

# Farmakoterapija hronične i akutne insuficijencije srca

Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju



# Srčana insuficijencija-definicija

- Insuficijentan **miokard** - ne može da zadovolji potrebe cijelog organizma za O<sub>2</sub> i energetske materijama, u mirovanju i fizičkoj aktivnosti.
- Srčana insuficijencija (SI) je klinički sindrom koji karakterišu tipični simptomi (gubitak daha, oticanje gležnjeva, malaksalost) i može biti praćen kliničkim znacima (povišen jugularni venski pritisak, zastoje promjene na plućima i periferni edemi)
- Strukturne i/ili funkcionalne abnormalnosti srca koje uzrokuju smanjen srčani udarni volumen i/ili povišen intrakardijalni pritisak punjenja u mirovanju (end-dijastolni pritisak) ili tokom napora.
- Prisutna kod 1-2% pacijenata u razvijenim zemljama, sa porastom do  $\geq 10\%$  kod ljudi  $> 70$  godina života.
- Klasifikacija: prema toku (akutna i hronična), prema ejekcionoj frakciji, prema lokalizaciji (SI lijevoj i desnog srca), NYHA.

# Etiologija srčane insuficijencije

- **Oboljenja koja zahvataju miokard:** ishemijska bolest srca (akutna i hronična manifestacija), toksična oštećenja (radioterapija, lijekovi, alkoholizam, teški metali), infekcija, autoimune bolesti (SLE, RA), infiltracija (amiloidoza, hemohromatoza, sarkoidoza), endokrini poremećaji (hiper- i hipotireoidizam, DM, feohromocitom, akromegalija), urođene kardiomiopatije.
- **Abnormalni uslovi opterećenja:** arterijska hipertenzija, urođene ili stečene valvularne stenozе, perikarditis, perikardijalni izliv, anemija, tireotoksikoza, hronična bubrežna insuficijencija (HBI)
- **Aritmije** - akutne i hronične

# Klasifikacija srčane insuficijencije (1)



- **Prema vrijednosti ejeckione frakcije (EF)** – značajna zbog etiologije, demografskih karakteristika, komorbiditeta, terapijskog odgovora.

Srčana insuficijencija (SI) sa **očuvanom EF (HFpEF)**  $\geq 50\%$  (odgovara dijastolnoj SI)

SI sa **srednje očuvanom EF (HFmrEF)** – EF 40-49%

SI sa **redukovanom EF (HFrEF)** - EF  $\leq 40\%$  (odgovara sistolnoj SI)

- **Prema toku:** akutna i hronična (najčešća)

Akutna SI – nekoliko kliničkih manifestacija: plućni edem - kardiogeni šok (dalje)

- **Dodatne karakteristike/podjele**

Stabilna i dekompenzovana hronična SI

Kongestivna akutna i hronična SI – preopterećenje volumenom cirkulišuće tjelesne tečnosti



# NYHA klasifikacija srčane insuficijencije

- Je funkcionalna klasifikacija na osnovu jačine simptoma, intolerancije na napor i kvalitet života. Međutim, intenzitet simptoma nije uvijek u korelaciji sa insuficijencijom miokarda.

**New York Heart Associaton (NYHA)** klasifikacija težine SI:

- **Klasa I** - bez ograničenja, uobičajeno fizičko opterećenje ne dovodi do zamora, gušenja ili palpitacija
- **Klasa II** - manje ograničenje fizičke aktivnosti, pacijent se osjeća dobro kada miruje, ali uobičajene aktivnosti izazivaju zamor, gušenje ili palpitacije
- **Klasa III** - značajno ograničavanje fizičke aktivnosti, pacijent se osjeća dobro u stanju mirovanja, ali male uobičajene aktivnosti dovode do simptoma bolesti
- **Klasa IV** - i najmanja fizička aktivnost dovodi do tegoba, simptomi SI su prisutni u mirovanju i pogoršavaju se i pri najmanjem fizičkom naporu

# Patofiziologija srčane insuficijencije

## Heart Failure Pathophysiology

Myocardial Injury → Reduced Cardiac Output

↓ Carotid baroreceptor stimulation  
↓ Renal perfusion

← Activation of the SNS  
Activation of the RAAS →

BNP  
ANP

↑ Heart Rate and inotropy  
Myocardial toxicity

Vasoconstriction - ↑ afterload  
(from increased angiotensin II)  
Hemodynamic alterations - ↑ preload  
(from increased aldosterone)

SNS Inhibited by:  
Beta-blockers

Negative remodeling  
Worsened LV Function

RAAS Inhibited by:  
ACE Inhibitors  
Angiotensin receptor blockers  
Aldosterone antagonists  
ADH Antagonists

Symptoms of heart failure

RAAS = Renin Angiotensin Aldosterone System  
SNS = Sympathetic Nervous System  
BNP = B-type Natriuretic Peptide  
ANP = A-type Natriuretic Peptide

# Patofiziologija srčane insuficijencije



**Osnovne hemodinamske promjene:** nedovoljan porast MV i porast komornog pritiska na kraju dijastole.

## Kompenzatorni mehanizmi – *circulus vitiosus*

- *↑ kontraktilnost miokarda i frekvenca srčanog rada (simpatikus)*
  - *Hipertrofija miokarda i dilatacija srca (održavanje MV)*
  - *Periferna vazokonstrikcija, hipoperfuzija*
  - *Aktivacija RAAS (vazokonstrikcija i retencija tečnosti)*
  - *Aktiviranje natriuretskih peptida (A, B type natriuretic peptide – ANP, BNP)*
- 
- **Farmakoterapija** – djeluje na pojedine ili na više kompenzatornih mehanizama.



# Simptomi i znaci hronične srčane insuficijencije

## SI lijevog srca

- Umor, konfuzija, nemir
- Kašalj, plućni edem
- Tahikardija
- Dispnea, tahipnea
- Paroksizmalna noćna dispnea
- Ortopnea
- Noćno mokrenje
- Galopni ritam trećeg i četvrtog tona
- Kaheksija (uznapredovala SI)

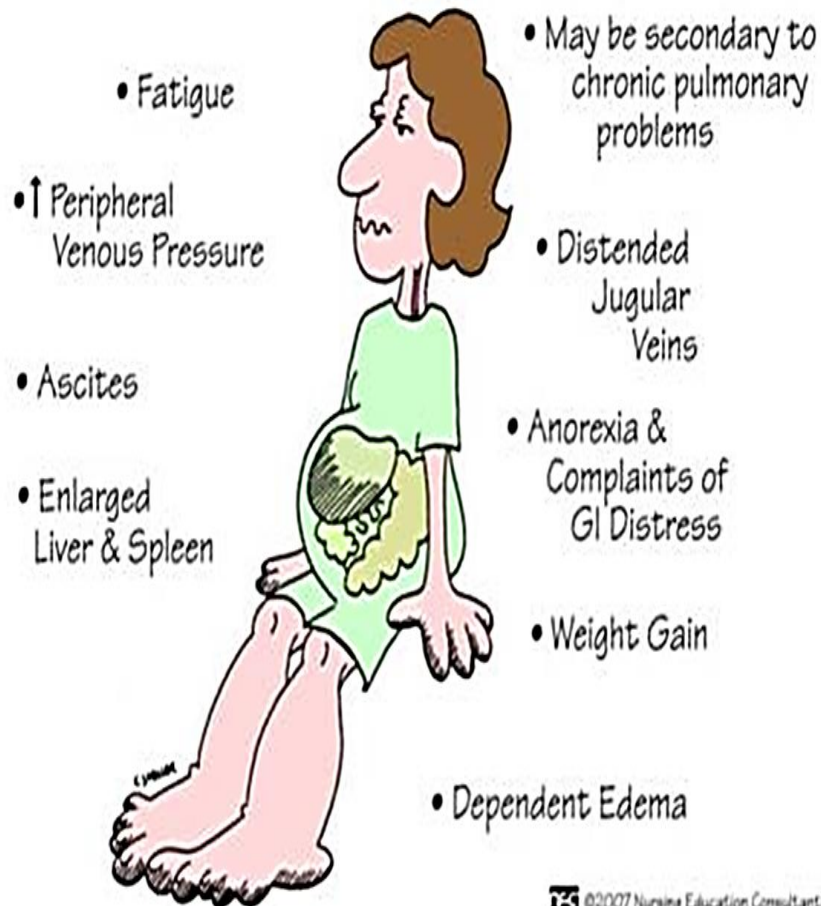




# Simptomi i znaci hronične srčane insuficijencije

## RIGHT SIDED ♥ FAILURE

(Cor Pulmonale)



## SI desnog srca

- Umor, porast tjelesne težine, kaheksija (uznapredovala SI)
- Gubitak apetita, dispepsija
- Nabrekle jugularne vrata
- Periferni edemi
- Ascites
- Hepato-, splenomegalija
- Inspiratorni pukoti

# Dijagnoza srčane insuficijencije



- Detaljna anamneza i fizički pregled (simptomi i znaci)
- **EKG** (najvažniji za isključivanje SI, osjetljivost 89%)  
Pacijenti sa SI – uvijek promjene na EKG (etiološki – CAD, AIM), bitan je u odabiru terapije u npr. bradikardiji, AF.
- **Ehokardiografija – EHO** najvažniji za postavljanje dijagnoze i određivanje tretmana - transtorakalni (TTE), u diferencijalnoj dijagnozi transezofagealna (TEE), stres EHO.
- **Imaging tehnike**: RTG i napradne (NMR, PET-CT, SPECT), koronarografija.
- **Laboratorijske pretrage** -Hb, kompletna krvna slika, elektroliti Na, K, Ca, urea, kreatinin, klirens (GFR), hepatogram, glukoza, HbA1c, lipidni profil, tireoidni hormoni, CRP, feritin.
- **Natriuretski peptidi** – ANP ili BNP. Normalna koncentracija – isključuje SI.  
U praksi se koristi NT-proBNP. Neophodan u postavljanju početne, radne dijagnoze – HFrEF i HFpEF. Gornja granica NT-proBNP  $\leq 125$  pg/mL, u akutoj SI  $\leq 300$  pg/mL.

# Ciljevi liječenja srčane insuficijencije

- Poboljšanje kliničkog statusa, funkcionalnog kapaciteta, kvaliteta života, sprečavanje hospitalizacije, smanjenje mortaliteta.
- **Terapijski pristup SI je složen, uključuje:**
  1. nefarmakološke mjere
  2. **farmakološku terapiju SI i komorbiditeta**
  3. primjenu različitih aparata, kardio resinhronizaciona terapija (CRT) i implantabilni kardioverter defibrilator (ICD)
  4. hirurške intervencije

## Nefarmakološke mjere liječenja SI:

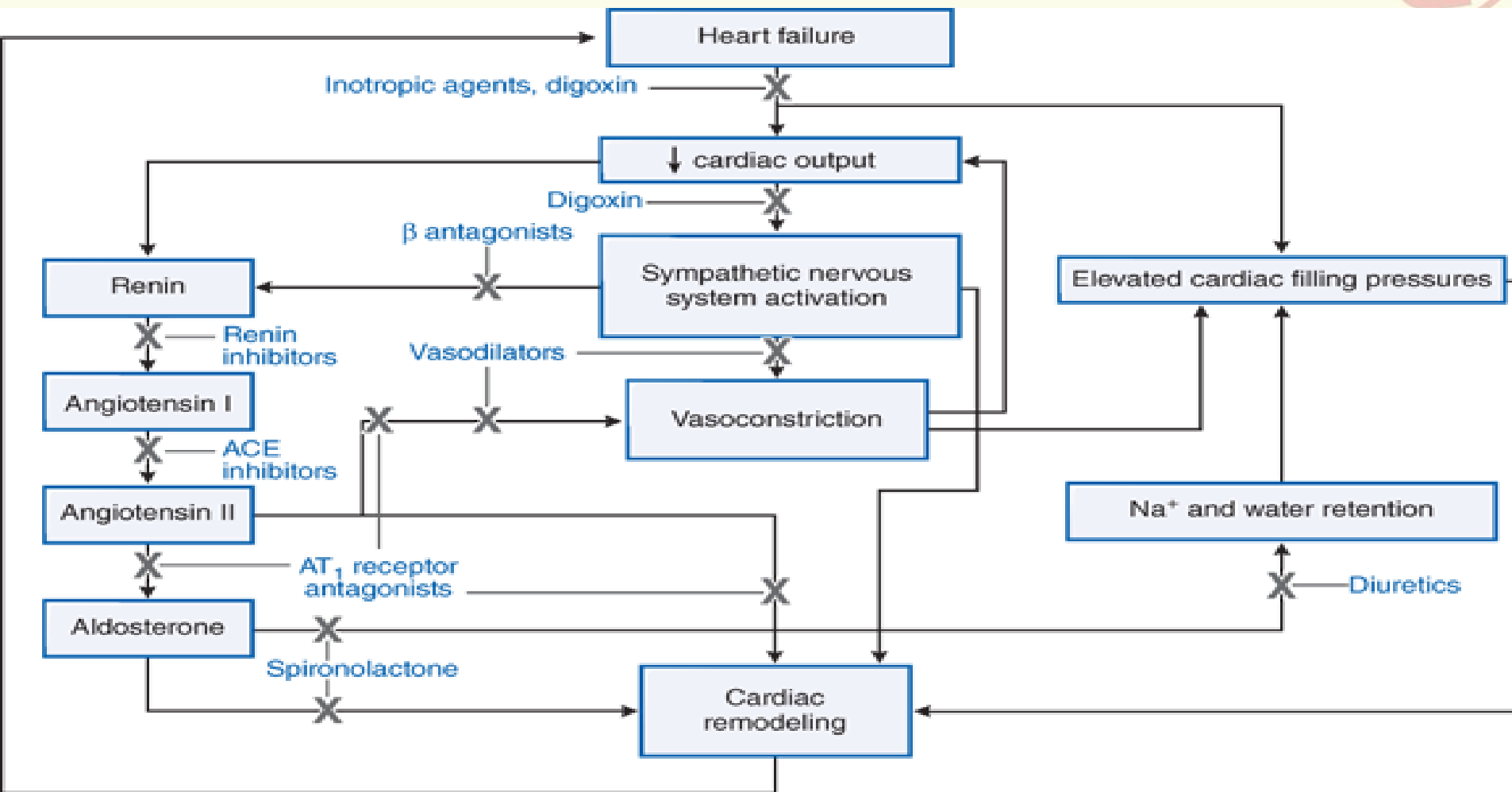
- Prestanak pušenja,
- Dijetetski režim (kontrola soli u ishrani, unosa tečnost na max. 1,5-2 L/dan)
- Ograničiti unos alkohola (2 standardna pića/dan za muškarce, 1 za žene)
- Izbjegavati ekstremne temperature i težak fizički rad, ali redovno šetati
- Imunizacija radi sprečavanja respiratornih infekcija

# Principi farmakoterapije SI



- **Za usmeni ispit iz Kliničke farmakologije ponoviti farmakologiju lijekova u liječenju insuficijencije srca (mehanizam djelovanja, farmakokinetika, indikacije, neželjene reakcije i interakcije) iz knjige Farmakologija, Varagić Milošević.**
- **Principi farmakoterapije SI – prema Smjernicama za dijagnostiku i liječenje akutne i hronične srčane insuficijencije Evropskog udruženja za kardiologiju 2016.**
- **Farmakoterapijske grupe u liječenju SI:**
  - Inhibitori renin-angiotenzin-aldosteron sistema(RAAS) - (ACEi, ARB), valsartan/sakubitril
  - Blokatori  $\beta$  adrenergičkih receptora
  - Diuretici (tiazidi, direktici Henleove petlje, antagonisti aldosterona/štede K)
  - Vazodilatatori, nitrati
  - Inotropni lijekovi, vazopresori
  - Lijekovi u liječenju komorbiditeta koji poboljšavaju prognozu SI

# Principi farmakoterapije SI – vrsta i mehanizam djelovanja lijekova u patofiziološkim putevima SI



# Farmakoterapija-ACE inhibitori (1)



- ACEi (enalapril, ramipril, lizinopril, fosinopril) su lijekovi izbora u liječenju SI, jer smanjuju mortalitet i morbiditet, **od asimptomatske disfunkcije lijeve komore do težih oblika poslije AIM.**
- Inhibišu nastanak vazokonstriktora – angiotenzina II, smanjeno lučenje aldosterona i noradrenalina i povećavaju koncentraciju vazodilatatora (bradikinin).
- Ne izazivaju refleksnu aktivaciju simpatikusa i RAAS.
- Smanjuju sistemske i pulmonarne vaskularne rezistencije.
- Ne mijenjaju frekvenciju srca
- Povećavaju minutni volumen i redukuju naprezanje zida desne i lijeve komore
- Redukuju periferni vaskularni otpor (vazodilatatori vena i arteriola).
- Povećavaju protok kroz skeletne mišiće i bubrege
- Povećavaju radni kapacitet pri opterećenju funkcionalno status prema NYHA.
- **Preporučuju se kod HFrEF (EF <40-45%), sa ili bez simptoma.**



# Farmakoterapija-ACE inhibitori (2)

- Terapija ACEi počinje malim dozama (npr. enalapril 2,5 mg 2x1/dan ili ramipril 2.5 mg 1x/dan), koje se postepeno povećavaju do maksimalno tolerisane doze (npr. enalapril 10-20 mg 2x1/dan ili ramipril 2x 2.5 mg/dan), u cilju postizanja odgovarajuće inhibicije RAAS, a ne samo do simptomatskog poboljšanja stanja bolesnika.  
Doziranje na ovaj način sprečava naglu hipotenziju u SI.
- **Oprez:** dodatni pad krvnog pritiska kod SI sa hipotenzijom, teškim oblikom SI i na prethodnoj terapiji sa diureticima.
- U slučaju da pacijent uzima diuretik koji štedi K, prekinuti ga dok se uvodi ACEi (ACEi suprimiraju aldosteron i dovode do zadržavanja K)
- Primjena per os.
- Povoljni efekti tek poslije 4 nedjelje!



# Farmakoterapija-ACE inhibitori (3)

- **NRL:** suhi nadražajni kašalj, angioedem, hipotenzija, akutna bubrežna insuficijencija (ABI) kod bilateralne stenoze renalne arterije.
- **Kontraindikacije:** bilateralna stenoza renalne arterije i angioedem, tokom prethodne terapije ACEi, trudnoća
- **Nepohodno je redovno praćenje bubrežne funkcije :**
  1. prije početka terapije; 1-2 nedelje nakon svakog povećanja doze; poslije 3. mjeseca i nakon svakih 6. mjeseci
  2. pri promjeni terapije koja može uticati na bubrežnu funkciju
  3. u bolesnika s prethodnom ili sadašnjom bubrežnom disfunkcijom ili poremećajem elektrolita.
- Posebna pažnja na bolesnike sa niskim krvnim pritiskom ili serumskim kreatininom preko 250 nmol/l!
- Ako je sistolni pritisak <100 mmHg, terapiju treba započeti pod nadzorom kardiologa

# Antagonisti receptora za angiotenzin II (ARB)

- Obično se koriste kao zamjena kod nepodnošljivosti ACEi (naročito kod suvog kašlja, angioedema, porasta kreatinina i hiperkalijemije).
- ARB inhibišu RAAS direktnom blokadom AT1 receptora, smanjuju vazokonstrikciju, hipoperfuziju vitalnih organa, remodelovanje srca, hipernatrijemiju, retenciju tečnosti i hipokalijemiju. Ne utiču na sistem kalikrein-kinin-prostaglandin.
- Za terapiju SI registrovani su **valsartan, losartan, kandesartan**.
- Netitrabilni lijekovi (povećavanje maksimalne doze ne dovodi do boljeg terapijskog efekta). Npr. losartan, dnevna doza 50 mg.
- Primjena per os.
- **Kontraindikacija:** trudnoća.
- Nemaju prednost u liječenju SI u odnosu na ACEi , osim kod nepodnošljivosti ACEi.

# Valsartan/neprilizin (sakubitril)



- Novi lijek – indikovano kod terapijskog neuspjeha sa ACEi.
- Djeluje na RAAS i neutralni endopeptidni sistem (natriuretičke peptide, ANP, BNP)
- Kombinacija je inhibitor angiotenzinskih receptora i neprilizina; valsartan blokira RAAS, a sakubitril inhibiše neprilizin, odnosno, smanjuje degradaciju natriuretičkih peptida i bradikinina
- Povećana koncentracija ANP, BNP i bradikinina- porast diureze, natriureze, vazodilatacije, miokardne relaksacije i sprečavanje remodelacije miokarda.
- Preporučeno kao zamjena za ACEi za dalje smanjenje rizika od smrti i hospitalizacije kod SI kod ambulantnih pacijenata sa HFrEF koji ostaju simptomatčni uprkos optimalnoj terapiji sa ACEi, beta-blokatorima i MRA .
- NRL: hipotenzija.

# Blokatori $\beta$ adrenergičkih receptora (1)



- Dugo bili kontraindikovani u SI (do 1997.) zbog negativno ino- i hronotropnog djelovanja. Ispitivanja sa karvedilolom dokazala su snižavanja smrtnosti za 65% u SI NYHA II-IV.
- Beta blokatori u SI smanjuju toksično djelovanje simpatikusa (noradrenalina) na apoptozu kardiomiocita, blokirajući  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  i  $\alpha$  receptore u insuficijentnom srcu i inhibišući aktivaciju RAAS.
- **Danas se preporučuju u terapiji svih bolesnika sa simptomatskom stabilnom SI (HFrF), jer poboljšavaju simptome, utiču na remodelovanje srca, smanjuju smrtnost i produžavaju život.**
- Klasifikacija : kardioselektivni beta blokatori ( $\beta_1$ ): ATENOLOL, BISOPROLOL, METOPROLOL, i neselektivni  $\beta_1$  i  $\beta_2$  blokatori PROPRANOLOL, SOTALOL.
- **U liječenju SI su preporučeni: karvedilol, metoprolol, bisoprolol, nebivolol.**
- **Prednost u odnosu na metoprolol ima neselektivni  $\beta$  blokator KARVEDILOL (blokora  $\beta_1$  u miokardu i  $\alpha_1$  glatkim mišićima arteriola - vazodilatacija)**
- **NEBIVOLOL – osim što blokira  $\beta_1$  receptore, ali stimuliše  $\beta_3$  i oslobađa i NO – indikovano u SI sa ishemijskom bolesti.**

# Blokatori $\beta$ adrenergičkih receptora (2)

- Liječenje započeti ACEi i diureticima, uz postepeno uvođenje  $\beta$  blokatora
- Početna doza  $\beta$  blokatora mora biti mala (npr. karvedilol 3,125 mg 2x1), a povećanje doze je sporo (povećanje na 2-3 nedjelje) do ciljne doze (npr. karvedilol 25 mg 2x1), da bi se izbjeglo izraženo snižavanje frekvencije.
- Započeti terapiju kod tzv. „suhom stadijumu” bolesnika, bez prisustva viška tečnosti, odnosno edema.
- Kod bolesnika sa disfunkcijom lijeve komore (sa ili bez simptomatske SI), nakon AIM se preporučuje dugotrajna upotreba beta blokatora pored ACEi, radi smanjenja mortaliteta.
- **NRL: bradikardija, osjećaj umora, hladni ekstremiteti, napad astme, srčana insuficijencija.**
- **Kontraindikacije: dekompenzovana SI, bradikardija, AV blok II i III.**
- Selektivni  $\beta$  blokatori imaju prednost kod pacijenata sa DM, astmom i HOBP.
- Uvijek kontrolisati puls! Kod izražene bradikardije, mogu se primijeniti  $\beta$  blokatori sa ISA (intrizička simpatikomimetička aktivnost) : pindolol, acebutalol.

# Doze lijekova u SI

	Početna doza (mg)	Doza održavanja (mg)
<b>ACEI</b>		
Katopril <sup>a</sup>	6.25 (3x1)	50 (3x1)
Enalapril	2.5 (2x1)	10-20 (2x1)
Lizinopril <sup>b</sup>	2.5-5.0 (1x1)	20-35 (1x1)
Ramipril	2.5 (1x1)	10 (1x1)
Trandolapril <sup>a</sup>	0.5 (1x1)	4 (1x1)
<b>Beta blokatori</b>		
Bisoprolol	1.25 (1x1)	10 (1x1)
Karvedilol	3.125 (2x1)	25 (2x1)
Metoprolol sukcinat (CR/XL)	12.5-25 (1x1)	200 (1x1)
Nebivolol <sup>c</sup>	1.25 (1x1)	10 (1x1)
<b>ARB</b>		
Kandesartan	4-8 (1x1)	32 (1x1)
Valsartan	40 (2x1)	160 (2x1)
Losartan <sup>b,c</sup>	50 (1x1)	150 (1x1)
<b>MRA</b>		
Eplerenon	25 (1x1)	50 (1x1)
Spironolakton	25 (1x1)	50 (1x1)
<b>ARNI</b>		
Sakubitril/ valsartan	49/51 (2x1)	97/103 (2x1)
<b>Blokatori I<sub>κ</sub>-kanala</b>		
Ivabradin	5 (2x1)	7.5 (2x1)

Diuretici	Početna doza (mg)	Uobičajena dnevna doza (mg)		
Diuretici Henleove petlje <sup>a</sup>				
Furosemid	20-40	40-240		
Bumetanid	0.5-1.0	1-5		
Torasemid	5-10	10-20		
Tiazidni diuretici <sup>b</sup>				
Bendroflume- tiazid	2.5	2.5-10		
Hidrohlorotia- zid	25	12.5-100		
Metolazon	2.5	2.5-10		
Indapamid <sup>c</sup>	2.5	2.5-5		
Diuretici koji štede kalijum <sup>d</sup>				
	+ACEI/ ARB	-ACEI/ ARB	+ACEI/ ARB	-ACEI/ ARB
Spironolakton/ eplerenon	12.5-25	50	50	100-200
Amilorid	2.5	5	5-10	10-20
Triamteren	25	50	100	200

# Diuretici – antagonisti aldosteronskih receptora



- Spironolakton i eplerenon su antagonisti aldosterona – mineralokortikoidni antagonisti (MRA) – slabi diuretici i neurohumoralni modulatori.
- Blokiraju djelovanje aldosterona na homeostazu vode i elektrolita, ali u SI, naročito nakon AIM i disfunkciji lijeve komore, blokiraju mineralokortikoidne receptore i sprečavaju fibrozu krvnih sudova miokarda, hipertrofiju lijeve komore, disfunkciju endotela, ventrikularne aritmije i apoptozu/nekrozu kardiomiocita - odgovornost aldosterona (aktivacija RAAS).
- Preporučuju se za pacijente sa teškom HFrEF (NYHA III-IV) koji ostaju simptomatični uprkos tretmanu sa ACEi i beta-blokatorima da bi se smanjio rizik od hospitalizacije i smrt .
- Primjena per os, male doze.



# Diuretici – antagonisti aldosteronskih receptora

- OPREZ – uvođenje ovih lijekova kod pacijenata sa HBI (klirens kreatinina  $<30$  ml/min) i rizika za hiperkalijemiju. Neophodno provjeravati nivo K u serumu ( $>5,0$  mol/l).
- Ako se simptomi održavaju, a normoK postoji - povećati dozu na 50mg/ dan (kontola K i kreatinina za 7 dana)
- NRL: spironolakton ima antiandrogeno djelovanje. Izaziva ginekomastiju (10% muškaraca), bolan mastitis (uni i bilateralan), valunge, impotenciju, a virilizaciju kod žena. U tom slučaju terapiju spironolaktonom obustaviti.
- Eplerenon – je selektivan za mineralokortikoidne receptore, ne blokira druge steroidne receptore, te ne izaziva antiandrogena NRL.
- Eplerenon – antihipertenzivno djestvo slično ACEi i kardioprotektivno kao spironolakton.

# Farmakoterapija- ostali diuretici (1)



- Diuretici su preporučeni sa ciljem da se **poboljšaju simptomi**, smanji broj hospitalizacija i da se poveća kapacitet kod pacijenata sa znacima i/ili simptomima hipervolemije.
- Esencijalni lijekovi u terapiji akutne SI (furosemid), koja se manifestuje kao plućna kongestija, plućni edem ili periferni edemi, kao i za hroničnu terapiju u smislu održavanja euvolemijskog stanja (tiazidi, diuretici Henleove petlje).
- Diuretike, ako je moguće, uvijek dodavati u kombinaciji sa ACEi (diuretici dovode do povećanja renina, što ACEi antagonizuju)
- Blaga SI uspješno se liječi tiazidnim diuretikom, ali kod pogoršanja SI koriste se diuretici Henleove petlje radi smanjenja kongestije (mogu se i kombinovati tiazidi sa diureticima Henleove petlje )
- Diuretike koji štede K (spironolakton, amilorid) uvesti u terapiju SI samo ako se hipokalijemija održava uprkos ACE inhibitorima ili u NYHA III-IV.



# Farmakoterapija-diuretici (2)

- **Tiazidni diuretici:** hidrohlorotiazid, hlorotiazid, indapamid.  
Netitrabilni lijekovi (max. doza 25 mg/dan).  
NRL: hipoK, hiperglikemija, hiperurikemija.
- **Diuretici Henleove petlje** (furosemid, torasemid, bumetanid) – per os i i.v. primjena.

Snažni diuretici, ali i vazodilatatori (važno u plućnom edemu zbog dekongestije). Početak djelovanja nakon 15 min, max. 3h.

## Oprez kod pacijenata:

- Na terapiji digitalisom zbog moguće hipo K, naročito ako pacijenti ne uzimaju redovno K, ili su ranije imali hipokalijemiju ili aritmije.
- Kod starijih pacijenata, onih sa HBI (hronična bubrežna insuficijencija), tiazidni neefikasni te se mijenjaju sa direkticima Henleove petlje.

# Drugi lijekovi u liječenju SI



- **Ivabradin** (blokator praženjenja u SA čvoru) treba da se razmotri za smanjenje rizika od SI hospitalizacije ili kardiovaskularne smrti kod simptomatskih pacijenata sa  $EF \leq 35\%$  u sinusnom ritmu i pulsom u mirovanju  $\geq 70/\text{min}$  uprkos tretmanu sa  $\beta$ -blokatorima u maksimalno tolerisanim dozama, ACEi (ili ARB), i MRA.
- **Kombinacija Hidralazina (antihipertenzivni vazodilatator) i isosorbid-dinitrata (organski nitrat)** može da se razmotri kao alternativa kod simptomatskih pacijenata sa HFrEF koji ne mogu da tolerišu ni ACEi ( niti ARB) ili su ovi lijekovi kontraindikovani ili se sa oprezom mogu dodati simptomatskim pacijentima uprkos terapiji ACEi, ARB, MRA, beta blokatorima.

Kardiotonički glikozidi – digoksin, digitoksin – najstatiji lijekovi u liječenju srčane insuficijencije.

*Digitalis lanata* (naprstak)





# Farmakoterapija-kardiotonički glikozidi (1)

- **Primjena kod simptomatčnih pacijenata sa HFrEF, koji su u sinusnom ritmu sa uvećanim srcem (NYHA III-IV), a uprkos tretmanu sa ACEi, beta-blokatorima, i MRA.**
- **Indikovani kod HFrEF sa atrijskom fibrilacijom sa brzim komornim odgovorom. Ciljna vrijednost frekvencije na terapiji sa digoksinom je 70-90 /min, max 110/min, uz beta blokatore ili prije njih.**
- Kardiotonički glikozidi usporavaju frekvenciju srca i poboljšavaju kontraktilnost i funkciju komora, a time i smanjuju simptome.
- **Digoksin i digitoksin se daju per os i parenteralno, a djeluju:**
  - pozitivno inotropno bez povećanje potrošnje  $O_2$  (povećanje kontraktilnosti)
  - negativno hronotropno (bradikardija, usporenje sprovođenja u AV čvoru)
  - pozitivno batmotropno (pojačava automatizam i stvaranje ektopičnih žarišta)

# Farmakoterapija-kardiotonički glikozidi (2)

- **↑ automatizam miokarda (pozitivno batmotropno djelovanje) direktno na membranu ćelije - povećana ekscitabilnost kardiomiocita.**
- Dovodi do naizmjenične promjena dužine trajanja AP, stvaranja ektopičnih žarišta – naročito u Purkinjeovim vlaknima, osim SA. Mogu izazvati razne aritmije.
- **Kardiotonici su aritmogeni zbog čega nisu lijekovi prvog izbor u SI (ako je u sinus ritmu).**
- Oprez. Anamneza - prethodne aritmije izazvane kardiotonicima
- Prethodna digitalizacija – potpuna 1/3 letalne doze digitalisa.



Atrial Tachycardia with AV Block





# Farmakoterapija-srčani glikozidi (3)



**NRL: kardijalne** - bradikardija, SA blok, VES, AV blokovi, ventrikularna tahikardija, fibrilacija, bigeminija, trigeminija; **ekstrakardijalne NRL:** mučnina i povraćanje, poremećaji vida (bijeli ili žuti halo u vidnom polju, pospanost, konfuzija, toksične psihoze. NRL su zavisne od doze i stepena oštećenja miokarda.

- **Kontraindikacije:** **ishemijska bolest srca**, bradikardija, AV- blok II i III stepena, sindrom bolesnog sinusnog čvora, WPW sindrom, hipokalijemija i hiperkalcijemija.
- Mala terapijska širina! (toksičnost)
- Oprez: interakcije za diureticima (furosemid)-hipoK. min. konc. K 3.5 mmol/L
- Dnevna doza digoksina je 0,25-0,375. Terapija se može započeti sa 0,25 mg 2x dnevno tokom dva dana (doza digitalizacije).
- Kontrola bubrežne funkcije (klirens kreatinina) i K prije početka terapije!

# Liječenje SI sa očuvanom EF



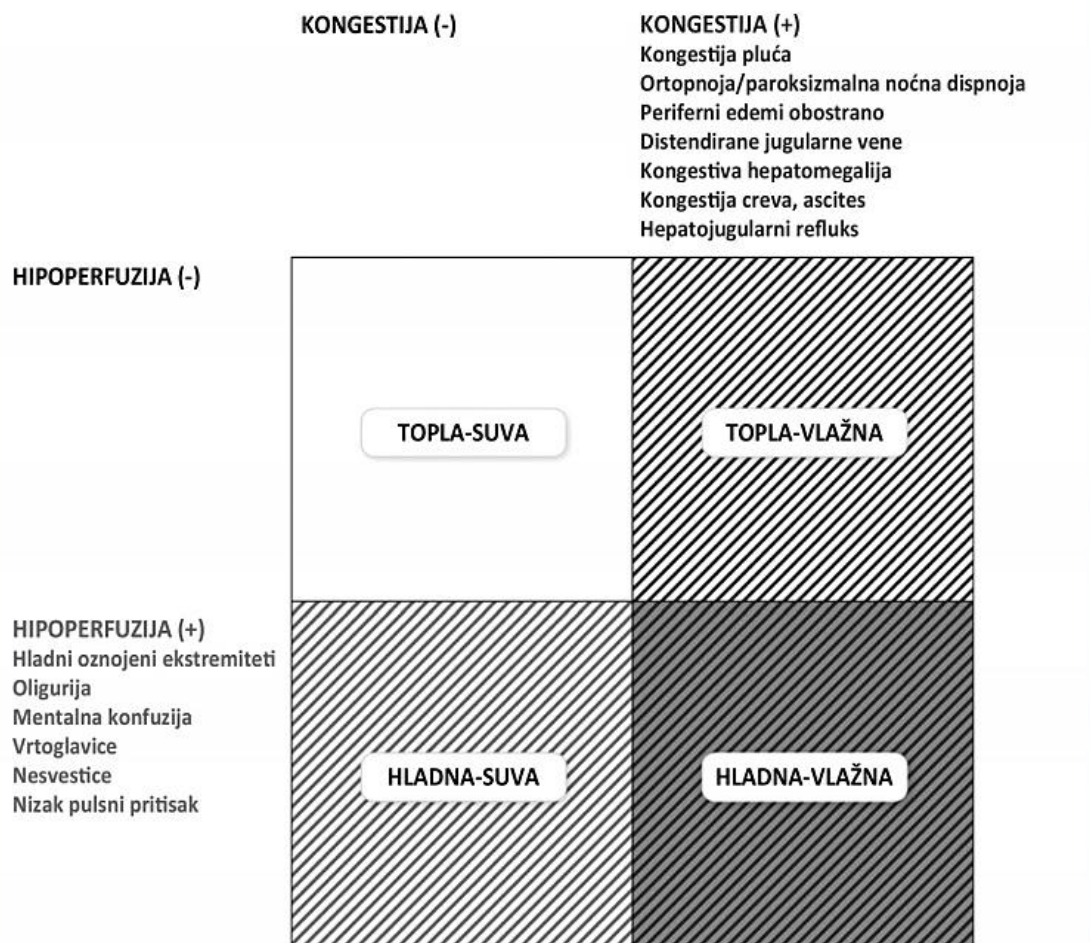
- Patofziologija HFpEF i HFmrEF je heterogena, i sa različitim fenotipovima koji uključuju različite prateće KVS bolesti (npr. AF, arterijska hipertenzija, CAD, plućna hipertenzija) i nekardiovaskularne bolesti, dijabetes, HbI, anemija, HOBP, gojaznost
- U poređenju sa HFrEF pacijentima, hospitalizacija i smrt pacijenata sa HFmrEF/HFpEF su najverovatnije nekardiovaskularnog porijekla.
- Nijedan tretman do sada nije ubjedljivo pokazan kao način za smanjenje morbiditeta ili mortaliteta kod pacijenata sa HFpEF ili HFmrEF.
- Diuretici su preporučeni kod pacijenata sa kongestijom sa HFpEF ili HFmrEF sa ciljem da se ublaže simptomi i znaci.
- **VAŽNO: liječiti kardiološke i nekardiološke komorbiditete.**
- Izvjesnu prednost ima uvođenje kandesartana, nebivolola, digoksina, spironolaktona.



# Akutna srčana insuficijencija (aSI)

- **Urgentno stanje !**
- U većini slučajeva, pacijent sa aSI se prezentuju sa normalnim TA (90-140 mmHg) ili povišenim vrijednostima (>140 mmHg; hipertenzivna akutna srčana slabost) sistolnog krvnog pritiska. Samo 5-8% svih pacijenata se prezentuje sa niskim SBP (npr <90 mmHg; hipotenzivna aSI), što je povezano sa lošom prognozom, posebno kad je hipoperfuzija takođe prisutna  
**Etiološki:** AIM, ventrikularne aritmije, valvularne stenoze, disekcija, hipertenzivna kriza, septikemija, tireotoksikoza, dekompenzacija hronične insuficijencije, alkoholizam.
- **6 kliničkih manifestacija aSI:** dekompenzacija hronične SI, plućni edem, hipertenzivna SI, kardiogeni šok, izolovana aSI desnog srca, usljed akutnog koronarnog sindroma.
- **Dijagnoza** – kao kod hronične SI.
- **Različit terapijski pristup** , kojim se olakšavaju simptomi, ali ne smanjuje mortalitet.

# Akutna srčana insuficijencija (aSI)



Hipoperfuzija nije sinonim za hipotenziju, ali hipoperfuzija je često udružena sa hipotenzijom.

KA

**Slika 12.1** Kliničke karakteristike pacijenata sa akutnom srčanom slabošću i prisustvom ili odsustvom kongestije i/ili hipoperfuzije

- Karakteriše je plućna kongestija, ali kliničkom slikom može dominirati smanjen MV i hipoperfuzija tkiva.
- **Forrester-ova klasifikacija aSI (slika).**
- Akutna SI može biti akutna (kardiogenu), dispneja sa znacima plućne kongestije, uključujući edem pluća.
- Može biti i kardiogeni šok (nizak arterijski pritisak, oligourija i hladni periferni dijelovi tijela- razlikovati od edema pluća).

# Farmakoterapija akutne srčana insuficijencije

**Terapija akutne SI - različita i individualno prilagođena**

- Cilj: smanjiti kongestiju i povećati minutni volumen srca.

- **Oksigenoterapija (SO<sub>2</sub> do 95%), neinvazivna ventilacija**

**Najčešći lijekovi izbora:**

- **Morfijum** – kod anksioznih i dispnoičnih pacijenata (i.v. bolus 2.5 mg)
- **Diuretici Henleove petlje** (furosemid, torasemid, bumetanid)
- **Vazodilatatori** (Na-nitroprusid, nitroglicerina, izosorbid-dinitrat)
- **Inotropni i vazopresorni lijekovi** (dopamin, dobutamin, noradrenalin, adrenalinlevosimendan, digitalis)

# Farmakoterapija akutne srčane insuficijencija

## Terapija:

**Diuretici Henleove petlje** – npr. furosemid 20-40 mg iv (bolus ili infuzija). Maksimalna doza 240 mg/dan. Furosemid je snažan diuretik i vazodilatator (važno za dekongestija pluća), početak djelovanja 15 minuta;

Oprez kod TA  $\leq 90$  mmHg. NRL: hipotenzija, hipo-Na, hipo-K, hipovolemija, dehidracija-

**Vazodilatatori i.v.** (samo kod pacijenata sa TA  $>110$  mmHg, sa oprezom TA 90-110 mmHg bez simptomatske hipotenzije). Predstavници su nitroglicerina, izosorbida dinitrata, nitroprusida. Smanjuju TA, pritisak punjenja komora, sistemski vaskularni otpor, plućnu kongestiju i poboljšavaju dispneju.

**Tabela 12.4** Intravenska primena vazodilatatora u lečenju akutne srčane slabosti

Vazodilatator	Doziranje	Glavni štetni efekti	Drugo
Nitroglicerina	Početi sa 10-20 $\mu\text{g}/\text{min}$ , povećavati do 200 $\mu\text{g}/\text{min}$	Hipotenzija, glavobolja	Razvoj tolerancije kod kontinuirane primene
Izosorbida dinitrat	Početi sa 1 mg/h, povećavati do 10 mg/h	Hipotenzija, glavobolja	Razvoj tolerancije kod kontinuirane primene
Nitroprusid	Početi sa 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , povećavati do 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Hipotenzija, toksičnost izocijanata	Fotosenzitivan
Nesiritide <sup>a</sup>	Bolus 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + infuzija 0,01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Hipotenzija, glavobolja	



# Farmakoterapija akutne srčane insuficijencije

Inotropni lijekovi – kod pacijenata sa hipotenzijom, u prisustvu hipoperfuzije ili kongestije, ali ne kod aSI sa smanjenim MV usljed hipovolemije

**DOPAMIN** - djeluje na  $D_1$  i  $D_2$  receptore, ali i na  $\alpha$  i  $\beta$

- Vazodilatacija cerebralnih, koronarnih, renalnih i mezenterijalnih arterija (vazokonstrikcija arterija i vena u koži, mišićima, masno tkivo). Stimuliše kontraktilnost, srčanu frekvenciju, AV provodljivost.
- **Efikasnost zavisna od doze**

$\leq 3 \mu\text{g/kg/min}$  – **kod rezistencije na furosemid, poboljšavaju perfuziju bubrega;**

$5 - 10 \mu\text{g/kg/min}$  – **vazokonstriktorno, kardiogeni i hipovolemijski šok.**

**Indikacije** : kongestivna srčana insuficijencija, AIM, sepsa, trauma, AIB

**DOBUTAMIN** djeluje slično kao DOPAMIN; slabiji uticaj na automatizam i krvni pritisak. Pogodniji u akutnoj SI (rijeđe aritmije i hipotenzija).

Indikacije i NRL – kao DOPAMIN.

Doziranje DOPAMINA i DOBUTAMINA – monitoring frekvence, TA i diureze.

**Svi inotropni lijekovi su aritmogeni! Postepen prekid terapije kada se uspostavi perfuzija. Drugi predstavnici inotropa su levosimendan i milrinon.**



# Farmakoterapija akutne srčane insuficijencije

- **Vazopresorni lijekovi (noradrenalin, adrenalin)** su indikovani kod kardiogenog šoka, kada kombinacija inotropnih lijekova i tečnosti ne može da podigne krvni pritisak iznad 90 mmHg.
- Međutim, u kardiogenom šoku je visoka periferna vaskularna rezistencija te se koriste što kraće.
- U kombinaciji sa dopaminom ima aditivan vazopresorni efekat.
- **Digoksin** – u aSI sa brzm AF ( $\geq 110/\text{min}$ ) – i.v bolus 0.25-0.5 mg.

**Tabela 12.5** Pozitivni inotropni agensi i vazopresori u terapiji akutne srčane slabosti

Vazodilatator	Bolus	Infuzija
Dobutamin <sup>a</sup>	Ne	2-20 $\mu\text{g/kg/min}$ (beta +)
Dopamin	Ne	3-5 $\mu\text{g/kg/min}$ - pozitivni inotropni agens (beta +) >5 $\mu\text{g/kg/min}$ - pozitivni inotropni agens (beta +), vazopresor (alfa +)
Milrinone <sup>a,b</sup>	25-75 $\mu\text{g/kg}$ tokom 10-20 min	0,375-0,75 $\mu\text{g/kg/min}$
Enoksimon <sup>a</sup>	0,5-1,0 $\mu\text{g/kg}$ tokom 5-10 min	5-50 $\mu\text{g/kg/min}$
Levosimendan <sup>a</sup>	12 $\mu\text{g/kg}$ tokom 10 min (opciono) <sup>c</sup>	0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ što može biti smanjeno do 0,05 $\mu\text{g/kg/min}$ ili povećano do 0,2 $\mu\text{g/kg/min}$
Noradrenalin	Ne	0,2-1,0 $\mu\text{g/kg/min}$
Adrenalin	1 mg može biti ordiniran intravenski tokom reanimacije, ponavljati na 3-5 min	0,05-0,5 $\mu\text{g/kg/min}$

# Lijekovi u liječenju AKUTNE srčane insuficijencije

- Hypoperfusion(-)
- Congestion (-)
- **Adjust oral medication**

Warm  
& Dry

- Hypoperfusion(-)
- Congestion(+)
- **Vasodilator**
- **Diuretics**

Warm  
& Wet

- Hypoperfusion(+)
- Congestion(-)
- **Fluid challenge**
- **Inotropic agent**

Cold  
& Dry

- Hypoperfusion(+)
- Congestion(+)
- **Inotropic agent**
- **Diuretics**
- **Mechanical circulator support if necessary**

Cold  
& Wet

# Algoritam liječenja akutne srčane insuficijencije

- **Dekompenzacija hronične SI** – vazodilatator, diuretik Henleove petlje, inotropi lijekovi kod izražene hipotenzije i hipoperfuzije bubrega (oligurija)
- **Plućni edem** – morfin, oksigenoterapija, diuretik Henleove petlje (kongestija i retencija tečnosti), vazodilatatori (normotenzija ili povišen TA), inotropi lijekovi kod izražene hipotenzije i hipoperfuzije bubrega (oligurija).
- **Hipertenzivna SI** – vazodilatatori i male doze diuretika.
- **Kardiogeni šok** – nadoknada tečnosti, inotropni lijekovi ako je TA ispod 90 mmHg, noradrenalin (pogoršanje kliničke slike), mehanička potpora.
- **Izolovana aSI desnog srca** – inotropni lijekovi posebno kod znakova hipoperfuzije organa. Isključiti plućnu emboliju i AIM desne komore.
- **Akutni koronarni sindrom** – liječenje nestabilne AP, STEMI i nonSTEMI



# Hvala na pažnji



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ  
UNIVERSITY OF BANJA LUKA  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
FACULTY OF MEDICINE

