Zatajivanje srca i nove terapijske mogućnosti

Štefančić, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:536056

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Maja Štefančić

Zatajivanje srca i nove terapijske mogućnosti

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom doc.dr.sc. Petre Turčić.

ZAHVALE

Zahvaljujem dragoj mentorici, doc. dr. sc. Petri Turčić na stručnoj pomoći i savjetima tijekom izrade diplomskog rada.

Najveće zahvale pripadaju roditeljima jer bez njihove potpore i odricanja ovo ne bi bilo moguće! Hvala sestri Marini i baki Dinki na neizmjernoj vjeri u mene!
Hvala dragim prijateljicama bez kojih mi studiranje ne bi ostalo u tako lijepom sjećanju!
Hvala mom dragom Siniši na pruženoj potpori i pomoći tijekom studiranja te neizmjernoj ljubavi koju mi cijelo vrijeme pruža!

SADRŽAJ:

1. UVOD 4
1.1. DEFINICIJA 5
1.2. ETIOLOGIJA 5
1.3. EPIDEMIOLOGIJA 6
1.4. PATOFIZIOLOGIJA 6
1.5. KLINIČKA SLIKA 8
1.6. PREVENCIJA 11
1.7. LIJEČENJE 12
2. OBRAZLOŽENJE TEME 14
3. MATERIJALI I METODE 16
4. REZULTATI I RASPRAVA 18
4.1. STANDARDNA TERAPIJA HFrEF-a 19
4.1.1. DIURETICI 19
4.1.2. ACE-INHIBITORI 20
4.1.3. BLOKATORI ANGIOTENZINSKIH RECEPTORA 21
4.1.4. ANTAGONISTI ALDOSTERONA 21
4.1.5. β-BLOKATORI 22
4.1.6. INOTROPNA SREDSTVA 23
4.1.7. HIDRALAZIN I IZOSORBID DINITRAT 24
4.1.8. OSTALI LIJEKOVI 25
4.2. NOVO ODOBRENI LIJEKOVI ZA HFrEF 25
4.2.1. IVABRADIN 25
4.2.2. SAKUBITRIL/VALSARTAN 26
4.3. LIJEKOVI U FAZAMA ISTRAŽIVANJA 28
4.3.1. STIMULATORI I AKTIVATORI TOPLJIVE GVANILAT CIKLAZE 28
4.3.2. NESTEROIDNI ANTAGONISTI ALDOSTERONA 30
4.4. NOVE METE ZA TERAPIJU ZATAJIVANJA SRCA 31
4.4.1. β3 ADRENERGIČNI RECEPTOR 31
4.4.2. A1 RECEPTOR ZA ADENOZIN 32
5. ZAKLJUČCI 34
6. LITERATURA 36
7. SAŽETAK/SUMMARY 41
TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD

1.UVOD

1.1. DEFINICIJA

Zatajivanje srca (ZS, *engl. heart failure*, HF) definirano je kao klinički sindrom karakteriziran tipičnim simptomima (npr. zaduhom, oticanjem gležnjeva i umorom) koji mogu biti popraćeni znakovima (npr. povišenim jugularnim venskim pritiskom, plućnim hropcima i perifernim edemom) uzrokovan poremećajima srčane strukture ili funkcije, što rezultira smanjenim srčanim učinkom i/ili povišenim intrakardijalnim tlakom u mirovanju ili tijekom stresa. Ova definicija zatajivanja srca ograničena je na simptomatske stadije zatajivanja srca. Prije nego se pojave klinički simptomi, pacijenti mogu imati asimptomatske strukturne ili funkcionalne abnormalnosti srca, koje su prekursori ZS-a. Prepoznavanje ovih prekursora važno je zbog povezanosti s lošim ishodima, a početak liječenja u asimptomatskom stadiju može smanjiti mortalitet (Ponikowski i sur., 2016).

Glavna diferencijacija koja se koristi u kliničkoj praksi temelji se na mjerenju ejekcijske frakcije lijeve klijetke (LVEF). Ejekcijska frakcija lijeve klijetke je frakcija krajnjeg dijastoličkog volumena koja se izbacuje u aortu te služi kao mjera učinkovitosti miokarda - obično iznosi oko 60%. Najnovije ESC smjernice iz 2016. godine dijele pacijente sa ZS-om u tri kategorije: one sa smanjenom ejekcijskom frakcijom (EF<40%, HFrEF), one s očuvanom ejekcijskom frakcijom (EF≥ 50%, HFpEF) i one u srednjem rasponu ejekcijske frakcije (EF 40-49%, HFmrEF). Diferencijacija bolesnika na temelju LVEF-a važna je zbog različitih etiologija, demografije, komorbiditeta i odgovora na terapiju. U većini objavljenih kliničkih ispitivanja odabir bolesnika temeljio se na LVEF-u, a samo kod bolesnika s HFrEF-om pokazalo se da terapija smanjuje morbiditet i mortalitet (Hall, 2016; Lewis i sur., 2017).

1.2. ETIOLOGIJA

Zatajivanje srca je patofiziološki kompleks koji se javlja kao posljedica primarnih i sekundarnih bolesti srca koje previše zamaraju srčani mišić, te on više nije u mogućnosti adekvatno obavljati svoju funkciju kao crpke ili pumpe. Svako prirođeno ili stečeno stanje koje dovodi do oštećenja građe i/ilifunkcijesrca može uzrokovati zatajivanje srca (Hammer i McPhee, 2014; Zaputović i sur., 2014).

Najveći rizik za razvoj ZS-a u razvijenom svijetu kao i kod nas je aterosklerotska bolest koronarnih arterija koja rezultira infarktom miokarda i kroničnom ishemijom, a predstavlja uzrok u oko 70% slučajeva. Slijedi ju arterijska hipertenzija s 53-66% slučajeva, a česti uzroci su također atrijska fibrilacija te kardiomiopatije i valvularna bolest srca. Rjeđe se kao uzroci navode endokrine bolesti (dijabetes, hipotireoza, hipertireoza, feokromocitom, adrenalna

insuficijencija, Cushingov sindrom), virusne infekcije, toksini (alkohol, kokain, živa, kobalt, arsen), lijekovi (citostatici, antiaritmici, blokatori kalcijevih kanala, nesteroidni protuupalni lijekovi, glitazoni), bubrežna bolest, sarkoidoza, hemokromatoza, bolesti veziva, deficit tiamina, selena, karnitina ili HIV infekcija (Givens i Schulze, 2017; Zaputović i sur., 2014).

1.3. EPIDEMIOLOGIJA

Prevalencija zatajivanja srca u općoj populaciji procjenjuje se na 1-2% u zapadnom svijetu, dok u populaciji starijoj od 70 raste na više od 10%. Na temelju dostupnih podataka o kretanjima broja hospitalizacija kroz godine može se zaključiti da se incidencija ZS-a smanjuje, što više vrijedi za HFrEF nego za HFpEF. U usporedbi s HFrEF-om, bolesnici s HFpEF-om su stariji, većinom su žene i češće u povijesti bolesti imaju hipertenziju i atrijsku fibrilaciju, dok je infarkt miokarda manje prisutan (Ponikowski i sur., 2016).

Tijek razvoja ZS-a karakteriziran je učestalim re-hospitalizacijama u relativno kratkom razdoblju, što dovodi do znatnog porasta troškova liječenja i lošije životne prognoze. Stoga je ZS veliko medicinsko i ekonomsko opterećenje čitavoga društva (Mosterd i Hoes, 2007).

Među deset vodećih uzroka smrti ZS je na 7. mjestu s 1341 umrle osobe i udjelom od 2,7% u ukupnome mortalitetu, smrtnost raste s dobi i najviša je u najstarijim dobnim skupinama. Analizirajući kretanje smrtnosti od ZS-a posljednjih 15 godina u Hrvatskoj, uočava se trend smanjenja umrlih i u apsolutnom broju i u stopi smrtnosti. U apsolutnim brojkama pad smrtnosti je oko 60%, od 3306 umrlih 1998. do 1341 umrlih 2013. god. Ti povoljni pokazatelji nisu rezultat smanjenja broja bolesnika sa ZS-om već se pretpostavlja se da je razlog tome bolja terapija i zbrinjavanje bolesnika tebolja dostupnost i primjena smjernica za liječenje ZS-a (Ivanuša i Kralj, 2014).

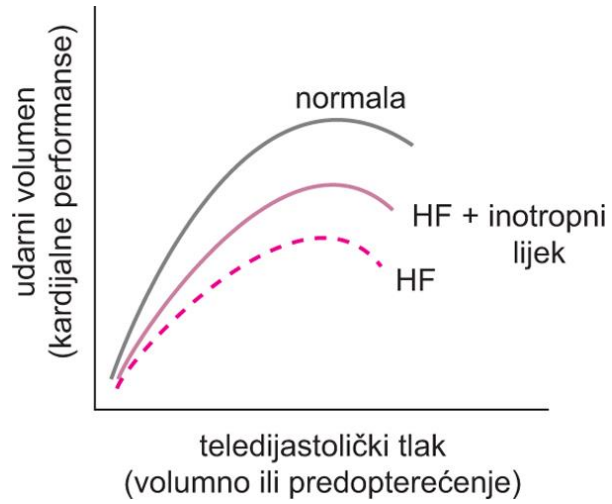
Kako je učestalost ZS-a veća u starijoj dobi, očekuje se porast prevalencije ZS-a u zemljama s brzo rastućim starenjem populacije. Drugi razlog toga porasta jest bolje zbrinjavanje, odnosno rano otkrivanje i liječenje infarkta miokarda i drugih KVB-a, pa preživjeli bolesnici imaju visok rizik za razvoj ZS-a (Ivanuša i Kralj, 2014).

1.4. PATOFIZIOLOGIJA

Sistemsku ventrikularnu funkciju možemo kvantificirati pomoću minutnog volumena, a normalna vrijednost obično iznosi oko 4,5 - 5 L/min. Minutni volumen funkcija je brzine otkucaja srca i volumena krvi koja je izbačena svakim otkucajem (udarni volumen) (Hammer i McPhee, 2014).

Udarni volumen srca ovisi o tri parametra: kontraktilnosti, predopterećenju i zaopterećenju. Predopterećenje je volumen koju krv zauzima u ventrikulu neposredno prije kontrakcije (krajnji dijastolički volumen), a odražava stupanj rastezljivosti miofibrila. Dilatacija lijevog ventrikula (LV), hipertrofija i promjene u srčanoj rastezljivosti mogu promijeniti predopterećenje. Zaopterećenje je sila protiv koje srce mora raditi, a određena je tlakom u srčanoj šupljini, volumenom i debljinom srčane stijenke u vrijeme otvaranja aortnih zalistaka; povećano zaopterećenje uzrokuje smanjenje volumena udara (Sosin i sur., 2006; Hammer i McPhee, 2014).

Frank–Starlingov zakon opisuje odnos između predopterećenja i srčanog rada i navodi da je učinak miokarda (određen udarnim ili minutnim volumenom) proporcionalan predopterećenju, unutar normalnog fiziološkog raspona. Uzlazni dio krivulje ilustrira kako povećanje predopterećenja dovodi do porasta minutnog volumena srca (Slika 1.). Teledijastolički tlakovi rastu, a pretjerano "rastegnuti" miokard prelazi na silazni dio krivulje i dolazi do smanjenja udarnog volumena i sistoličkog tlaka. Povećanje duljine mišića rezultira povećanjem kontraktilne snage do određene granice, nakon čega daljnje povećanje duljine dovodi do funkcionalnog oštećenja (Ledley i sur., 2017).



Slika 1. – Frank-Starlingov zakon (http://www.msd-prirucnici.placebo.hr)

Nadalje, autonomni živčani sustav ima veliki utjecaj na srčanu frekvenciju i udarni volumen srca, pa tako parasimpatička stimulacija smanjuje srčanu frekvenciju, dok simpatička stimulacija ima suprotan učinak te povećava kontraktilnost miokarda i vaskularni otpor,obje promjene koje povećavaju iskorištenje energije (Sosin i sur., 2006).

Klinički sindrom ZS-a proizlazi iz kompleksnog međudjelovanja brojnih fizioloških sustava. Oštećenja miokarda (npr. od infarkta ili kronične hipertenzije) koja uzrokuju drastično smanjenje minutnog volumena srca dovode do različitih adaptabilnih promjena koje mogu

privremeno stabilizirati bilo kakvo pogoršanje srčanog učinka. Međutim, s povećanjem razine oštećenja ili povećanom potrebom organizma, ti prvo prilagodljivi odgovori potkopavaju ukupnu srčanu učinkovitost i stoga su u konačnici nepovoljni (Sosin i sur., 2006).

Kako bi održalo minutni volumen srca, tijelo može odgovoriti s tri kompenzacijska mehanizma: prvo, povećanjem venskog povrata u srce (predopterećenje) može se povećati kontraktilnost sarkomera (Frank-Starlingov mehanizam). Drugo, povećano otpuštanje katekolamina može povećati minutni volumen povećanjem broja otkucaja i konačno, miokard može hipertrofirati i time povećati ventrikularni volumen (Hammer i McPhee, 2014).

Sistoličku disfunkciju lijevog ventrikula karakterizira dominacija simpatičkog živčanog sustava, koja se klinički vidi u tahikardiji ili hladnoj, cijanoznoj periferiji, a također se odražava u visokim razinama katekolamina u cirkulaciji. Izravni učinci simpatičke prekomjerne aktivnosti na miokardu uključuju i indukciju apoptoze miocita (Sosin i sur., 2006).

Iako je disfunkcija miokarda obično glavni uzrok ZS-a, bubrezi, koji primaju 25% minutnog volumena srca, predstavljaju važan dio njegove patofiziologije. Disfunkcija srca uzrokuje smanjenu bubrežnu perfuziju unatoč zadržavanju cirkulirajućeg volumena, a to aktivira proizvodnju renina. Nadalje, β-adrenergička stimulacija također potiče otpuštanje renina. Neprimjerena stimulacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS), koja uzrokuje stanje hiperaldosteronizma, potiče zadržavanje natrija i vode, što dovodi do povećanja intravaskularnih i ekstravaskularnih volumena i razvoja kongestivnog ZS-a. Ukupni učinak aktiviranja RAAS je zadržavanje tekućine i vazokonstrikcija. Također je dokazano da aldosteron ima učinak na remodeliranje ventrikula, proces koji uzrokuje daljnju srčanu disfunkciju. Stoga, aktivacija RAAS-a je loša prilagodba kao odgovor na srčanu disfunkciju. Cirkulirajuće razine renina, angiotenzina II i aldosterona su povišene u bolesnika s kongestivnim ZS-om (Sosin i sur., 2006).

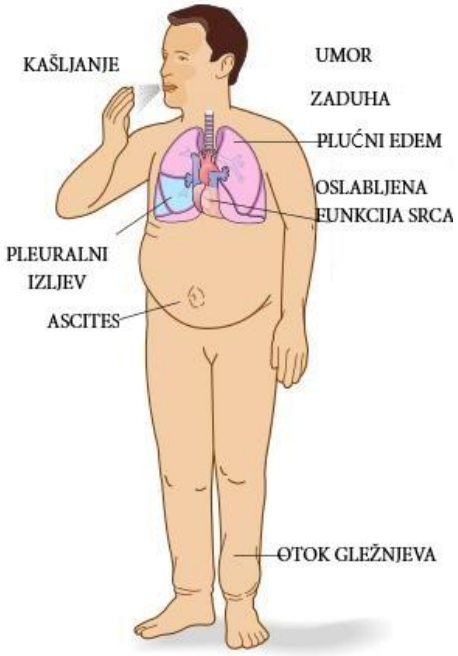
1.5. KLINIČKA SLIKA

Za ispravnu dijagnozu zatajivanja srca potrebna je prisutnost karakterističnih simptoma i znakova (Tablica 1.) te postojanje objektivnih dokaza o kardijalnoj disfunkciji. Tipični simptomi uključuju dispneju, ortopneju, noćni kašalj i intoleranciju napora. Klasična dispneja očituje se subjektivnim osjećajem nedostatka zraka bilo pri tjelesnom naporu bilo u mirovanju, dok je ortopneja oblik dispneje koji se javlja u ležećem položaju, a nestaje prilikom ustajanja u vertikalni položaj (Zaputović i sur., 2014).

Znakovi koji upućuju na ZS poput distenzije jugularnih vena ili lateralnog pomaka apikalnog impulsa su specifičniji ali su teži za otkriti te imaju slabu reproducibilnost. Objektivni dokazi abnormalne strukture ili funkcije srca, abnormalan ehokardiografski nalaz, elektrokardiogram i rendgenska snimka grudnih organatakođer mogu biti klinički važni znakovi. U slučaju sumnje, gleda se je li terapija ZS-a dovela do simptomatskog poboljšanja (Ponikowski i sur., 2016).

Do kongestije organa dolazi zbog porasta retrogradnoga tlaka, pri čemu je u zatajivanju lijevoga srca prisutna plućna, a u zatajivanju desnoga srca periferna kongestija. Desnostrano zatajenje često slijedi nakon zatajivanja lijeve klijetke jer tada desna klijetka pumpa krv nasuprot sve većeg otpora (plućna hipertenzija). Zatajenje desne klijetke dovest će do nakupljanja tekućine na periferiji (najčešće simetrični otok gležnjeva), i to zbog porasta sistemskog venskoga tlaka. Klinički znak globalnog ZS-a mogu biti pleuralni izljevi jer se pleuralne vene dreniraju i u sistemsku i u plućnu vensku cirkulaciju. Edem može biti proširen po cijelom tijelu, a česta je i jetrena disfunkcija (Zaputović i sur., 2014).

Zatajivanje srca najčešće je kronično stanje s epizodama naglih pogoršanja simptoma i znakova koji mogu uzrokovati hospitalizaciju ili češće posjete liječniku. Međutim, srčano zatajenje može se prezentirati akutno, s pojavom teških simptoma i znakova unutar 24 h. To može biti akutni pulmonalni edem sekundaran kardijalnoj disfunkciji, kardiogeni šok ili akutna dekompenzacija kroničnog zatajivanja srca (Mosterd i Hoes, 2007).



Slika 2. Simptomi i znakovi zatajivanja srca (Sosin i sur., 2006)

TABLICA 1. Simptomi i znakovi zatajivanja srca (Ponikowski i sur., 2016)

SIMPTOMI	**ZNAKOVI**
VIŠE TIPIČNI	VIŠE TIPIČNI
○ Dispneja (zaduha, zapuha) ○ Ortopneja ○ Paroksizmalna noćnadispneja ○ Smanjena tolerancija napora ○ Klonulost, malaksalost, umor ○ Otok gležnjeva	○ Distenzija jugularnih vena ○ Hepatojugularni refluks ○ Lateralni pomak apikalnog impulsa ○ Patološki treći srčani ton (galopni ritam)
MANJE TIPIČNI	MANJE TIPIČNI
○ Noćni kašalj ○ Čujno, šumno disanje (*wheezing*) ○ Nadustost ○ Gubitak apetita ○ Psihičke smetnje (smetenost,mentalna konfuzija, depresija) ○ Palpitacije, sinkopa	○ Porast težine (>2 kg/tjedan) ○ Gubitak težine (napredno ZS) ○ Periferni edemi (gležnjevi, sakralni, skrotalni) ○ Plućni hropci, krepitacije ○ Pleuralni izljev ○ Tahipneja (>16 respiracija/min) ○ Tahikardija ○ Hepatomegalija

Kod svakog pacijenta s dokazanim zatajivanjem srca treba odrediti stupanj, odnosno težinu sindroma, jer će o tome ovisiti izbor optimalnog liječenja i prognoza bolesnika. NYHA (engl. New York Heart Association) funkcionalna klasifikacija koristi se za opisivanje težine simptoma i tolerancije na fizičku aktivnost. Prema toj klasifikaciji, ZS se dijeli u četiri razreda. Ovakva procjena podložna je dvostrukoj subjektivnosti, bolesnikovoj i liječnikovoj, ali je zbog svoje praktičnosti široko korištena u većini kliničkih ispitivanja te stoga prisutna u vodećim stručnim smjernicama. Težina simptoma ne korelira dobro s mjerenjima LV funkcije iako postoji jasna veza između težine simptoma i stope preživljavanja, stoga pacijenti s blagim simptomima i dalje mogu imati povećani rizik od hospitalizacije i smrti (Ponikowski i sur., 2016; Zaputović i sur., 2014).

Vodeća kardiološka društva SAD-a, American College of Cardiology (ACC) i American Heart Association (AHA), razvila su alternativnu podjelu težine ZS-a u četiri stupnja. Ova klasifikacija pored težine simptoma kao kriterij uzima i dokazanu strukturnu bolest srca, a u prvi stupanj svrstava visoko rizične osobe bez simptoma i nalaza strukturne bolesti srca (Zaputović i sur., 2014).

TABLICA 2. Funkcionalna klasifikacija zatajivanja srca (Zaputović i sur., 2014)

NYHA - klasifikacija	**ACC/AHA - klasifikacija**
Težina ZS-a prema simptomima i tjelesnoj aktivnosti:	Stupnjevi ZS-a s obzirom na prisutnost strukturne bolesti srca, simptoma i znakova:
Razred I. - Bez ograničenja tjelesne aktivnosti.	Stupanj A – Visok rizik za razvoj ZS-a. Bez strukturne bolesti srca, simptoma i znakova.
Razred II. - Blago ograničenje tjelesne aktivnosti. Uobičajena tjelesna aktivnost izaziva dispneju i zamor	Stupanj B - Strukturna bolest srca, bez simptoma i znakova ZS-a.
Razred III. - Ozbiljno ograničenje tjelesne aktivnosti. Mala tjelesna aktivnost izaziva dispneju i zamor.	Stupanj C - Simptomatski ZS sa strukturnom bolesti srca.
Razred IV. - Nemogućnost bilo kakve tjelesne aktivnosti. Simptomi i osjećaj umora u mirovanju.	Stupanj D - Uznapredovala strukturna bolest srca s teškim simptomima ZS-a u mirovanju, unatoč maksimalnoj terapiji.

1.6. PREVENCIJA

Mnoga stanja ili komorbiditeti povezani su s povećanom sklonosti strukturalnim bolestima srca. Identifikacija i liječenje tih komorbiditetnih stanja mogu spriječiti ili odgoditi pojavu i smanjiti težinu simptoma zatajivanja srca (Ponikowski i sur., 2016). Povišeni krvni tlak tako je veliki rizični faktor za razvoj HFpEF-a i HFrEF-a, a proteže se kroz sve dobne skupine. Dugotrajno liječenje sistoličke i dijastoličke hipertenzije pokazalo je značajno (50%) smanjenje rizika za razvoj ZS-a. Pacijenti s dijagnosticiranom aterosklerotskom bolešću vrlo će vjerojatno razviti ZS stoga se preporučuje intenzivno liječenje hiperlipidemije sa statinima jer se tada vjerojatnost razvoja ZS-a u rizičnih bolesnika smanjuje. Pretilost i prekomjerna tjelesna težina višestruko su povezani s povećanim rizikom za ZS. Isto vrijedi i za smanjenu osjetljivost za inzulin, kao i šećernu bolest, koji su također važni čimbenici rizika (Yancy i sur., 2013).

Uporaba duhana i kronična konzumacija alkohola snažno su povezane s rizikom od razvoja ZS-a, stoga bolesnike treba savjetovati o opasnostima koje nose ova ponašanja, te podržavati njihove napore za prestanak. Unatoč nedostatku potpornih, prospektivnih, randomiziranih podataka, postoji konsenzus da je prepoznavanje faktora rizika i njihova modifikacija ključna za sprječavanje ZS-a kod rizičnih pacijenata (Yancy i sur., 2013).

1.7. LIJEČENJE

Liječenje kroničnog zatajivanja srca sastoji se od nefarmakoloških, farmakoloških i invazivnih postupaka. Bolesnicima se od općih mjera preporučuje ograničenje unosa natrija na 2 do 3 grama na dan i ograničenje unosa tekućine na 1,5 do 2 litre na dan jer to može biti korisno kao dodatak liječenju visokim dozama diuretika, osobito ako je stanje uznapredovalo. To mogu postići modifikacijom prehrane tako da smanje unos slanih namirnica i da izbjegavaju dosoljavanje hrane za stolom. Ograničenje unosa tekućine posebno je bitno kod bolesnika s hiponatrijemijom te kod onih bolesnika kod kojih su prisutni teški simptomi, unatoč visokim dozama diuretika, a imaju tendenciju prekomjernog unosa tekućine. Važno je također poticati redovitu aerobnu tjelesnu aktivnost prilagođenu mogućnostima bolesnika, primjerice hodanje, bicikliranje ili plivanje, ali moraju izbjegavati prekomjeran umor (Knežević, 2014; Gibbs i sur., 2000).

Farmakološko liječenje za cilj ima ublažavanje simptoma i time unaprjeđenje kvalitete života, prevenciju komplikacija i potrebe za hospitalizacijom te usporenje pogoršanja uz smanjenje mortaliteta. Dok je početna svrha farmakoterapije smanjenje simptoma, njezina adekvatna primjena dovodi do maksimalne kliničke koristi, a to je produljenje života bolesnika uz minimum komplikacija (Knežević, 2014).

Postoji više skupina lijekova dostupnih za liječenje bolesnika s HFrEF-om. Neurohormonalni antagonisti - lijekovi iz skupina ACE-inhibitora, beta-blokatora i MRA – antagonista mineralokortikoidnih receptora 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(Ružić i sur., 2016). HFpEF predstavlja otprilike 50% ukupne populacije oboljele od zatajivanja srca, s morbiditetom i mortalitetom sličnim onim od HFrEF-a. Međutim, do danas nema terapije temeljene na dokazima koja je pokazala značajno preživljenje bolesnika s HFpEF-om (Papadimitriou, 2017).

Kada korekcija čimbenika koji su uzrokovali zatajivanje srca, nefarmakološke i farmakološke mjere liječenja više ne daju učinka, pribjegava se mjerama invazivnoga liječenja. Tu spadaju

primjena elektrostimulatora srca, posebno resinkronizacijskih, implantabilnih kardioverter-defibrilatora te u posljednjoj fazi, uređaja koji potpomažu rad klijetki, kao most prema transplantaciji srca kojoj se pribjegava kad su ostale terapijske mogućnosti iscrpljene (Knežević, 2014).

2.OBRAZLOŽENJE TEME

Kronično zatajivanje srca ozbiljan je globalni problem budući da je to sindrom koji predstavlja jedno od vodećih uzroka morbiditeta, mortaliteta i hospitalizacije u razvijenom svijetu. Statistika je alarmirajuća: globalna prevalencija zatajivanja srca procjenjuje se na oko 26 milijuna ljudi, s više od milijun hospitalizacija godišnje. U 2012., ukupni trošak ZS-a u SAD-u procijenjen je na približno 40 milijarda dolara, od čega 68% otpada na medicinke troškove; očekuje se da će se ovi troškovi i više nego udvostručiti do 2030. (Lewis i sur., 2017).

Unatoč brojnim terapijskim opcijama, morbiditet i mortalitet ostaju visoki, no smatra se da je to većinom zbog uspjeha u produljenju života bolesnika s drugim kardiovaskularnim bolestima kao što su miokardijalni infarkt i bolesti srca. S obzirom na globalno starenje stanovništva i sve veći teret komorbiditeta, predviđa se da će sve veća učestalost ZS-a predstavljati još veći izazov budućim zdravstvenim sustavima nego što je to danas (Mosterd i Hoes, 2007).

Zatajivanje srca je progresivna bolest karakterizirana postepenim smanjenjem srčane funkcije, a može ga uzrokovati svaka bolest koja oštećuje građu i funkciju srca. Ovaj sindrom ima znatan utjecaj na kvalitetu života oboljelih, zahtjeva učestale hospitalizacije, uzrokuje invalidnost i često predstavlja posljednji stadij brojnih bolesti srca (Zaputović i sur.; 2014, Katzung i sur., 2012).

Upravljanje kroničnim zatajivanjem srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom poprilično se promijenilo tijekom proteklih 30 godina: uvođenje inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACEI), blokatora β-adrenergičnih receptora, blokatora angiotenzinskih receptora (ARB), antagonista mineralokortikoidnih receptora (MRA) i nedavno, I_f blokatora (ivabradin) te dvostrukog inhibitora koji blokira receptor angiotenzina i neprilizin (ARNI) dovelo je do značajnog smanjenja smrtnosti (Komajda, 2015).

Cilj je ovog teorijskog diplomskog rada prikazati postojeće terapijske opcije dostupne za liječenje zatajivanja srca s naglaskom na nove terapijske mogućnosti.

3.MATERIJALI I METODE

U svrhu pisanja ovog diplomskog rada provedeno je ekstenzivno istraživanje etiologije, patofiziologije i epidemiologije zatajivanja srca te mogućnosti liječenja, s posebnim osvrtom na nove pristupe u liječenju. Svi podaci koji se navode bazirani su na dokazima. U tu svrhu pregledavani su udžbenici iz interne medicine i farmakologije, relevantni stručni i znanstveni članci pretraživanjem stručnih časopisa te PubMed, Cochrane, Medscape i Medline baza podataka prema ključnim riječima: heart failure, cardiac failure, cardiomyopathy, quality of life, mortality, hospitalizations, prevention, therapy, hypertension, epidemiology, guidelines, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin-receptor antagonists, beta blockers, reduced ejection fraction, new target, new therapy te mrežnih stranica proizvođača lijekova.

4.REZULTATI I RASPRAVA

4.1. STANDARDNA TERAPIJA HFrEF-a

4.1.1. DIURETICI

Diuretici su ključni lijekovi u kontroli simptoma zatajivanja srcabudući da se njima postiže eliminacija znakova retencije tekućine, kao što su povećani jugularni venski tlak ili periferni edemi. Smanjenje simptoma nastupa u satima ili danima od početka njihove primjene, za razliku od β-blokatora ili ACE–inhibitora, kad na vidljivo poboljšanje treba čekati tjednima, pa i mjesecima. Njihova odgovarajuća primjena olakšava učinak drugih lijekova koji se primjenjuju u liječenju kroničnoga zatajivanja srca. Primjena niskih doza dovodi do retencije tekućine koja može otežati učinak ARB-a i ACE-inhibitora. Pri primjeni neodgovarajuće visokih doza dolazi do smanjenja cirkulirajućeg volumena s posljedičnom hipotenzijom i renalnim zatajivanjem (Knežević, 2014).

Diuretici djeluju tako da inhibiraju tubularnu reapsorpciju natrija ili klorida na različitim mjestima u glomerulu: bumetanid, furosemid i torsemid djeluju u Henleovoj petlji, dok tiazidi, metolazoni i kalij štedeći diuretici (npr. spironolakton) djeluju u distalnom dijelu tubula. Diuretici Henleove petlje pokazali su se kao preferirani diuretici kod većine bolesnika sa zatajivanjem srca. Koriste se u najmanjoj učinkovitoj dozi, koja se onda prilagođuje ovisno o diurezi i bubrežnoj funkciji. Doze su im: furosemid 20–200 mg, torasemid 10–100 mg i bumetanid 0,5–5 mg. Ako se retencija tekućine ne može kontrolirati diureticima Henleove petlje, u liječenje se uvode tiazidni diuretici, kao što su hidroklorotiazid i klortalidon. Tiazidni diuretici mogu se uzeti u obzir i kod hipertenzivnih bolesnika sa SZ-om i blagom kongestijom jer daju konstantniji antihipertenzivni učinak (Yancy i sur., 2013).

Cilj optimalnog doziranja diuretika jest postizanje euvolemije i izostanka simptoma uz primjenu najniže moguće doze odabranog lijeka. 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 (Ružić i sur., 2016).

Najčešći štetni učinak diuretika (osim diuretika koji štede kalij) je gubitak kalija. Iako mnogi bolesnici dobro podnose blagi stupanj hipokalemije, hipokalemija može biti opasna kod osoba koje uzimaju digitalis, kod osoba s kroničnom aritmijom ili kod osoba s akutnim infarktom miokarda ili disfunkcijom lijeve klijetke. Gubitak kalija povezan je s reapsorpcijom natrija, stoga ograničavanje unosa dijetetskog natrija smanjuje gubitak kalija. Diuretici koji štede kalij mogu prouzročiti hiperkalijemiju, osobito kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom i onih koji uzimaju ACE inhibitore ili blokatore angiotenzinskih receptora (Katzung i sur., 2012).

4.1.2. ACE-INHIBITORI

Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (*engl. angiotensin-converting-enzyme inhibitor*, ACE-I) sprječavaju pretvaranje angiotenzina I u angiotenzin II koji djeluje kao snažan vazokonstriktor i time posredno povećavaju razinu renina u plazmi, što na kraju dovodi i do manje sekrecije aldosterona (Knežević, 2014).

Dvije randomizirane, kontrolirane studije, CONSENSUS i SOLVD, pokazale su se ključnima za određivanje pozicije koju danas zauzimaju ACE-inhibitori u terapiji kroničnog zatajivanja srca. CONSENSUS studija obuhvatila je 253 bolesnika NYHA klase IV randomiziranih na placebo ili enalapril s ciljanom dnevnom dozom od 20 mg. Rezultati enalaprila pokazali su smanjenje sveukupne smrtnosti za 27% te značajno poboljšanje u NYHA klasifikaciji i veličini srca. U SOLVD studiji randomizirano je otprilike 2500 pacijenata s LVEF<35% na placebo ili enalapril s ciljnom dozom od 20mg, a pokazalo se da je enalapril značajno smanjio sveukupnu smrtnost za 16% i hospitalizacije zbog ZS-a za 26% (Papadimitriou i sur., 2017).

ACE inhibitori preporučuju se svim pacijentima s HFrEF-om, osim ako nisu kontraindicirani ili ih pacijent ne podnosi. Iako nisu svi ACE-I testirani za ZS, svi dostupni podaci sugeriraju da među postojećim ACE inhibitorima nema velike razlike u učincima na simptome ili preživljavanje pacijenata. Preporuka je primjenjivati one čije su ciljne doze ispitane u velikim kliničkim ispitivanjima, a čini da se blagotvorni učinak ostvaruje pri višim dozama. ACE-inhibitor treba titrirati do maksimalne doze koju pacijent podnosi kako bi se postigla adekvatna inhibicija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. Tako se primjerice kaptopril preporučuje u dozi od 3 × 50 mg, enalapril 2 × 20 mg, lizinopril 40 mg, ramipril 2 × 5 mg, a kvinapril 40 mg. Ako bolesnici ne podnose tako visoke doze, onda se mogu primjenjivati niže doze tih lijekova koje su se također pokazale učinkovitima u kliničkim ispitivanima (Ponikowski i sur., 2016; Knežević, 2014).

Glavne nuspojave ACE-I mogu se pripisati supresiji angiotenzina II i akumulaciji kinina. Mogu se javiti primjerice hipotenzija, disfunkcija bubrega i hiperkalemija, no najčešću nuspojavu skupine predstavlja suhi kašalj koji se javlja u 5% do 35% pacijenata, a ne ovisi o primijenjenoj dozi lijeka. Kašalj je češći u onih liječenih radi srčanog zatajivanja nego u pacijenata s hipertenzijom, a češće se javlja u žena, nepušača i osoba kineskog porijekla (Papadimitriou i sur., 2017; www.kardio.hr).

4.1.3. BLOKATORI ANGIOTENZINSKIH RECEPTORA

Blokatori angiotenzinskih receptora (*engl. angiotensin receptor blockers* – ARB) inhibiraju RAAS sustav tako da kompetitivno blokiraju vezanje angiotenzina II na AT1-receptor te time smanjuju tlačno opterećenje srca i sprječavaju remodeliranje lijeve klijetke. ARB-ovi su razvijeni zbog uvjerenja da se mnoge nuspojave ACE-I mogu pripisati nakupljanju bradikinina. Međutim, vjeruje se daprodukcija kinina, osim patogeneze angioedema i kašlja, ima kardioprotektivne učinke putem vazodilatacije, prostaglandina i NO (Knežević, 2014; Papadimitrou i sur., 2017).

Glavni ARB-ovi koji su ispitani za terapiju zatajivanja srca su kandesartan, valsartan i losartan. U studiji koja je obuhvatila više od 5000 ispitanika NYHA klase II-IV i s EF<40%, podskupina randomizirana na valsartan s ciljnom dnevnom dozom od 320 mg imala je jednaku sveukupnu smrtnost, ali niži mortalitet i morbiditet (kombiniranu primarnu krajnju točku) u usporedbi s placebom. CHARM studija koja je ispitala kandesartan na pacijentima s EF<40% pokazala je da su s dnevnom ciljnom dozom od 32 mg naprema placebu imali značajno smanjenu smrtnost (Papadimitrou i sur., 2017). ARB-ovi se preporučuju kao alternativa ACEI u bolesnika koji su netolerantni prema ovoj klasi (Knežević, 2014).

4.1.4. ANTAGONISTI ALDOSTERONA

Antagonisti aldosterona (*engl. mineralocorticoid receptor antagonists*, MRA) spironolakton i eplerenon slabi su diuretici koji blokiraju učinke aldosterona u distalnom tubulu, što dovodi do pojačanog izlučivanja vode uz istodobnu retenciju kalija. Inhibicija djelovanja aldosterona ima za posljedicu smanjenje srčane i vaskularne upale i fibroze te prevenciju apoptoze, smanjenu stimulaciju RAAS-sustava i simpatikusa te stabilizaciju stanične membrane miokarda, što djeluje antiaritmično. Spironolakton i eplerenon imaju slične učinke na receptore za aldosteron, ali eplerenon zbog selektivnog vezanja na mineralokortikoidni receptor nema endokrine nuspojave spironolaktona koji se uz to veže i na androgenske i progesteronske receptore (Knežević, 2014).

Preporuka za propisivanje MRA temeljena je na dva velika ispitivanja: RALES-u i EMPASIS-HF-u. U RALES-u su pacijenti s teškim simptomima (NYHA klase IV) i s EF <35% randomizirani na ciljnu dozu od 25 mg spironolaktona ili placebo. Nakon skoro 2 godine praćenja studija je ranije prekinuta jer je skupina sa spironolaktonom imala znatno nižu smrtnost koja je bila primarna krajnja točka. Značajna hiperkalijemija nije uočena

tijekom terapije, ali u otprilike 10% muškaraca zabilježena je ginekomastija ili bol u prsima. EMPHASIS-HF studija obuhvatila je gotovo 2800 bolesnika s EF <35%, ali s blažim simptomima (NYHA klase II) te su randomizirani na ciljnu dnevnu dozu eplerenona od 50 mg ili na placebo. Kompozitna primarna krajnja točka kardiovaskularne smrti i hospitalizacije bila je značajno niža u eplerenonskoj skupini (Papadimitrou i sur., 2017; Komajda, 2015).

ESC smjernice preporučuju razmatranje ove klase lijeka kod svih pacijenata s HFrEF-om koji su simptomatski unatoč terapiji s ACEI (ili ARB ako ACEI nije dopušten) i β-blokatorom. U liječenju zatajivanja srca daju se u dozama od 25–50 mg. Potreban je oprez kada se MRA rabe u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije i kod osoba s razinama kalija u serumu više od 5.0 mmol / L (Ponikowski i sur., 2016).

4.1.5. β-BLOKATORI

Beta blokatori su lijekovi koji inhibicijom beta-adrenergičnih receptora smanjuju broj otkucaja i kontraktilnost srca, čime se smanjuje potreba srčanog mišića za kisikom. Smanjenje brzine otkucaja srca omogućuje povećanje koronarnog protoka tijekom dijastole, što poboljšava opskrbu kisikom.Smatra se da beta-blokatori, osim djelovanja na srce, preko središnjeg djelovanja djelomično smanjuju krvni tlak što pomaže kod simptoma smanjene srčane aktivnosti. Bisoprolol je, kao i metoprolol u nižim dozama, kardioselektivni beta-blokator jerinhibira samo β1 receptore na srcu. Metoprolol sukcinat s produženim otpuštanjem i karvedilol su neselektivni blokatori β1 i β2 adrenergičkih receptora, dok karvedilol blokira i α1 receptore (Sosin i sur., 2006).

CIBIS-II studija utvrdila je upotrebu bisoprolola u zatajivanju srca. Ispitivanje je provedeno na 2647 bolesnika s EF <35%, koji su već bili na terapiji s ACE-I, randomiziranih na bisoprolol ili placebo. CIBIS-II studija zaustavljena je ranije jer se pokazao da bisoprolol smanjuje smrtnost za 34%. U MERIT-HF ispitivanju, gotovo 4.000 ispitanika s EF <40% randomizirano je na metoprolol CR/XL ili placebo. Nakon jedne godine pokazalo se da metopolol uzrokuje smanjenje svih uzroka mortaliteta za 34%. Beta-blokator s najslabijim dokazima koji podržavaju smanjenje smrtnosti u HFrEF je karvedilol. U COPERNICUS studiji, 2289 ispitanika s kroničnim stabilnim ZS-om, ali s EF <25% su randomizirani na karvedilol ili placebo. Pokazalo se da je karvedilol smanjio primarnu krajnju točku svih uzročnika smrtnosti za 35% (Papadimitrou i sur., 2017).

Postoji suglasnost da su beta-blokatori i ACEI komplementarni i da se mogu započeti zajedno čim se dijagnosticira HFrEF. Čak i kad su simptomi blagi ili se poboljšaju s drugim terapijama, terapija beta-blokatorima je važna i ne smije se odgađati do povratka simptoma ili

progresije bolesti jer dugotrajna terapija beta-blokatorima može reducirati simptome ZS-a, poboljšati klinički status bolesnika i poboljšati opći osjećaj dobrobiti pacijenta. Nema dokaza koji daju prednost započinjanju terapije s beta-blokatorom prije započinjanja ACEI-a (Knežević, 2014; Yancy i sur., 2013).

Liječenje s beta-blokatorom treba započeti kod klinički stabilnih pacijenata pri niskim dozama, nakon čega slijedi postupno povećanje do maksimalne tolerirane doze. Pri uvođenju β-blokatora u terapiju bolesnici ne smiju imati znakove retencije tekućine te neposredno prije biti liječeni intravenskim inotropnim lijekovima. Bolesnicima treba pažljivo pratiti promjene u vitalnim znakovima i simptomima tijekom razdoblja povećanja doze. Treba znati da prvih 4 do 10 tjedana liječenja može doći do pogoršanja simptoma zatajivanja srca, a tek se nakon toga primjećuje kliničko poboljšanje. Planirana povećanja doze beta-blokatora trebalo bi odgoditi sve dok se neželjeni učinci s nižim dozama nestanu (Knežević, 2014; Yancy i sur., 2013).

Glavne nuspojave beta-blokatora su alergijske reakcije, umor koji se može pripisati smanjenju dostupnosti kisika u mišićima, bradikardija ili napredna srčana blokada kao direktna posljedica blokade beta-adrenergičkih receptora. U takvim slučajevima treba prekinuti terapiju, a inače, ako se jave simptomi poput vrtoglavice, bilo bi korisno smanjiti dozu. Općenito, naglo povlačenje BB-a treba izbjegavati jer može dovesti do akutne dekompenzacije (Papadimitrou i sur., 2017).

4.1.6. INOTROPNA SREDSTVA

Inotropni se lijekovi primjenjuju za povećanje kontraktilnosti miokarda. Intravenski se primjenjuju u bolesnika s izraženim simptomima malog istisnog volumena srca (retencija tekućine uz znakove hipoperfuzije organa). Primjenjuju se isključivo u bolnici i to kratko.

Digoksin je kardiotonični glikozid s inotropnim učinkom. On izravno djeluje na srčani mišić te povećava sistoličku kontrakciju srca pa time smanjuje simptome zatajivanja (Knežević, 2014).

Nekoliko placebo kontroliranih studija pokazalo je da liječenje digoksinom u trajanju od 1 do 3 mjeseca može smanjiti simptome, povećati kvalitetu života i toleranciju fizičke aktivnosti u bolesnika s blagim do umjerenim oblikom ZS-a. Ove prednosti su vidljive bez obzira na temeljni ritam (normalni sinusni ritam ili atrijska fibrilacija), uzrok ZS-a (ishemična ili neishemična kardiomiopatija) ili istodobnu terapiju (s ili bez ACE inhibitora). U dugotrajnom ispitivanju koje je prvenstveno uključivalo pacijente s NYHA stupnjem II ili III, liječenje digoksinom 2 do 5 godina nije imalo utjecaja na smrtnost, ali je skromno smanjilo

kombinirani rizik od smrti i hospitalizacije (Yancy i sur., 2013).U subanalizi DIG-studije bolesnici koji su imali koncentraciju lijeka u serumu 0,5–0,9 ng/mL imali su povećano preživljenje u odnosu na placebo, dok su oni s koncentracijom >1,2 ng/mL imali veći mortalitet (Knežević, 2014).

Uvodi se u liječenje ako unatoč optimalnom liječenju (β-blokator, ACEI, MRA, diuretik) bolesnik i dalje ima simptome zatajivanja srca. Terapija digoksinom obično se počinje i održava u dozi od 0.125 do 0.25 mg dnevno, a njegova bi koncentracija u krvi trebala biti 0,5–0,9 ng/ml. Početno treba koristiti niske doze (0,125 mg dnevno ili svaki drugi dan) ako je pacijent stariji od 70 godina, ima smanjenu funkciju bubrega ili ima nižu tjelesnu masu. Primjenjuje se povremeno i u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca i atrijskom fibrilacijom za kontrolu frekvencije srca (Knežević, 2014).

Kada se obraća pozornost na dozu i čimbenike koji mijenjaju njegov metabolizam, većina bolesnika sa ZS-om dobro podnosi digoksin. Glavne nuspojave pojavljuju se prvenstveno kada se digoksin primjenjuje u velikim dozama, posebno kod starijih osoba, ali velike doze nisu potrebne za kliničke prednosti. Najveći štetni učinci uključuju srčane aritmije, gastrointestinalne simptome (npr. anoreksija, mučnina i povraćanje) i neurološke simptome (npr. vizualni poremećaji, dezorijentacija i konfuzija) (Yancy i sur., 2013).

4.1.7. HIDRALAZIN I IZOSORBID DINITRAT

Izosorbid dinitrat eksprimira vazodilatatorni učinak, osiguravajući izvor dušikovog monoksida, ali je također poznato da inhibira agregaciju trombocita, smanjuje zaopterećenje i predopterećenje (proširivanjem nižih velikih vena ljudskog tijela) i smanjuje potražnju miokarda za kisikom. Mehanizam djelovanja hidralazina nije potpuno shvaćen, ali vjeruje se da kontrolira oslobađanje kalcija iz miokardijalnog sarkoplazmatskog retikuluma, a njegova istodobna primjena s izosorbid dinitratom smanjuje rizik za razvoj tolerancije na nitrate (Papadimitriou i sur., 2017).

Dokazi o kliničkoj koristi ove kombinacije su oskudni i dolaze iz jedne relativno male studije koja je provedena isključivo na muškarcima i prije nego što su ACEI ili beta-blokatori korišteni za liječenje ZS-a. Retrospektivna analiza studija pokazala je specifičnu učinkovitost izosorbid dinitrata i hidralazina u afroameričkoj kohorti. Kasnija studija koja je provedena na pacijentima isključivo afroameričkog porijekla pokazala je da dodavanje kombinacije hidralazina i izosorbid dinitrata u konvencionalnu terapiju (ACEI, beta-blokator i MRA) smanjuje smrtnost i hospitalizaciju u bolesnika NYHA klase III-IV. Nema jasnih dokaza koji

upućuju na upotrebu ove kombinacije s fiksnom dozom kod svih bolesnika s HFrEF-om (Yancy i sur., 2013; Ponikowski i sur, 2016).

Kombinacija hidralazina i izosorbid dinitrata ne smije se koristiti za liječenje HFrEF-a u bolesnika koji nisu prethodno koristili standardne neurohumoralne antagoniste i ne bi trebali biti zamjena za ACE inhibitor ili ARB terapiju kod bolesnika koji bez problema podnose terapiju (Yancy i sur.., 2013).

4.1.8. OSTALI LIJEKOVI

Premda su prve studije pokazale loš učinak kalcijevih antagonista u liječenju zatajivanja srca, kasnija ispitivanja provedena s vazoselektivnim blokatorima (amlodipin, felodipin) pokazala su njihov neutralni učinak na mortalitet pa se mogu davati, ako su indicirani, u pridruženim bolestima (hipertenzija, pektoralna angina) (Knežević, 2014).

Povoljan učinak na mortalitet i smanjenje hospitalizacije ima primjena omega-3 masnih kiselina (PUFA), dok to nije dokazano za statine, izravne inhibitore renina i oralne antikoagulanse (Knežević, 2014).

4.2. NOVO ODOBRENI LIJEKOVI ZA HFrEF

4.2.1. IVABRADIN

Ivabradin usporava brzinu otkucaja srca preko inhibicije I_f kanala unutar stanica sinoatrijalnog čvora. Lijek se veže na unutarnji dio kanala u *pacemaker* stanicama i time smanjuje protok iona natrija i kalija. Smanjenje brzine otkucaja srca izravno ovisi o prvotnoj brzini i izraženiji je u bolesnika s izrazito povišenom brzinom otkucaja srca. Budući da je farmakološki učinak ivabradina vezan samo uz blokadu I_f kanala koji se nalaze u sinoatrijalnom čvoru, ovaj lijek nema nikakvog učinka na kontraktilnost i relaksaciju miokarda, atrioventrikularnu ili intraventrikularnu provodljivost ili na krvne žile, stoga je njegova glavna prednost u odnosu na klasičnu terapiju betablokatorima nedostatak negativnog inotropizma (Komajda, 2017; Ponikowski i sur., 2016).

Ivabradin je testiran kao dodatna terapija uz ACE inhibitor ili ARB, β-blokator i u većini slučajeva MRA u velikom, placebo kontroliranom randomiziranom pokusu: U SHIFT studiji sudjelovalo je 6,505 pacijenata sa stabilnim simptomatskim zatajivanjem srca s LVEF<35%, u sinusnom ritmu, s otkucajima srca višim od 70 u minuti, a randomizirani su na ivabradin ili placebo. Primarna kompozitna krajnja točka (kardiovaskularna smrtnost ili hospitalizacija) značajno je smanjena za 18%. Ovom učinku najviše je pridonijelo smanjenje hospitalizacija

(-26%), dok trend smanjenja kardiovaskularne smrtnosti nije bio značajan. Utjecaj na kardiovaskularnu smrtnost, hospitalizaciju ili oboje bio je veći kada je prvotna brzina otkucaja srca bila veća od 75 otkucaja u minuti. Zabilježen je i značajan napredak u kvaliteti života, kao i reverzni remodelirajući učinak (Komajda, 2017).

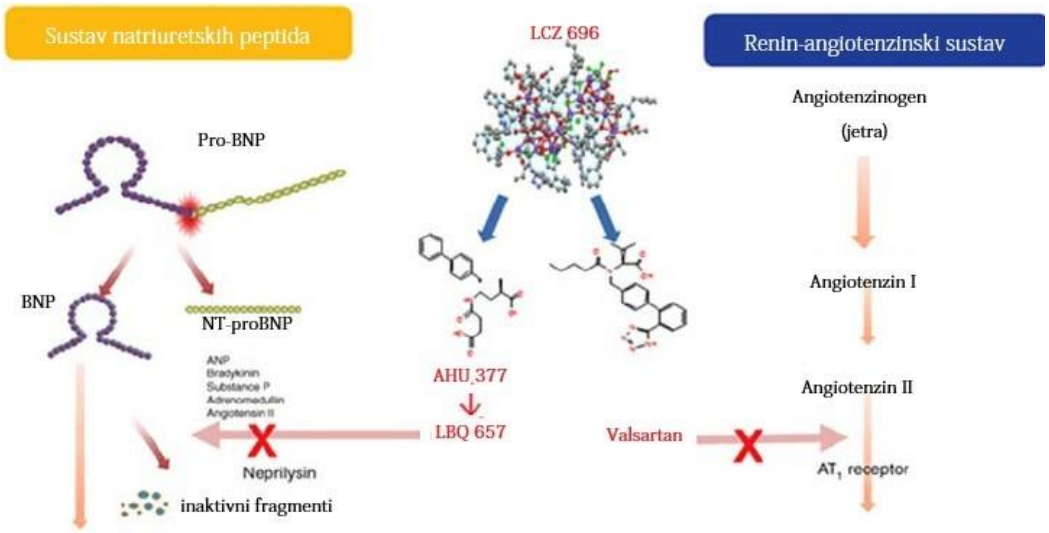
Ovu terapijsku opciju treba razmotriti kod bolesnika s LVEF-om ≤ 35% u sinusnom ritmu koji imaju frekvenciju ≥ 70/min usprkos primjeni ACE-inhibitora, MRA i beta-blokatora u ciljnoj ili nižoj, maksimalno podnošljivoj dozi (Knežević, 2014).

4.2.2. SAKUBITRIL/VALSARTAN

Supstanca LCZ696 koja je danas poznata pod nazivom sakubitril/valsartan polimerski je kompleks dviju aktivnih komponenata, sakubitrila (prolijek inhibitora neprilizina, NEP-I) i valsartana (ARB), u molekularnom omjeru 1:1, tako da svaki kompleks sadrži po 6 molekula sakubitrila i valsartana. Nakon oralne primjene, sakubitril se brzo hidrolizira *in vivo* s karboksil esterazom 1 do aktivnog NEP inhibitora, sakubitrilata (Knežević, 2014; Khder i sur., 2017).

Neprilizin je endopeptidaza vezana na membranu koja se nalazi u mnogim tkivima, posebno u bubrezima, uključena u metabolizam brojnih vazoaktivnih peptida. Hidrolizira ANP, BNP i C-tip natriuretskog peptida. Degradacija neprilizinom jedan je od dva glavna puta uklanjanja natriuretskih peptida, a druga je putem receptora za uklanjanje natriuretskih peptida, NPRC ili NPR3. Inhibicija neprilizina, stoga, predstavlja jedan pristup povećanja razine endogenih natriuretskih peptida i njihove aktivnosti (McMurray, 2015).

Natriuretski peptidi djeluju na ciljane organe preko interakcije s NP receptorima (NPR-A i NPR-B) povezanim s cikličkim gvanozin-monofosfatnim (cGMP) signalnim putovima. Imaju direktan vazodilatatorni učinak koji smanjuje sistemski otpor krvnih žila, arterijski tlak i predopterećenje ventrikula. Pored toga, oni imaju diuretički i natriuretički učinak koji doprinosi regulaciji ravnoteže natrija i vode, volumena krvi i arterijskog tlaka. Oni također smanjuju simpatičku aktivaciju srca i povećavaju vagalnu aktivnost, te imaju antioksidativne i antifibrozne učinke koji suprimiraju srčanoremodeliranje. Natriuretski peptidi stoga imaju više učinaka koji štite kardiovaskularni sustav od negativnih učinaka volumnog i tlačnog preopterećenja (Khder i sur., 2017).



Slika 3. Mehanizam djelovanja lijeka LCZ696 (Bonow i Elgundy, 2014)

U 2014. godini, provedeno je najveće do sada kliničko ispitivanje faze III novog lijeka za terapiju zatajivanja srca. PARADIGM-HF studija obuhvatila je 8399 pacijenta u 47 zemalja diljem svijeta s ciljemda se usporedi djelotvornost sakubitrila/valsartana s ciljnim dozama ACE inhibitora enalaprila za koje je dokazan učinak u redukciji mortaliteta i povećanju preživljenja u bolesnika. Kriteriji uključivanja bili su snižena ejekcijska frakcija na manje od 35% i simptomatsko stanje NYHA klase II–IV. Pacijenti su randomiziranina ukupnu dnevnu dozu od 400 mg sakubitrila/valsartana ili 20 mg enalaprila. Ispitivanje je ranije prekinuto zbog značajne koristi: ustanovljeno je da su bolesnici liječeni sa sakubitrilom/valsartanom imali značajno (16%) manju smrtnost od kardiovaskularnih uzroka i značajno (20%) bolji ishod za primarnu krajnju točku (KV smrt ili hospitalizacija zbog ZS-a) u usporedbi s onima koji su primili enalapril. U populaciji randomiziranih bolesnika s HFrEF-om, koji su praćeni kroz medijalni interval od 27 mjeseci, primarni ishod (KV smrt ili hospitalizacija) je zabilježen kod 21,8% bolesnika liječenih sa sakubitrilom/valsartanom u usporedbi s 26,5% bolesnika liječenih enalaprilom. Sigurnost je bila dobra; bilo je više epizoda hipotenzije, ali bubrežna podnošljivost bila je bolja i kašalj je bio znatno rjeđi nego kod enalaprila, a učestalost angioedema, dobro poznata nuspojava blokatora neprilizina, povezana s povećanjem koncentracije bradikinina u plazmi, bila je tek neznatno veća u kontrolnoj skupini (Khder i sur., 2017; Komajda, 2015).

Doza LCZ696 (200 mg) koja je postizala razine valsartana u plazmi ekvivalentne 160 mg (tj. doze na temelju dokaza) rezultirala je gotovo potpunom inhibicijom neprilizina. LCZ696 je

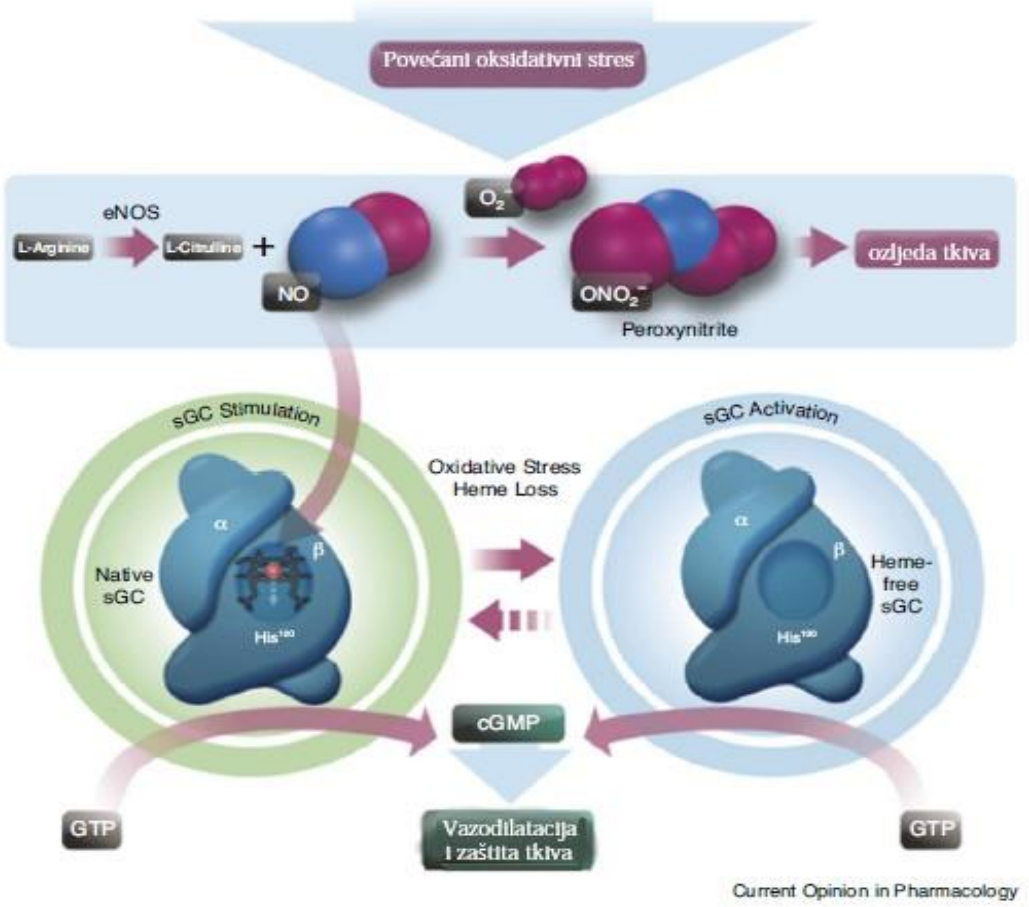
primijenjen je u podijeljenim dozama umjesto kao jedna velika dnevna doza kako bi se izbjegla hipotenzija i osigurala produljena inhibicija ACE i neprilizina (McMurray, 2015).
Unatoč impresivnim rezultatima PARADIGM–HF studije, ipak je mortalitet u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca koji su primali LCZ696 u dvogodišnjem praćenju bio 20%, što i dalje ostavlja prostor za unaprjeđivanje liječenja toga kliničkog entiteta (Knežević, 2014).
Ulaskom lijeka poznatog pod nazivom LCZ696 u europske smjernice za liječenje HFrEF-a inaugurirana je nova skupina inhibitora neprilizina i angiotenzinskih receptora – ARNI. 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 kriterijima uključivanja provedene studije (Ružić i sur., 2016).
Postoji zabrinutost da inhibicija neprilizina može dovesti do akumulacije amiloid-beta peptida u mozgu jer je taj enzim jedan od mehanizama uklanjanja ovih neurotoksina koji su uključeni u razvoj Alzheimerove bolesti. Budući da su u uklanjanje amiloid-beta peptida u mozgu uključeni mnogobrojni drugi enzimski putovi (eventualno čak 20) i transportni proteini, nije poznato može li dugotrajna inhibicija neprilizina imati značajan učinak na akumulaciju tih peptida (McMurray, 2015).

4.3. LIJEKOVI U FAZAMA ISTRAŽIVANJA

4.3.1. STIMULATORI I AKTIVATORI TOPLJIVE GVANILAT CIKLAZE

Enzim topljiva gvanilat ciklaza (sGC) je heterodimerni kompleks sastavljen od dvije podjedinice te je odgovoran za kataliziranje sinteze cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP) iz gvanozin trifosfata. Prostetska hemska skupina na β-podjedinici sGC-a je neophodna za vezanje NO-a i potom aktivaciju enzima. NO se proizvodi kao odgovor na fiziološke podražaje poput ozljede tkiva i inducira opuštanje u kardiovaskularnom sustavu kroz modulaciju sGC-a i nivoa cGMP-a te posljedično regulira vaskularni tonus i krvni tlak. U uvjetima u kojima je nastanak NO-a i njegova bioraspoloživost smanjena ili je utvrđena tolerancija na NO, razvijene su dvije klase spojeva koje mogu izravno modulirati sGC i povećati stvaranje cGMP: sGC stimulatori i aktivatori (Stasch i sur, 2015).
Stimulatori i aktivatori topljive gvanilat ciklaze usmjeravaju se na dva različita redoksna stanja enzima: reducirani, nativni sGC, koji je osjetljiv na dušikov oksid (NO) i oksidirani sGC, bez hema i neosjetljiv na NO. Stimulatori sGC stabiliziraju nitrozil-hemski kompleks

reduciranog enzima i pokazuju jaki sinergizam s NO. Aktivatori sGC vezuju se na neokupirani hem-vezujući kompleks što dovodi do proizvodnje cGMP čak i u uvjetima oksidativnog stresa (Stasch i sur, 2015).



Slika 4. Mehanizam stimulatora i aktivatora sGC (Stasch i sur., 2015)

Riociguat je stimulator topljive gvanilat ciklaze koji je ispitan u dvostruko slijepoj, randomiziranoj, placebo kontroliranoj IIa fazi DILATE-l studije koja je provedena u pet centara diljem Europe na pacijentima s HFpEF-om i plućnom hipertenzijom. Studija je uključila pacijente s izmjerenom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke >50%, s prosječnim tlakom plućne arterije (mPAP) > 25 mm Hg i *wedge* tlakom plućne arterije (PAWP) > 15 mm Hg u mirovanju. Veliki udio bolesnika imao je komorbiditete tipične za HFpEF, a većina bolesnika primala je antihipertenzivnu i diuretsku terapiju tijekom studije. Pojedinačne doze riociguata bile su dobro podnošljive i pokazale su povoljne hemodinamske i ehokardiografske učinke kod bolesnika. Zapaženo je značajno povećanje udarnog volumena i srčanog indeksa bez promjene PAWP-a i srčanog ritma. Osim toga, primjećeno je smanjenje srednjeg arterijskog tlaka, sistoličkog krvnog tlaka isistemskog vaskularnog otpora (Bonderman i sur., 2014).

Za daljnje istraživanje u zatajivanju srca izabran je spoj **vericiguat** zbog boljeg farmakokinetičkog profila. Vericiguat je ispitan u dvije IIb faze studije SOCRATES i trenutno kreće u fazu III za HFrEF (Breitenstein i sur., 2017).

Istraživanje SOCRATES-reduced osmišljeno je za procjenu tolerancije i optimalne doze vericiguata kod pacijenata s pogoršanjem kroničnog HF i smanjenog LVEF-a. Kriteriji uključivanja bili su nedavna hospitalizacija ili posjethitnoj službi s pogoršanjem simptoma, kao i povišene razine NT-proBNP-a i potreba za i.v. diureticima. Primarna krajnja točka djelotvornosti bila je promjena u razini NT-proBNP-a nakon 12 tjedana. Nažalost, nisu pronađene značajne razlike u primarnoj krajnjoj točci, no primjećen je odnos između doze i odgovora zadozu vericiguata i redukciju razine NT-proBNP. Daljnja potencijalna ispitivanja faze III potrebna su za definitivno određivanje učinka vericiguata na kliničke ishode u ovoj populaciji bolesnika (Gheorghiade i sur., 2015).

4.3.2. NESTEROIDNI ANTAGONISTI ALDOSTERONA

Steroidni antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA) spironolakton i eplerenon smanjuju smrtnost i hospitalizaciju kod pacijenata s HFrEF-om. Međutim, steroidni MRA značajno povećavaju rizik od hiperkalijemije i pogoršanja funkcije bubrega. Budući da su razine aldosterona povišene u ZS-u, mineralokortikoidni receptor (MR) važna je terapeutska meta kod pacijenata s pogoršanjem HFrEF-a. Nažalost, kod pacijenata hospitaliziranih zbog pogoršanja HFrEF-a, zbog velike učestalosti kronične bolesti bubrega i dijabetes melitusa tipa 2, rizik od hiperkalijemije i pogoršanja funkcije bubregaje značajnoviši (Pitt i sur, 2015).

Finerenon je nesteroidni antagonist mineralokortikoidnih receptora (MRA) nove generacije, s *in vitro* većom selektivnošću za MR nego spironolakton i jači afinitet za MR od eplerenona. Na temelju njegove nesteroidne kemijske strukture može se zaključiti da u teoriji ima poboljšani omjer srčanog i renalnog djelovanja zbog kombinacije fizikalno-kemijskih svojstava koja utječu na njegov transport kroz plazmu i raspodjeluu tkivima. Zbog toga se smatra da finerenon može pružiti bolju zaštitu ciljnih organa sa smanjenim rizikom od poremećaja elektrolita (time i hiperkalemije) u usporedbi sa steroidnim MRA (Pitt i sur, 2015).

Do sada, finerenon je ispitan u pet kliničkih ispitivanja faze II u više od 2000 pacijenata sa zatajivanjem srca i kroničnom bolesti bubrega ili dijabetesom, kao i kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom tj. u populacijama pacijenata za koje se smatra bi imali veliku

korist od antagonista MR-a, ali su najpodložniji razvoju hiperkalijemije prilikom uzimanja MRA uz ACEI ili ARB (Kolkhof i sur., 2017)

U ARTS studiji, finerenon je u dnevnoj dozi od 5-10 mg smanjio razine natriuretskih peptida u plazmi i albuminuriju na barem istu razinu kao i spironolakton u dnevnoj dozi od 25-50 mg, ali je uzrokovao značajno manji srednji porast koncentracije kalija u serumu i manje smanjenje funkcije bubrega mjerene s eGFR (Pitt i sur, 2015).

ARTS-HF studija provedena je kako bi se ispitala sigurnost i djelotvornost različitih doza finerenona u usporedbi s eplerenonom. Bila je to velika, randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična studijafaze IIb. Uključila je preko 1000 pacijenata koji su podijeljeni u 6 skupina i randomizirani na primanje finerenona ili eplerenona. Primarna krajnja točka studije bio je postotak pojedinaca sa smanjenjem razine NT-proBNP u plazmi od više od 30%, dok je istraživačka krajnja točka bila je kompozitorna klinička krajnja točka smrti od bilo kojeg uzroka, kardiovaskularna hospitalizacija ili akutno pogoršanje ZS-a. Udio pacijenata koji su imali smanjenje razine NT-proBNP od više od 30% u bio je sličan u svim skupinama finerenona i eplerenonskoj skupini. Učestalost kliničke kompozitne krajnje točke bila je niža sa svim dozama finerenona (osim 2,5-5 mg) nego s eplerenonom, s najnižom incidencijom zabilježenom u skupina finerenona 10-20 mg doze. Sve doze finerenona bile su dobro podnošljive, sa sličnom incidencijom nuspojava nastalih liječenjem u skupini eplerenona i finerenona. Srednja promjena u koncentraciji kalija u serumu bila je veća u eplerenonskoj skupini (+0.262 mmol / L) nego u svakoj od finerenonskih skupina doza (+ 0.119-0.202 mmol / L) (Kolkhof i sur., 2017).

4.4. NOVE METE ZA TERAPIJU ZATAJIVANJA SRCA

4.4.1. β3 ADRENERGIČNI RECEPTOR

β-adrenergični receptori podijeljeni su u tri podvrste: β1-, β2- and β3- adrenergične receptore. β1-adrenergični receptori dominantno se nalaze u srcu, β2 u respiratornom sustavu, a β3 u adipoznom tkivu. Međutim, od kada je β3-adrenergični receptor (β3-AR) kloniran 1989. brojne biokemijske studije potvrdile su njegovu prisutnost u različitim tkivima, uključujući i u srcu (Skeberdis, 2004). Dugo vremena nije bilodovoljno saznanja ulozi β3-AR u kardiovaskularnom sustavu, no uočeno je da se njegova ekspresija povećava u srčanom tkivu pacijenata koji pate od zatajivanja srca (Michel i Balligand, 2017).

β3-AR pripada superporodici receptora vezanih za G protein koji su karakterizirani sa sedam transmembranskih domena s unutarstaničnim C-terminusom i izvanstaničnim N-terminusom

koji je obično glikoliziran. C-terminalna regija vrlo je važnaza β1,2-AR jer sadrži sekvence za fosforilaciju s protein kinazom A (PKA) i kinazom G-protein spregnutih receptora (GRK), koje su odsutne u β3-AR-u. Zbog nedostatka GRK fosforilacijskih mjesta β3-AR ne podliježe kratkotrajnoj homolognoj desenzibilizaciji koja vodi internalizaciji receptora (Michel i Balligand, 2017).

Korištenjem pretkliničkih modela dokazano je da aktivacija β3-AR usporava miokardijalnu hipertrofiju i fibrozu koja nastaje kao odgovor na neurohormonalni ili hemodinamski stres i to bez ugrožavanja funkcije lijevog ventrikula. Taj učinak posredovan je aktivacijom NOS / cGMP puta. Nadalje, sprječavanjem inaktivacije Na^+-K^+-ATPaze, β3-AR sudjeluje u smanjenju unutarstaničnog sadržaja Na^+ održavanjem aktivnosti crpke u prisutnosti oksidacijskog stresa. Budući da se β3-AR obično aktivira višim koncentracijama kateholamina (od β1,2-AR), moguće je da ovaj zaštitni put nije maksimalno iskorišten čak niti u okolnostima patofiziološke adrenergičke aktivacije (Michel i Balligand, 2017).

β3-AR može predstavljati obećavajuću metu u liječenju zatajivanja srca korištenjem β3-AR agonista. Ova strategija je moguće superiornija upotrebi sGC aktivatora ili stimulatora jer β3-AR agonisti aktiviraju put NOS / cGMP na način reguliran receptom, za razliku od aktivacije u svim tkivima bez iznimke pomoću sGC aktivatora/stimulatora, što rezultira hipotenzijom kao mogućom nuspojavom. β3-AR može postati atraktivna meta za sprječavanje štetnih remodeliranja u prisutnosti kronične adrenergične stimulacije, naročito zato što je izrazito otporna na homolognu desenzitizaciju i zadržava povezivanje s nizvodnim signalizacijom u patološkom srcu (Michel i Balligand, 2017).

Nedavno je razvijen novi, specifični agonist humanog β3-AR-a, mirabegron, a odobren je u Europi, SAD-u i Japanu za liječenje prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. Dostupnost ovog novog lijeka nudi mogućnost testiranja potencijalne koristi mirabegrona kao dodatka na standardnuterapiju kako bi se spriječilo ili odgodilo remodeliranje miokarda u bolesnika s visokim rizikom od razvoja HFpEF-a (Michel i Balligand, 2017).

4.4.2. A1 RECEPTOR ZA ADENOZIN

Adenozin je purinski nukleozid koji djeluje kao citoprotektivni modulator u odgovoru na stres organa ili tkiva. Sinteza i olakšana difuzija adenozina iz stanica putem nukleozidnih transportera povećava se uglavnom kao odgovor na nepovoljna metabolička stanja, poput hipoksije tkiva i stresa. Stanični efekti adenozina posredovani su s četiri podvrste G-protein-vezanih adenozinskih membranskih receptora: A1, A2a, A2b i A3. Al i A3 receptori

inhibiraju proizvodnju cikličkog adenozin monofosfata (cAMP), dok A2a i A2b podtipovi stimuliraju adenilat ciklaze. U srcu, zaštitni i regenerativni učinci inducirani adenozinom posredovani su pretežno A1 receptorima adenozina (AlR) (Dinh i sur., 2017).

Aktivacija A1R ima minimalne učinke na aktivnost adenilat ciklaze u odsutnosti stimulacije kateholaminima. Međutim, u prisutnosti kateholamina (npr. kad je simpatički živčani sustav aktiviran i cAMP je povišen), aktivacija A1R rezultira značajnom inhibicijom adenilat ciklaze. Modulacija razina cAMP utječe na raspodjelu kalcija i otvaranje L-tipa kalcijskih kanala. Uz inhibiciju adenilat ciklaze, aktivacija A1R dovodi do stimulacije fosfolipaze C i modulacije mitohondrijskih kalijevih kanala osjetljivih na ATP i kalijevih kanala osjetljivih na pertusis-toksin, što rezultira smanjenom otvaranju mitohondrijske tranzicijske pore za permeabilnost (MPTP), čime se poboljšava funkcija mitohondrija u uvjetima hipoksije. Sveukupno, putem ovih procesa, aktivacija A1R štiti oslabljeni miokard ograničavanjem apoptoze i ozljede stanica (Dinh i sur., 2017).

Ograničenja potpunih agonista A1R odnose se na neželjene kardijalne učinke, uključujući negativne inotropne, kronotropne i dromotropne učinke koji uzrokuju bradikardiju i atrioventrikularni (AV) blok visokog stupnja. Nadalje, A1R aktivacija s potpunim agonistom može dovesti do ekstrakardijalnih učinaka, uključujući smanjenje oslobađanja ekscitacijskog neurotransmitera i lokomotornu aktivnost u središnjem živčanom sustavu te antidiuretičke učinke uzrokovane vazokonstrikcijom bubrežnih aferentnih arteriola. Kako bi se prevladale ograničenja povezana s upotrebom potpunih A1R agonista, napori su usmjereni na pronalazak spojeva s boljom specifičnosti i selektivnosti. Zato su razvijeni parcijalni agonisti A1R koji će izazvati terapijske učinke samo u ciljanom tkivu, bez uzrokovanja neželjenih učinaka (Dinh i sur., 2017).

Do danas je provedeno samo jedno pretkliničko istraživanje koje istražuje utjecaj parcijalnog agonizma A1R u zatajivanju srca. U psećem modelu ZS-a, parcijalni agonist A1R kapadenoson uzrokovao je brzo i trajno poboljšanje LVEF-a i spriječilo progresivno remodeliranje. Međutim, slaba topljivost kapadenosona otežava formulaciju tablete, pa je razvijen topljivi derivat, neladenoson bialanat, koji je trenutno u kliničkom razvoju za liječenje ZS-a (Dinh i sur., 2017).

5.ZAKLJUČCI

Na temelju proučene literature, možemo donijeti sljedeće zaključke:

- Zatajivanje srca je patofiziološki kompleks uzrokovan poremećajima srčane strukture ili funkcije, što rezultira smanjenim srčanim učinkom pa je često krajnja točka brojnih bolesti srca
- Diferencijacija bolesnika vrši se mjerenjem ejekcijske frakcije lijeve klijetke, prema zadnjim ESC smjernicama postoje tri skupine – oni s očuvanom ejekcijskom frakcijom (EF≥50%, HFpEF) oni sa smanjenom ejekcijskom frakcijom (EF<40%, HFrEF) i oni između (EF 40-49%, HFmrEF).
- Etiologije su različite ali je iznimno bitno otkriti čimbenike koji su doprinijeli razvoju ZS-a jer se terapijom usmjerenom na čimbenike mogu smanjiti simptomi ZS-a
- Zatajivanje srca je globalni problem jer zahvaća čak 23 milijuna ljudi u cijelom svijetu i među 10 je vodećih uzroka smrti
- Standardna terapija se započinje uvođenjem ACE-inhibitora i beta-blokatora, a MRA se dodaju u idućem koraku,dok se ARB-ovi preporučuju kod osoba koje ne podnose ACE inhibitore
- Novo odobreni lijekovi ivabradin i posebno sakubitril/valsartan mogli bi uskoro zamijeniti standardne lijekove koji se koriste u terapiji zatajivanja srca
- Novi pristupi terapiji ZS-a usmjerili su se na nove mete i za cilj imaju smanjenje nuspojava uz jednaku ili bolju efikasnost od dosadašnjih lijekova

6.LITERATURA

ACE inhibitori i arterijska hipertenzija, 2010, http://www.kardio.hr, pristupljeno 30.7.2017.

Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, Jansa P, Rosenkranz S, Tufaro C, Bojic A, Lam CSP, Frey R, Kilama MO, Unger S, Roessig L, Lang IM. Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1). CHEST, 2014, 146(5), 1274-1285.

Burnett H, Earley A, Voors AA, Senni M, McMurray JJV, Deschaseaux C, Cope S. Thirty years of evidence on the efficacy of drug treatments for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Circ. Heart Fail.*, 2017, 10, 1-13.

Dinh W, Albrecht-Kupper B, Gheorghiade M. Partial adenosine A1 agonist in heart failure. U: Handbook of experimental pharmacology, Bauersachs J, Butler J, Sander P, urednici, Charm, Springer International Publishing, 2017, str. 179-199.

Gibbs CR, Jackson G, Lip GYH. ABC of non-drug management. BMJ 2000, 320, 366-9.

Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, Filippatos G, Lam CSP, Maggioni AP, Ponikowski P, Shah SJ, Solomon SD, Kraigher-Krainer E, Samano ET, Müller K, Roessig L, Pieske B. Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction. *JAMA*, 2015,10, 1001.

Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology: 13th edition. Philadelphia, Elsevier, 2016, str. 113-120.

Hammer GD i McPhee SJ. Pathophysiology of disease: an introduction to clinical medicine. McGraw-Hill Education, 2014, str. 265-273.

Ivanuša M, Kralj V. Epidemiologija zatajivanja srca u Republici Hrvatskoj. *Medix*, 2014, 20, 76–82.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology. The McGraw-Hill Companies, 2012, str. 169-271.

Khder Y, Shi V, McMurray J, Lefkowitz MP. Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in heart failure, U: Handbook of experimental pharmacology, Bauersachs J, Butler J, Sander P, urednici, Charm, Springer International Publishing, 2017, str. 133-167.

Knežević A. Liječenje kroničnoga zatajivanja srca s posebnim osvrtom na nove lijekove. *Medix*, 2014, 20, 126–132.

Kolkhof P, Jaisser F, Kim SY, Filippatos G, Nowack C, Pitt B. Steroidal and novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonistsin heart failure and cardiorenal diseases:comparison at bench and bedside. U: Handbook of experimental pharmacology, Bauersachs J, Butler J, Sander P, urednici, Charm, Springer International Publishing, 2017, str. 274-298.

Komajda, M. Current challenges in the management of heart failure. *Circ. J.*, 2015, 79, 948–953.

Komajda M. Ivabradine, U: Handbook of experimental pharmacology, Bauersachs J, Butler J, Sander P, urednici, Charm, Springer International Publishing, 2017, str. 167-177.

Lewis KS, Butler J, Bauersachs J, Sandner P. The three-decade long journey in heart failure drug development, U: Handbook of experimental pharmacology, Bauersachs J, Butler J, Sander P, urednici, Charm, Springer International Publishing, 2017, str. 1-15.

Liječenje srčanog zatajenja, 2011., http://www.plivamed.net, pristupljeno 30.5.2017.

Liu LCY, Schutte E, Gansevoort RT, van der Meer P, Voors AA. Finerenone: third-generationmineralocorticoid receptorantagonist for the treatment of heart failure and diabetic kidney disease. Expert Opinion Investig. *Drugs*, 2015, 24(8), 1-13.

McMurray JJV. Neprilysin inhibition to treat heart failure: A tale of science, serendipity, and second chances. *Eur. J. of Heart Fail.*, 2015, 17, 242–247.

Michel LYM i Balligand JL. New and emerging therapiesand targets: Beta-3 agonists. U: Handbook of experimental pharmacology, Bauersachs J, Butler J, Sander P, urednici, Charm, Springer International Publishing, 2017, 206-217.

Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 2007, 93, 1137–46.

Papadimitriou L, Hamo CE, Butler J. Heart failure guidelines on pharmacotherapy, U: Handbook of experimental pharmacology, Bauersachs J, Butler J, Sander P, urednici, Charm, Springer International Publishing, 2017, str. 109-133.

Pitt B, Anker SD, Böhm M, Gheorghiade M, Køber L, Krum H, Maggioni AP, Ponikowski P,

Voors AA, Zannad F, Nowack C, Kim S, Pieper A, Kimmeskamp-Kirschbaum N, Filippatos G. Rationale and design of mineralocorticoid receptor antagonist tolerability study-heart failure (ARTS-HF): a randomized study of finerenone vs. eplerenone in patients who have worsening chronic heart failure with diabetes and/or chronic kidney disease. *Eur. J. of Heart Fail.*, 2015,17, 224‑232.

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, Van Der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 2016, 37, 2129–2200.

Ružić A, Dalmatin R, Zaputović L. Europske smjernice za zatajivanje srca 2016. – što je novo?. *Medicus*, 2016, 25, 199–206.

Skeberdis VA. Structure and function of β3-adrenergic receptors. *Medicina (Kaunas)* 2004; 40(5), 407-413.

Sosin MD, Bhatia G, Lip GYH, Davies MK. Heart Failure: A Colour Handbook. Manson Publishing, Boca Raton 2006, str. 1-39.

Stasch JP, Schlossmann J and Hocher B. Renal effects of soluble guanylate cyclase stimulators and activators: A review of the preclinical evidence. *Curr. Opin. in Pharmacol.* 2015, 21, 95–104.

Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJS, Dalal H, Lough F, Rees K, Singh S. Exercise-based rehabilitation for heart failure (Review). *Cochrane Db. of Sys. Rev.*, 2014, 4.

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJV, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013, 62, 16.

Zaputović L, Zaninović Jujević T, Ružić A. Klinička slika zatajivanja srca. *Medix*, 2014, 20, 102–106.

Zatajivanje srca, 2014., http://www.msd-prirucnici.placebo.hr, pristupljeno 06.06.2017.

7.SAŽETAK/SUMMARY

SAŽETAK

Zatajivanje srca je progresivna bolest koja je karakterizirana postupnim smanjenjem srčanog učinka, isprekidanog epizodama akutne dekompenzacije, koje često zahtijevaju hospitalizaciju. Zatajivanje srca često prate komorbiditeti koji pridonose povećanom morbiditetu i mortalitetu te smanjenoj kvaliteti života. Predviđa se da će zbog svjetskog starenja stanovništva sve veća učestalost ZS-a predstavljati još veći izazov za buduće zdravstvene sustave. Terapija ZS-a usmjerena je na dva pomalo različita cilja: smanjenje simptoma uz što je veće moguće usporenje progresije tijekom relativno stabilnih razdoblja i upravljanje akutnim epizodama dekompenzacije. Velika klinička ispitivanja pokazala su da je terapija usmjerena na mete izvan srca vrjednija u dugotrajnom liječenju zatajenja srca od tradicionalnih pozitivnih inotropnih sredstava. Opsežna ispitivanja pokazala su da ACE inhibitori, blokatori angiotenzin receptora, β blokatori i antagonisti aldosteronskog receptora produžuju život u bolesnika s kroničnim ZS-om. Nekoliko novih lijekova testirano je u pretkliničkim i ranim fazama kliničkih ispitivanja, ali nisu svi uspjeli pokazati stvarnu korist naspram standardnih lijekova. U međuvremenu, dva obećavajuća nova lijeka dodana su ESC smjernicama za liječenje zatajenja srca: ivabradin i sakubitril/valsartan.

SUMMARY

Heart failure is a progressive disease that is characterized by a gradual reduction in cardiac performance, punctuated by episodes of acute decompensation, often requiring hospitalization. Heart failure is frequently accompanied by comorbidities that contribute to increased morbidity and mortality and an impaired quality of life. It is projected that because of the worldwide aging of the population the increasing prevalence of HF will pose an even greater challenge to future healthcare systems. Treatment of HF is directed at two somewhat different goals: reducing symptoms while slowing progression as much as possible during relatively stable periods and managing acute episodes of decompensated failure. Large clinical trials have shown that therapy directed at noncardiac targets is more valuable in the long-term treatment of heart failure than traditional positive inotropic agents. Extensive trials have shown that ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, β blockers and aldosterone receptor antagonists prolong life in patients with chronic HF. Several new drugs have been tested in preclinical and early-phase clinical trials, but not all of them managed to show the real benefit over standard medications. Meanwhile, the two promising new drugs have been added to the ESC guidelines to treat heart failure: ivabradine and sacubitril/valsartan.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD

Temeljna dokumentacijskakartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za farmakologiju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

ZATAJIVANJE SRCA I NOVE TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

Maja Štefančić

SAŽETAK

Zatajivanje srca je progresivna bolest koja je karakterizirana postupnim smanjenjem srčanog učinka, isprekidanog epizodama akutne dekompenzacije, koje često zahtijevaju hospitalizaciju. Zatajivanje srca često prate komorbiditeti koji pridonose povećanom morbiditetu i mortalitetu te smanjenoj kvaliteti života. Predviđa se da će zbog svjetskog starenja stanovništva sve veća učestalost ZS-a predstavljati još veći izazov za buduće zdravstvene sustave. Terapija ZS-a usmjerena je na dva pomalo različita cilja: smanjenje simptoma uz što je veće moguće usporenje progresije tijekom relativno stabilnih razdoblja i upravljanje akutnim epizodama dekompenzacije. Velika klinička ispitivanja pokazala su da je terapija usmjerena na mete izvan srca vrjednija u dugotrajnom liječenju zatajenja srca od tradicionalnih pozitivnih inotropnih sredstava. Opsežna ispitivanja pokazala su da ACE inhibitori, blokatori angiotenzin receptora, β blokatori i antagonisti aldosteronskog receptora produžuju život u bolesnika s kroničnim ZS-om. Nekoliko novih lijekova testirano je u pretkliničkim i ranim fazama kliničkih ispitivanja, ali nisu svi uspjeli pokazati stvarnu korist naspram standardnih lijekova. U međuvremenu, dva obećavajuća nova lijeka dodana su ESC smjernicama za liječenje zatajenja srca: ivabradin i sakubitril/valsartan.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 42 stranice, 4 slike, 2 tablice i 32 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Zatajivanje srca, liječenje, nove terapijske opcije

Mentor: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Miranda Sertić, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Mario Jug, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: listopad, 2017.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmacology
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

HEART FAILURE AND NEW PHARMACOTHERAPY OPTIONS

Maja Štefančić

SUMMARY

Heart failure is a progressive disease that is characterized by a gradual reduction in cardiac performance, punctuated by episodes of acute decompensation, often requiring hospitalization. Heart failure is frequently accompanied by comorbidities that contribute to increased morbidity and mortality and an impaired quality of life. It is projected that because of the worldwide aging of the population the increasing prevalence of HF will pose an even greater challenge to future healthcare systems. Treatment of HF is directed at two somewhat different goals: reducing symptoms while slowing progression as much as possible during relatively stable periods and managing acute episodes of decompensated failure. Large clinical trials have shown that therapy directed at noncardiac targets is more valuable in the long-term treatment of heart failure than traditional positive inotropic agents. Extensive trials have shown that ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, β blockers and aldosterone receptor antagonists prolong life in patients with chronic HF. Several new drugs have been tested in preclinical and early-phase clinical trials, but not all of them managed to show the real benefit over standard medications. Meanwhile, the two promising new drugs have been added to the ESC guidelines to treat heart failure: ivabradine and sacubitril/valsartan.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 42 pages, 4 figures, 2 tables and 32 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Heart failure, therapy, new therapy options

Mentor: **Petra Turčić**, **Ph.D.** *Assistant Professor*,University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Petra Turčić**, **Ph.D.** *Assistant Professor*,University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Miranda Sertić, **Ph.D.** *Assistant Professor*,University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Mario Jug, **Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: October, 2017.