

UPORABA ZDRAVIL PRI ZDRAVLJENJU SRČNEGA POPUŠČANJA

USE OF MEDICINES IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE

AVTOR / AUTHOR:

Melita Stopar Zeme, mag. farm., spec.
klin. farm.

Lekarna Sevnica, Trg svobode 14, 8290 Sevnica

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: melita@lekarna-sevnica.si

1 UVOD

Srčno popuščanje je klinični sindrom, pri katerem srce zaradi strukturne ali funkcionalne okvare ob normalnih polnilnih tlakih ne zmore prečrpati dovolj krvi, da bi zadostilo presnovnim potrebam tkiv, oziroma je tega zmožno le ob povečanem polnilnem tlaku prekata (1). Najpogostejša vzroka srčnega popuščanja sta kardiomiopatija in stanje po akutnem miokardnem infarktu, ostali vzroki pa so: koronarna bolezen, arterijska hipertenzija in bolezni srčnih zaklopk, okužbe, bolezni perikarda, kardiotoksične snovi, bolezni vezivnega tkiva, presnovne motnje in aritmije.

POVZETEK

Prevalenca srčnega popuščanja je v razvitem svetu 1 do 2 % med odraslo populacijo, pri starejših od 70 let pa presega 10 %. Incidenca se vsako leto poveča za približno 2 %. Srčno popuščanje predstavlja veliko breme za bolnika, ker zelo poslabša kakovost življenja, in prav tako za zdravstveni sistem zaradi pogostih hospitalizacij. Preživetje bolnikov po prvi hospitalizaciji je krajše kot pri večini oblik raka. V prispevku smo se osredotočili na srčno popuščanje z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata, kjer se kot eden od kompenzatornih mehanizmov aktivira neurohormonski sistem. Dolgotrajno aktiviranje neurohormonskega sistema povzroči preoblikovanje levega prekata in razrast vezivnega tkiva. Pri obravnavi bolnikov je ključnega pomena pravočasna titracija zdravil, ki zavirajo aktiviran neurohormonski sistem.

KLJUČNE BESEDE:

HFpEF, HFrEF, neurohormonski sistem, srčno popuščanje, titracija zdravil

ABSTRACT

The prevalence of heart failure in the developed world is 1-2% among the adult population and over 10 % among the elderly over 70 years. The incidence increases for about 2% every year. Heart failure is a major burden for the patient, as it greatly impairs the quality of life and the health system, due to frequent hospitalizations that are associated with high costs. Survival of patients after the first hospitalization is shorter than in most forms of cancer. In the article we focused on heart failure with reduced left ventricular ejection fraction, where the neurohormonal system is activated as one of the compensatory mechanisms. Prolonged activation of the neurohormonal system causes remodeling of the left ventricle and the connective tissue grows. In the treatment of patients, the early titration of drugs that inhibit the activated neurohormonal system is crucial.

KEY WORDS:

HFpEF, HFrEF, neurohormonski sistem, srčno popuščanje, titracija zdravil



2 SRČNO POPUŠČANJE GLEDE NA IZTISNI DELEŽ

Pri srčnem popuščanju je lahko prizadeta črpalna (sistolna) ali polnilna (diastolična) funkcija srca, kar se kaže kot zmanjšan ali ohranjen iztisni delež levega prekata (LVEF, *left ventricular ejection fraction*). Glede na prizadeti del srca ločimo levostransko popuščanje, ki se kaže kot pljučna kongestija, desnostransko, ki se kaže kot sistemska venska kongestija, in obojestransko srčno popuščanje s sočasno pljučno in sistemske venske kongestijo.

Srčno popuščanje z ohranjenim iztisnim deležem levega prekata (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*), poimenovano tudi diastolično srčno popuščanje, je opredeljeno z LVEF \geq 50 % (2, 3). Pri HFpEF je zmanjšana podajnost levega prekata, torej polnjenje levega prekata v diastoli (3). Značilna je zadebeljena stena levega prekata, zmanjšan volumen levega prekata in povečan volumen levega preddvora (2). HFpEF je praviloma kronično popuščanje, najpogosteje je posledica dolgotrajne hipertenzije, debelosti, sladkorne bolezni in ledvične disfunkcije (4).

Srčno popuščanje z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*), poimenovano tudi sistolično srčno popuščanje, je opredeljeno z LVEF $<$ 40 % (2). Pri HFrEF je okrnjena kontraktilnost oz. hitrost krčenja in je tako zmanjšana črpalna funkcija miokarda. Volumen levega prekata je zvečan in prav tako tlak v levem preddvoru. Tlak v levem preddvoru je zvečan tudi pri diastoličnem popuščanju, kar je v obeh primerih vzrok pljučne kongestije (3).

3 RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERONSKI SISTEM IN SRČNO POPUŠČANJE

Pri HFrEF se aktivira renin-angiotenzin-aldosteronski sistem (RAAS) kot kompenzatorni mehanizem. Renin je proteolizni encim, ki ga izločajo jukstaglomerularne celice ledvic kot odgovor na spremembe v ledvičnem perfuzijskem tlaku. Renin katalizira pretvorbo angiotenzinogena v angiotenzin I, ta pa se pod vplivom encima angiotenzin konvertaze (ACE, *angiotensin converting enzyme*) pretvori v angiotenzin II. Angiotenzin II stimulira sintezo in izločanje aldosterona. Aldosteron vpliva na povečano izločanje K^+ in povečano

zadrževanje Na^+ in vode v ledvicah, kar zviša sistemski krvni tlak. Aktivacija RAAS pa ima tudi neposredni učinek na srčno mišico. Angiotenzin II inducira hipertrofijo in apoptozo kardiomiocitov, kar pomembno vpliva na razvoj srčne fibroze in s tem preoblikovanja srčne mišice (5). Aldosteron vpliva na uravnavanje krvnega tlaka s povečano reabsorpcijo vode in natrija v ledvicah (6).

4 FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE SRČNEGA POPUŠČANJA

Zdravljenje HFrEF in HFpEF se v smislu uporabe zdravil bistveno ne razlikuje. Razlika pa je v učinkovitosti zdravil v smislu zmanjšanja pogostosti hospitalizacij in izboljšanja preživetja. Zdravljenje HFpEF z zdravili je usmerjeno v zdravljenje sistolične in diastolične hipertenzije in posledično zmanjševanje obolevnosti ter zmanjševanje tekočinske preobremenitve z uporabo diuretikov (2). Trenutno še ne poznamo specifičnih mehanizmov nastanka HFpEF in ustreznih farmakoloških pristopov, ki bi podaljšali preživetje bolnikov s HFpEF. Uporabljamo antagonist adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce angiotenzinske konvertaze, antagonist angiotenzina II in zaviralce kalcijevih kanalčkov. Omenjena zdravila, razen zaviralcev kalcijevih kanalčkov, uporabljamo tudi v terapiji HFrEF, kjer dokazano učinkovito zmanjšajo število hospitalizacij ter izboljšajo preživetje. Zdravila, ki podaljšajo preživetje, vplivajo na preoblikovanje levega prekata tako, da zmanjšajo večanje volumna levega prekata (7). Razlika v učinkovitosti je verjetno posledica različne patofiziologije HFpEF in HFrEF (8).

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S HFrEF

Zdravljenje bolnikov s HFrEF je potrebno začeti čim prej po postavitvi diagnoze, saj tako upočasnim napredovanje bolezni in izboljšamo izide zdravljenja. Glede na trenutno klinično stanje bolnika prilagajamo simptomatska zdravila, kot je npr. ob prisotni kongestiji prilagajanje odmerka diuretika (2).

4.1 ZAVIRALCI ANGIOTENZIN KONVERTAZE

Zaviralce angiotenzin konvertaze uporabljamo kot zdravilo prvega izbora pri simptomatičnih bolnikih (NYHA II-IV), ker zmanjšajo število hospitalizacij in zmanjšajo tveganje za

prezgodnjo smrt. Zdravljenje začnemo z nizkimi odmerki in titriramo do največjega odmerka, ki ga bolnik še lahko prenaša. Zaviralci angiotenzin konvertaze delujejo vazodilatatorno in zmanjšajo obremenjenost levega prekata, hkrati pa tudi, ob uporabi zadostnega odmerka, učinkovito zavirajo nevrohormonsko aktiviranje, ki kot kompenzatorni mehanizem pri srčnem popuščanju povzroči preoblikovanje levega prekata (9). Uporabo teh učinkovin iz enakega razloga priporočamo tudi pri asimptomatičnih bolnikih (NYHA-I). V klinični praksi bolniki pogosto uporabljajo suboptimalne odmerke (10).

4.2 ANTAGONISTI ANGIOTENZINA IN INHIBITORJI NEPRILIZINA

Novo terapevtsko skupino predstavlja dvokomponentno zdravilo, ki je sestavljeno iz antagonista angiotenzina II in inhibitorja neprilizina (ARNI, *angiotensin receptor neprilysin inhibitor*). Pri simptomatičnih bolnikih je indicirano kot zamenjava za zaviralce angiotenzin konvertaze, primerno pa je tudi za bolnike, ki predhodno niso bili zdravljeni z zaviralci angiotenzin konvertaze. Neprilizin je endopeptidaza, ki katalizira razgradnjo natriuretičnih peptidov (NP), te pa proizvaja srce kot homeostazni mehanizem pri srčnem popuščanju. Zaradi aktivacije RAAS se namreč poveča raztezanje srčne mišice, kar spodbudi endokrino funkcijo miocitov, ki preko tvorbe natriuretičnih peptidov nasprotuje preoblikovanju miokarda. Natriuretični peptidi se vežejo na receptorje NP in povečajo tvorbo cikličnega gvanozin monofosfata (cGMP). cGMP poveča diurezo, natriurezo, relaksacijo srčne mišice in zmanjša preoblikovanje miokarda ter zmanjša izločanje renina in aldosterona, kar je obrambni mehanizem srčne mišice pri srčnem popuščanju (11). Selektivni antagonist receptorja AT1 zmanjša vazokonstikcijo, zadrževanje natrija in vode v telesu ter zmanjša hipertrofijo srčne mišice (2). V skupini ARNI je trenutno le eno zdravilo, in sicer kombinacija sakubitril/valsartan. V raziskavi PARADIGM-HF so pri simptomatičnih bolnikih z HFrEF (LVEF \leq 35 %) primerjali uporabo kombinacije sakubitril/valsartan z uporabo enalapril in ugotovili, da je kombinacija v odmerku 97 mg/103 mg dvakrat na dan bolj zmanjšala število hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, kardiovaskularno umrljivost in umrljivost zaradi drugih vzrokov kot enalapril 10 mg dvakrat na dan. Najpogostejši neželeni učinki kombinacije sakubitril/valsartan so simptomatična hipotenzija, ugotovljena pri bolnikih, starejših od 75 let, zvišana raven kalija in slabše delovanje ledvic ter življenjsko ogrožajoč angioedem. Da zmanjšamo tveganje za angioedem, kombinacije sakubitril/valsartana

ne uvajamo pri bolnikih, ki so že doživeli angioedem. Zdravilo je potrebno uvesti 36 ur po prekinitvi zdravljenja z ACEI (2).

4.3 ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta prav tako zmanjšajo število hospitalizacij in tveganje za prezgodnjo smrt, izboljšajo funkcijo prekatov in izboljšajo počutje bolnikov (2). Zagotavljajo blokado nevrohormonskega sistema ter preko ugodnih presnovnih učinkov na kardiomiocite zavirajo njihovo apoptozo, izboljšajo presnovo kalcija v miocitu, delujejo antiaritmčno in dolgoročno izboljšajo krčljivost miokarda (9). Njihovo uporabo priporočamo kot dodatek zaviralcem angiotenzin konvertaze ter antagonistom angiotenzina in inhibitorjem neprilizina pri vseh bolnikih s stabilnim blagim ali zmernim sistoličnim srčnim popuščanjem (LVEF $<$ 40 %) (NYHA II-III). Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta so poleg zaviralcev angiotenzin konvertaze oz. antagonistov angiotenzina in inhibitorjev neprilizina ter antagonistov mineralokortikoidnih receptorjev zdravilo prvega izbora in ga pri stabilnem bolniku začnemo uvajati čim prej, pri bolnikih z zelo napredovalim srčnim popuščanjem (NYHA IV) oz. pri bolnikih, ki so pred manj kot štirimi tedni imeli dekompenzacijo, pa mora uvajanje potekati pod nadzorom specialista, saj lahko antagonisti adrenergičnih receptorjev beta na začetku uvajanja poslabšajo srčno popuščanje (2, 12). Varno jih lahko uporabljamo tudi med samo dekompenzacijo, vendar je potrebno včasih odmerek znižati, ko pa se stanje stabilizira, je potrebno odmerek ponovno titrirati do tarčnega odmerka (13).

4.4 ANTAGONISTI MINERALOKORTIKOIDNIH RECEPTORJEV

Antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev so tretja skupina zdravil, ki zavira nevrohormonsko aktiviranje. Imajo tudi blago diuretično delovanje. Vežejo se na receptorje za aldosteron in druge steroidne hormone (kortikosteroide, androgene). Njihova uporaba je priporočena pri vseh bolnikih z LVEF \leq 35 %, ki so kljub uporabi prej omenjenih učinkovin v optimalnem odmerku še vedno simptomatični (NYHA II-IV) (2). Uporabljamo jih lahko pri bolnikih z ohranjeno ledvično funkcijo in normalnim nivojem kalija, ki ju je potrebno med uporabo pogosto kontrolirati.

4.5 ANTAGONISTI ANGIOTENZINA II

Uporabo antagonistov angiotenzina II priporočamo le kot alternativno zdravljenje pri bolnikih, ki zaradi resnih neželeznih učinkov ne prenašajo zaviralcev angiotenzin konvertaze. Antagonisti angiotenzina II ob sočasni uporabi z antagonistmi adrenergičnih receptorjev beta in antagonistmi mineralokortikoidnih receptorjev pri bolnikih z LVEF \leq 40 % zmanjšajo število hospitalizacij in tveganje za prezgodnjo smrt (2). Učinkovitost zdravljenja HFrEF se poveča, če antagonist angiotenzina II uporabljamo v kombinaciji z inhibitorji neprilizina (ARNI).

4.6. DIURETIKI

Diuretike uporabljamo pri vseh bolnikih z znaki kongestije ne glede na LVEF in tako zmanjšamo dispnejo in edeme ter izboljšamo fizično zmogljivost. Ker povzročijo aktivacijo RAAS, jih moramo uporabljati v kombinaciji z zaviralci angiotenzin konvertaze oziroma antagonist angiotenzina II/inhibitorja neprilizina (5). Pri napredovalih oblikah srčnega popuščanja uporaba zaviralcev RAAS ni vedno možna, ker imajo bolniki prenizek tlak. Najpogosteje uporabljamo diuretike zanke, ki povzročijo intenzivno in kratkotrajno diurezo. Pri rezistentnih edemih lahko diuretikom zanke dodamo tiazidne diuretike. Uporabe samo tiazidnih diuretikov v nizkih odmerkih (npr. do odmerka 12,5 mg hidroklorotiazida) ne priporočamo, ker nimajo pomembnega diuretičnega učinka in lahko povzročijo elektrolitsko neravnovesje (14). Odmerek diuretikov moramo individualno prilagajati glede na klinično izražene znake kongestije. Bolnike je potrebno poučiti, da se stehajo vsako jutro, ko vstanejo, po tem, ko opravijo malo potrebo, preden se oblečejo in zajtrkujejo. Če telesna masa v enem dnevu naraste za 1,5 do 2 kg, morajo povečati odmerek diuretika, če pa pade, je potrebno odmerek znižati (9).

4.7 ZAVIRALEC KANALČKOV *I_f* (IVABRADIN)

Ivabradin upočasni srčno frekvenco tako, da inhibira kanalčke *I_f* v sinusnem vozlu. Ivabradin zmanjša umrljivost in število hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja pri simptomatičnih bolnikih z LVEF \leq 35 %, ki so v sinusnem ritmu s frekvenco nad 70 udarcev na minuto in prejemajo tarčne odmerke antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, zaviralcev angiotenzin konvertaze in antagonistov mineralokortikoidnih receptorjev oz. najvišje odmerke, ki jih še lahko prenašajo (2).

5 TITRACIJA ZDRAVIL PRI HFrEF

Pri vseh euvolemičnih bolnikih s HFrEF navadno začnemo najprej uvajati zaviralce angiotenzin konvertaze (ACEI) oz. antagonist angiotenzina II/inhibitorje neprilizina (ARNI), pri hipervolemičnih pa ACEI oz. ARNI v kombinaciji z diuretikom. Uvajanje ACEI oz. ARNI začnemo z nizkim odmerkom, ki ga po enem do dveh tednih podvajamo do tarčnega odmerka oz. do najvišjega odmerka, ki ga bolnik še lahko prenaša. Pri tem moramo kontrolirati serumski kalij in ledvično funkcijo, in sicer pred uvajanjem ACEI/ARNI in en do dva tedna po začetnem odmerku ACEI/ARNI ter en do dva tedna po podvajanju odmerka. Ko dosežemo odmerek, ki ga več ne višamo, kontroliramo kalij in ledvično funkcijo čez štiri mesece, nato pa vsakih šest mesecev oz. pogosteje, glede na klinično stanje bolnika in ostale prisotne bolezni. Po uvajanju ACEI/ARNI lahko pričakujemo hipotenzijo, zvišanje serumskega kreatinina, zvišanje serumske koncentracije sečnine in kalija, kar je posledica zmanjšane količine angiotenzina II. Angiotenzin II je odgovoren za vazokonstrikcijo eferentnih arteriol in posledično večjo glomerulno filtracijo. Natančna mejna vrednost serumskega kreatinina, do katere večamo odmerek ACEI/ARNI, ni določena. Sprejemljivo je do 30-odstotno zvečanje glede na vrednost pred uvajanjem oziroma do koncentracije serumskega kreatinina, manjše od 221 $\mu\text{mol/L}$ ali $\text{oGFR} > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ in $\text{K}^+ < 5,0 \text{ mmol/L}$. Če se vrednosti kreatinina in kalija povečajo nad te vrednosti, mora nadaljnje uvajanje nadzorovati specialist (2). Preveriti je potrebno tudi, ali bolnik morda ni uporabljal nesteroidnih protivnetnih učinkovin, prehranskih dopolnil, ki vsebujejo kalij, oziroma učinkovin, ki povzročijo zadrževanje kalija (spironolakton/eplerenon, magnezij). Če niso prisotni znaki kongestije, je odmerek diuretika potrebno znižati. Če so vrednosti kreatinina in kalija še vedno zvišane, je potrebno odmerek ACEI/ARNI prepoloviti in čez en do dva tedna kontrolirati serumsko sečnino, kreatinin in elektrolite. Povečanje serumske vrednosti K^+ nad 5,5 mmol/L ali povečanje serumskega kreatinina za več kot 100 % nad vrednost pred uvajanjem ACEI oziroma nad 310 $\mu\text{mol/L}$ je lahko posledica obojestranske stenoze ledvične arterije. Zdravljenje z ACEI/ARNI je potrebno prekiniti. ACEI/ARNI je potrebno uvesti tudi pri bolnikih z napredovalo ledvično boleznijo, dokler je ledvična funkcija še stabilna (15), ker zmanjšajo smrtnost pri bolnikih s srčim popuščanjem z $\text{oGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (16). Pri ledvičnih bolnikih

ACEI/ARNI titriramo še bolj previdno, saj še pogosteje pričakujemo hiperkaliemijo.

Antagoniste adrenergičnih receptorjev beta je potrebno začeti uvajati vsem bolnikom z LVEF $\leq 40\%$ takoj, ko so hemodinamsko stabilni in euvolemični. Z začetnim odmerkom začnemo, še predno dosežemo tarčni odmerek ACEI/ARNI. Ker se ob uvajanju antagonistov adrenergičnih receptorjev beta lahko pojavijo negativni inotropni učinki, ki lahko začasno poslabšajo srčno popuščanje, začnemo z nizkimi odmerki. Znake in simptome srčnega popuščenja, kot so utrujenost, preobremenjenost s tekočino, dispneja in večanje telesne mase, moramo oceniti pred uvajanjem antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in en do dva tedna po začetnem odmerku. Odmerke podvajamo na dva tedna do tarčnega odmerka oziroma do najvišjega odmerka, ki ga bolnik še lahko prenaša. Bradikardija, utrujenost in zastajanje tekočine v telesu so najpogostejši neželeni učinki. Utrujenost traja nekaj dni. Zmanjšamo jo lahko s podaljšanjem intervalov titracije, z dodajanjem manjših odmerkov pri titraciji in z uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, ki jih odmerjamo enkrat na dan, zvečer. Povečano zadrževanje vode v telesu lahko zmanjšamo tako, da začnemo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta uvajati pri euvolemičnem bolniku in ga poučimo glede nadzora tekočin v telesu (10). Med titracijo je potrebno kontrolirati srčno frekvenco in krvni tlak. Če frekvenca pade pod 50 utripov/min, prepolovimo odmerek, pri hudem poslabšanju, ko ima bolnik izražene simptome bradikardije, pa je te učinkovine potrebno ukiniti (2). Preden spreminjamo odmerek, je potrebno preveriti, ali morda bolnik uporablja še kakšna druga zdravila, ki vplivajo na srčno frekvenco (digoksin, amiodaron, ivabradin oz. zaviralce kalcijevih kanalčkov diltiazem ali verapamil, ki sta kontraindicirana ob sočasni uporabi z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta). Zaradi asimptomatičnega znižanja krvnega tlaka navadno ni potrebno spreminjati odmerkov. Pri pojavu omedlevice, zmedenosti ob prisotnem nizkem tlaku pa ponovno ocenimo smiselnost sočasne uporabe nitratov, zaviralcev kalcijevih kanalčkov in ostalih vazodilatatorjev. Če je mogoče, zmanjšamo odmerke oziroma jih ukinemo. Če ni znakov in simptomov kongestije, zmanjšamo odmerek diuretika (9).

Antagoniste aldosterona dodamo vsem bolnikom z LVEF $\leq 35\%$, ki imajo kljub redni uporabi zaviralcev angiotenzin konvertaze ali antagonistov angiotenzina II in antagonistov adrenergičnih receptorjev beta še vedno izražene simptome. Pri tem morajo imeti zadostno ohranjeno ledvično funkcijo (serumski kreatinin $< 221 \mu\text{mol/L}$ ali oGFR $> 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) in $\text{K}^+ < 5,0 \text{ mmol/L}$ (2). Pred uvajanjem

antagonistov aldosterona najprej preverimo ledvično funkcijo in elektrolite (K^+) ter začnemo z nizkim odmerkom, ki ga večamo na štiri do osem tednov. Serumski kreatinin in K^+ ponovno kontroliramo čez en teden in čez štiri tedne po prvem odmerku oziroma povečanem odmerku antagonistov aldosterona. Nadaljnje kontrole kreatinina in K^+ sledijo čez osem in dvanajst tednov, čez šest, devet in dvanajst mesecev, nato pa vsake štiri mesece.

6 SKLEP

Pri farmakološki obravnavi bolnika s srčnim popuščanjem je ključnega pomena, da poznamo pomen uporabe zdravil glede na patofiziologijo HFpEF in HFrEF. Za zdravljenje HFpEF trenutno še nimamo zdravil, ki bi spreminjala potek bolezni. Antihipertenzive odmerjamo glede na vrednost krvnega tlaka. Ko zdravimo povišan krvni tlak, zmanjšamo verjetnost za nastanek HFpEF. Pri obravnavi bolnika s HFrEF pa je zelo pomembno, da takoj ob postavitvi diagnoze uvedemo zdravila, ki zavirajo nevrohormonski sistem, in jih titriramo do tarčnih odmerkov oziroma odmerkov, ki jih bolnik še prenaša. Diuretiki so pri HFrEF simptomatska zdravila in jih je potrebno odmerjati glede na prisotno kongestijo.

7 LITERATURA

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33(14):1787-847.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-200.
3. Voga G, Vrtovec B. Srčno popuščanje. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, et al. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta; 2011. p. 171-80.
4. Gong FF, Jelínek MV, Castro JM, et al. Risk factors for incident heart failure with preserved or reduced ejection fraction, and

- valvular heart failure, in a community-based cohort. *Open Heart* 2018;5:e000782.
5. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodelling. *Behalf of an International Forum on Cardiac Remodelling. J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;35:569-82.
 6. Zannad F, Dousset B., Alla F. Treatment of congestive heart failure: interfering the aldosterone-cardiac extracellular matrix relationship. *Hypertension.* 2001;38:1227-32.
 7. Iwano H, Little WC. Heart failure: what does ejection fraction have to do with it? *J Cardiol.* 2013 Jul;62(1):1-3. Epub 2013 May 11.8. Schwartzberg S, Redfield MM, From AM, Sorajja P, Nishimura RA, Borlaug BA. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Jan;59(5):442-51.
 9. Vrtovec B, Poglajen G. Sodobni načini zdravljenja srčnega popuščanja. *Zdrav Vestn* 2011;80: 302-15.
 10. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, et al; Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173-84.
 11. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond)* 2016;130:57-77.
 12. Klapholz M. Beta-blocker use for the stages of heart failure. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(8):718-29.13. Swedberg K. β -Blockers in worsening heart failure: good or bad? *Eur Heart J* 2009;30:2177-9.
 14. Mullens, W. , Damman, K. , Harjola, V. , et al; The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019, 21: 137-55.
 15. Reed BN, Sueta CA. A Practical Guide for the Treatment of Symptomatic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF). *Curr Cardiol Rev.* 2015; 11(1): 23-3.
 16. Edner M, Benson L, Dahlström U, Lund LH. Association between renin-angiotensin system antagonist use and mortality in heart failure with severe renal insufficiency: a prospective propensity score-matched cohort study. *Eur Heart J.* 2015;36(34):2318-26.