

# VLOGA IN PRIČAKOVANI UČINKI ZDRAVIL PRI SRČNEM POPUŠČANJU S PRIKAZOM PRIMERA

AVTOR / AUTHOR:

Tina Morgan, mag. farm., spec. klin. farm.

*Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik,  
Golnik 36, 4204 Golnik*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tina.morgan@klinika-golnik.si

## 1 IZOBRAŽEVALNI POMEN

V prispevku se bom osredotočila na to, kakšni so pričakovani učinki in neželeni učinki zdravil, ki se najpogosteje uporabljajo pri starostnikih za zdravljenje srčnega popuščanja, kakšno vlogo v terapiji imajo in kako jo laično, a strokovno pravilno razložiti pacientom v upanju, da bi izboljšali sodelovanje in morda prispevali k zmanjšanju tveganja za zaplete.

## 2 OPIS PACIENTA OZ. PROBLEMA

Hospitalno smo zaradi dekompenzacije srčnega popuščanja obravnavali 82-letnega gospoda z arterijsko hipertenzijo,

hiperlipidemijo, sladkorno boleznijo na insulinu, debelostjo (169 cm, 116 kg), srčnim popuščanjem in atrijsko fibrilacijo. Kadil ni nikoli. Antikoagulantno zdravljenje je odklonil.

Predvsem zadnja dva meseca opaža, da se že pri hoji hitro zadiha. Je zelo malo fizično aktiven, veliko se vozi z avtomobilom, ker mu že hoja predstavlja velik napor. Noge ima otečene, za trebuh ne ve, ker je že sicer velik, je pa zadnje dni opazil, da je otekel v obraz.

Slabo mu ni bilo, prehlajen ni bil, ni imel vročine ali mrzlice. Zanika črno blato ali težave z odvajanjem. Srčni utrip je bil ob sprejemu 100 utripov/minuto, arterijski pritisk 135/88 mm Hg.

Doma se zdravi z naslednjimi zdravili:

- spironolakton 25 mg tabl zjutraj
- acetilsalicilna kislina 100 mg tabl 1x dnevno
- atorvastatin 20 mg tabl 1x dnevno
- lerkanidipin 20 mg tabl 1x dnevno
- enalapril 20 mg tabl 2x 1 tbl dnevno
- paroksetin 20 mg tabl 1x dnevno
- tamsulozin SR 0,4 mg tabl 1x dnevno
- indapamid SR 1,5 mg tabl 1 dnevno
- insulin 20-30 enot na obrok (odmerek si prilagaja), imen ne pozna.

Od laboratorijskih preiskav so bili elektroliti v mejah normale, kalij 4,3 mmol/L, kreatinin za njegovo starost nekoliko povišan (86  $\mu$ mol/L), hemogram brez odstopanj.

V bolnišnici smo ga zdravili z intravenskim furosemidom, zamenjali so zaviralec ACE in v terapijo dodali še nekaj zdravil. Ob odpustu je bil kreatinin 156  $\mu$ mol/L, serumski kalij 4,8 mmol/L, ostali laboratorijski parametri pa brez pomembnih odstopanj. Jutranje tehtanje je pokazalo izgubo 10 kg tekočine v času hospitalizacije. Pred odpustom je bil arterijski pritisk 125/70 mmHg, srčni utrip med 80 in 90 utripi/minuto.

Ultrazvok srca je pokazal nekoliko razširjeno srce, zadebeljene stene prekata in nekoliko zmanjšan iztisni delež, okrog 60%.

Odpustili smo ga s spodnjo terapijo in navodili, naj čez en teden opravi kontrolo pri osebnem zdravniku zaradi poslabšanja delovanja ledvic in z namenom kontrole elektrolitov.

Terapija ob odpustu:

- furosemid 40 mg 1 tabl zjutraj
- spironolakton 25 mg 1 tabl zjutraj
- perindopril 4 mg tabl 1 zjutraj in 1 zvečer
- bisoprolol 2,5 mg 1 tabl zjutraj
- tamsulozin SR 0,4 mg tabl zvečer
- acetilsalicilna kislina 100 mg 1 tabl pol ure pred obrokom



- atorvastatin 20 mg 1 tabl zvečer
- paroksetin 20 mg 1 tabl zjutraj
- trimetazidin SR 35 mg 1 tabl zjutraj
- Insulin Novomix 50 (26+36+24 enot)

Ukinili smo lerkanidipin in indapamid.

## 3 DISKUSIJA

Pričakovani izidi zdravljenja srčnega popuščanja z zdravili se močno razlikujejo, če gre za **srčno popuščanje z zmanjšanim iztisnim deležem (SPz)** ali za obliko **z ohranjenim iztisnim deležem (SPo)** in ali je osnovni bolezn pridužena **atrijska fibrilacija (AF)** (1).

Pri starostnikih je srčno popuščanje z ohranjenim iztisnim deležem (s prevalenco približno 10% pri starejših od 80 let) pogostejše kot oblika z zmanjšanim iztisnim deležem, zato za večino starostnikov (in približno polovico vseh pacientov) s srčnim popuščanjem nimamo na voljo terapije, ki bi podaljševala življenje oz. spremenila potek bolezni (2). Za starostnike z obliko srčnega popuščanja z zmanjšanim iztisnim deležem (predvsem ishemične etiologije) sicer kaže, da so učinki zdravil podobni kot pri mlajših, vendar je med preiskovanci v kliničnih raziskavah delež starostnikov še vedno majhen (3).

Ne glede na drugačna pričakovanja in izide zdravljenja uporabljamo za vse oblike srčnega popuščanja enaka zdravila, vendar z drugačnimi pričakovanji.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je še posebej pogosto prisotna atrijska fibrilacija, ki v kroničnem poteku navadno kaže na hujšo okvaro srca, kjer sicer učinkovita zdravila, npr. zaviralci receptorjev beta, ne zmanjšujejo smrtnosti, kot sicer pri ljudeh s SPo in sinusnim ritmom. Poleg tega ob AF zdravljenje pomembno zaplete antikoagulantno zdravljenje (1, 4). Zaradi zgoraj navedenega je zdravljenje pri starostnikih pogosto usmerjeno pretežno k zmanjševanju **prekomerno povišanega arterijskega pritiska in/ali srčne frekvence**, ki sta lahko vzrok za akutno dekompenzacijo srčnega popuščanja, in **volumske preobremenitve**. Te poglobitve strategije izkoriščamo tako v kroničnem kot pri akutnem zdravljenju srčnega popuščanja.

### Komentar k zdravilom za zdravljenje srčnega popuščanja in razlaga

Pri gospodu je volumska preobremenitev povzročila postopno dekompenzacijo srčnega popuščanja, simptomi

so bili edemi po telesu ter kongestija v pljučih, ki se je kazala s težkim dihanjem in nezmožnostjo telesnega napa. Pomembno je k simptomom prispevala debelost in izguba telesne kondicije, kar pa je izredno težko popraviti ob hudo bolnem srcu, visoki starosti in nemotiviranosti. Osnovna bolezen srca je hipertenzivna srčna bolezen v terminalni fazi. Za invazivno diagnostiko ishemične bolezni srca se niso odločili. Nekoliko zmanjšan iztisni delež je zdravnik pripisal dodatni okvari srca zaradi dolgoletnega uživanja alkohola.

Z zdravili pri takšni srčni bolezni ne moremo spremeniti poteka ali izboljšati preživetja. Osnovni namen je preprečevati kongestijo z diuretiki zanke in zdravljenje hipertenzije. Sicer uporabljamo enaka zdravila, kot pri srčnem popuščanju z zmanjšanim iztisnim deležem.

Furosemid oz. drugi diuretik zanke je temeljno zdravilo. Gospod je ob odpustu potožil, da je leta nazaj že prejemal to zdravilo in da so se mu pojavljali mravljinčci. To lahko razložimo s hipotenzijo zaradi znižanja znotrajžilnega volumna. Gospodu razložim, da je to zdravilo možno zamenjati z drugim (torasemidom) in naj poskusi z zdravljenjem do obiska pri osebem zdravniku, v bolnišnici namreč ni imel omenjenih težav. Pomembno je razložiti, da je zdravilo z izločanjem natrija in posledično vode zelo pomembno za izboljšanje simptomov pri hudi srčni bolezni. Pri zdravljenju z diuretiki zanke se lahko pojavi hipotenzija, v tem primeru bo potrebno zmanjšati odmerek drugih zdravil, ki znižujejo pritisk, npr. zaviralca ACE, ki ga gospod prejema v velikem odmerku. Starejši imajo ob diuretikih velikokrat težave z zadrževanjem vode, zato jim lahko svetujemo, naj tableto vzamejo kasneje v dnevu, če imajo zjutraj opravke zdoma (oz. to naredijo že sami, pomembno je povedati, da s tem ni nič narobe). Smiselno je tudi svetovanje o inkontinenčnih pripomočkih.

Poslabšanje delovanja ledvic v času hospitalizacije je najverjetneje posledica zmanjšanja znotrajžilnega volumna zaradi zdravljenja z visokimi odmerki furosemda, prispeva pa lahko tudi povišanje odmerka zaviralca ACE ob terapiji z zaviralcem mineralokortikoidnih receptorjev, še posebej ob poslabšanem delovanju ledvic.

Učinek spironolaktone je vprašljiv, zdravilo pri gospodu ni nujno (6). Hiperkaliemije zaenkrat ni, vendar je kalij potrebno izmeriti še čez en teden pri osebem zdravniku.

V primeru vztrajanja visokega kreatinina ali hiperkaliemije bo pri osebem zdravniku potrebno zmanjšanje odmerka zaviralca ACE in/ali ukinitve spironolaktone. Podobno bi ravnali v primeru simptomatske hipotenzije.

Zaviralca ACE perindopрила sicer ni potrebno jemati dvakrat dnevno.

Preglednica 1: Pregled zdravil, ki se najpogosteje uporabljajo pri pacientih s srčnim popuščanjem.

	vloga zdravila	tveganja/ pričakovani resnejši zapleti	ukrepi za zmanjšanje tveganja
diuretiki zanke	zmanjšanje volumske preobremenitve, izboljšanje simptomov, tolerance za napor  zdravljenje akutne dekompenzacije zaradi kongestije	hipotenzija hipokaliemija akutna ledvična odpoved poslabšanje sluha	<ul style="list-style-type: none"> <li>• skrbna titracija in opazovanje učinka</li> <li>• izogibanje hipotenziji, morda z ukinitvijo drugih zdravil, ki nižajo arterijski pritisk</li> <li>• spremljanje elektrolitov in dušičnih retentov ob spreminjanju odmerka</li> </ul>
zaviralci ACE	<b>ob SPo:</b> ni učinka na smrtnost.* Za zniževanje tlaka.  <b>ob SPz:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmanjšujejo obolevnost, smrtnost.</li> <li>• ciljni odmerki!#</li> </ul> <b>+ AF:</b> ni posebne vloge	hipotenzija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• postopno uvajanje</li> <li>• pri zelo starih/krhkih bolj konservativno odmerjanje</li> </ul>
		hiperkaliemija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pozor ob poslabšanju delovanja ledvic</li> <li>• pozor ob kombinaciji z zdravili, ki povzročajo hiperkaliemijo (zaviralci aldosterona, NSAR)</li> </ul>
		poslabšanje delovanja ledvic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• uvajati ob euvolemiji</li> <li>• začasno ukiniti ob akutnem pomembnem zmanjšanju oGFR in/ali hipotenziji</li> </ul>
		zelo redko, a nevarno: angioedem	ukiniti ob kakršnem koli otekanju, posebej v predelu vratu in obraza. Hud zaplet se lahko pojavi po več mesecih terapije brez zapletov.
sartani	<b>ob SPo:</b> ni učinka na smrtnost.* Za zniževanje tlaka.  <b>obSPz:</b> slabši dokazi kot za ACE zaviralce, v pošteev pridejo ob neprenašanju ACE  <b>+AF:</b> ni posebne vloge	velja enako kot za zaviralce ACE z izjemo angioedema	glej zgoraj
zaviralci receptorjev beta	<b>ob SPo:</b> ni učinka na smrtnost. Za zniževanje frekvence	bradikardija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pozor na simptome: slabo počutje, omotica, sinkopa</li> <li>• počasno titriranje</li> <li>• ne uporabljati sočasno z verapamilom/diltiazemom</li> <li>• pozor na druga zdravila, ki povzročajo bradikardijo</li> </ul>

	<p><b>ob SPz:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmanjšujejo obolenost, smrtnost.</li> <li>• ciljni odmerki!#</li> </ul> <p><b>+AF:</b> prvega izbora za zniževanje frekvence, preprečevanje nenadnega porasta frekvence.</p>	<p>hipotenzija</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• počasno titriranje</li> <li>• ukinitve drugih nenujnih zdravil, ki nižajo arterijski pritisk</li> </ul>
		<p>poslabšanje astme</p>	<p>uporabljati le beta-1 selektivne učinkovine, npr. bisoprolol ali nebivolol.</p> <p>uporabljati ob urejeni astmi, začeti z nizkimi odmerki in spremljati učinek.</p>
verapamil	<p><b>ob SPo:</b> možna alternativa zaviralcem beta za zniževanje srčne frekvence.</p>	<p>bradikardija</p>	<p>ne uporabljati sočasno z zaviralci beta</p> <p>+glej še ukrepe pri zaviralcih beta.</p>
	<p><b>ob SPz:</b> načeloma kontraindiciran</p>	<p>hipotenzija</p>	
	<p><b>+ AF:</b> alternativa zaviralcem beta za zniževanje frekvence</p>		
digoksin	<p><b>ob SPo:</b> dodatno zdravilo za zniževanje srčnega utripa</p>	<p>predoziranje</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• v visoki starosti odmerjaj konservativno, meri koncentracijo</li> <li>• pozor ob pogostih in hudih poslabšanjih delovanja ledvic.</li> <li>• pozor ob zdravilih, ki višajo koncentracijo (verapamil, amiodaron...)</li> </ul>
	<p><b>ob SPz:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dodatno zdravilo za zniževanje srčnega utripa</li> <li>• lahko zmanjša hospitalizacije, izboljša simptomatiko**</li> </ul>	<p>bradikardija</p>	
	<p><b>+AF</b> dodatno zdravilo za zniževanje srčnega utripa</p>		

zaviralci aldosterona	<b>ob SPo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ni dokazov za zmanjševanje smrtnosti, hospitalizacij- še posebej pri starejših.</li> <li>dodatno zdravilo za zniževanje art. tlaka</li> </ul>	hiperkaliemija	<ul style="list-style-type: none"> <li>pozor ob poslabšanju delovanja ledvic</li> <li>pozor ob kombinaciji z zdravili, ki povzročajo hiperkaliemijo (zaviralci ACE, sartani, NSAR)</li> </ul>
	<b>ob SPz:</b> zmanjšujejo smrtnost in hospitalizacije		
	<b>+AF</b> ni posebne vloge		
ivabradin	<b>ob SPo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ni učinkov na preživetje</li> <li>možno kot dodatno zdravilo za zniževanje frekvence, če je sin. ritem, ob neprenašanju zaviralcev beta oz. njegovem nezadostnem učinku.</li> </ul>	bradikardija	<ul style="list-style-type: none"> <li>pozor na simptome: slabo počutje, omotica, sinkopa</li> <li>počasno titriranje</li> <li>ne uporabljati sočasno z verapamilom/diltiazemom</li> <li>pozor na druga zdravila, ki povzročajo bradikardijo</li> </ul>
	<b>ob SPz:</b> izboljša preživetje, če je pacient kljub optimalni terapiji simptomatski in ima kljub maksimalnem odmerku zaviralca beta srčno frekvenco nad 75/min	predoziranje	<ul style="list-style-type: none"> <li>ob sočasni uporabi močnih zaviralcev citokromov razpoloviti odmerke ali začasno ukiniti (npr. klaritromicin, azoli...)</li> </ul>
	<b>+AF</b> kontraindiciran		

\* v kliničnih študijah pri pacientih s SPo, kjer so merili učinek zdravljenja z ACE inhibitorji oz. sartani na nadomestne izide (npr. debelino stene prekata) so sicer izmerili ugodne učinke, vendar se ti niso prevedli v klinično pomembne izide- npr. zmanjšanje obolevnosti oz. smrtnosti

\*\* podatki iz študije iz časov, ko se še ni uporabljalo danes uveljavljene terapije z zaviralci beta in ACE zaviralci (5)

# pomembno je postopno povečevati odmerek zdravil do tarčnega, to je tistega preizkušenega v kliničnih študijah

Na novo uveden zaviralec receptorjev beta v zmerno majhnem odmerku (bisoprolol 2,5 mg na dan) znižuje utrip srca ob atrijski fibrilaciji, ne izboljša preživetja, lahko pa prepreči porast srčne frekvenca, ki je pri takšnem bolniku lahko povod za srčno dekompenzacijo. Sicer srčni utrip ob AF ne korelira z izidi, kot to velja ob sinusnem ritmu (1, 4), zato frekvenca ni potrebno pretirano zniževati oz. je to lahko celo škodljivo. Tarčna frekvenca ni znana, v praksi skrbimo, da je manj od 100 utripov/minuto v mirovanju. Zelo verjetno pa je sploh pri zelo starih, ki se malo ali sploh ne gibajo, sprejemljiva hitrost utripa manj od 110/minuto.

Pomembno je vedeti, da meritev srčnega utripa z merilniki pritiska ob atrijski fibrilaciji ni zanesljiva, vrednosti so lahko podcenjene ali precenjene, za natančno določanje je potrebno posneti EKG (1).

Ob uvedbi zaviralca adrenergičnih receptorjev beta za katero koli indikacijo je v začetku pričakovati občutek utrujenosti, zmanjšane tolerance za napor, kar pa z nadaljevanjem terapije izzveni, dolgoročno pa je učinek tudi na simptome ugoden. Izrazita omotica ali slabo počutje, ki ne mine, so lahko znak bradikardije.

Ukinitev zaviralca kalcijevih kanalčkov je ustrezna, ob zdravljenju SPz lahko škodijo (morda preko refleksne tahikardije), za SPo ni podatkov, so pa ta zdravila med zadnjimi, ki bi jih uporabili za zniževanje pritiska ob srčnem popuščanju (1). Indapamid bi lahko ohranili, če bi želeli dodatno zdravilo za zniževanje pritiska ali če bi potrebovali zdravilo za zniževanje serumskega kalija, pri gospodu je ukinitev smiselna.

Smiselnost zdravljenja s trimetazidinom je pri gospodu vprašljiva. Ugoden učinek na simptomatiko pričakujemo v primeru pomembnega prispevka ishemične srčne bolezni k srčnemu popuščanju. V vsakem primeru je to simptomatsko zdravilo, ki ga je smiselno dodajati ob že uvedeni terapiji z maksimalnim odmerkom zaviralca beta, od zdravljenja pa pričakujemo izboljšanje simptomov (angine pectoris, srčnega popuščanja), sicer zdravljenje ni smiselno (1). Ugoden učinek bi bil zmanjšanje pogostosti napadov angine pectoris, iz-

boljšana fizična zmogljivost. Pomembno je prilagajanje odmerka delovanju ledvic.

## 4 SKLEP

Starostniki s srčnim popuščanjem z veliko verjetnostjo prejemajo veliko zdravil. Pri optimiziranju terapije in svetovanju je pomembno vedeti, kaj od zdravil lahko pričakujemo - to je odvisno od diagnoze. Potrebno je vedeti, katera zdravila spreminjajo potek bolezni in je vredno za ugoden učinek »potrpeti«, katera pa so namenjena lažšanju simptomov in je terapija smiselna le, če je bolnik z njihovim učinkom zadovoljen.

## 5 LITERATURA

1. Ponikowski P, Adriaan AV, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–2200.
2. Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin* 2014; 10(3): 377–88.
3. Díez-Villanueva P, Alfonso F. Heart failure in the elderly. *J Geriatr Cardiol* 2016; 13: 115–117.
4. Simpson J, Castagno D, Doughty RN et al. Is heart rate a risk marker in patients with chronic heart failure and concomitant atrial fibrillation? Results from the MAGGIC meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2015; 17(11): 1182–1191.
5. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525–533.
6. Japp D, Shah A, Fiskens S et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in elderly patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2017; 46 (1): 18–25.