

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANDREJA DETIČEK

VPLIV BOLNIŠČNIČNE OBRAVNAVE NA FARMAKOTERAPIJO
BOLNIKOV S SRČNIM POPUŠČANJEM

HOSPITALIZATION AND PHARMACOTHERAPY MODIFICATIONS IN
PATIENTS WITH HEART FAILURE

Ljubljana, 2013

Diplomsko nalogo sem opravljala v Kliniki Golnik pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in somentorstvom izr. prof. dr. Mitje Lainščaka, dr. med., spec.

ZAHVALA

Mentorju prof. dr. Alešu Mrharju in somentorju izr. prof. dr. Mitji Lainščaku se zahvaljujem za vodenje pri izdelovanju in nastajanju diplomske naloge ter za predano znanje in posredovane izkušnje.

Zahvaljujem se tudi članoma komisije prof. dr. Jošku Osredkarju in asist. dr. Roku Frlanu za pregled diplomske naloge.

Iskrena hvala vsem ostalim, ki ste kakorkoli pripomogli k nastanku tega dela. Tudi vaše znanje, energija in potrpežljivost se odražajo v njem.

Prav posebna zahvala pa gre moji družini, zaradi katere sem v prvi vrsti lahko ponosna na ta dosežek: hvala, da verjamete vame in da me spodbujate pri doseganju ciljev!

Nenazadnje gre zahvala še prijateljem, sošolcem, kolegom, cimrom, fantu in še komu, da ste bili del mojih študentskih let in da ste mi stali ob strani, ko je šlo težje, tako da se lahko danes skupaj z vami veselim enega najpomembnejših dosežkov v svojem življenju!

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo izdelala samostojno pod vodstvom mentorja prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in somentorstvom izr. prof. dr. Mitje Lainščaka, dr. med., spec.

Andreja Detiček

VSEBINA

VSEBINA.....	I
KAZALO SLIK.....	III
KAZALO PREGLEDNIC.....	IV
POVZETEK	V
ABSTRACT	VII
SEZNAM OKRAJŠAV.....	IX
1UVOD.....	1
1.1 SRČNO POPUŠČANJE	1
1.1.1 RAZDELITEV	1
1.1.2 VZROKI	2
1.1.3 PATOFIZIOLOŠKO OZADJE IN SIMPTOMI	3
1.1.4 PRIDRUŽENE BOLEZNI IN SPROŽITVENI DEJAVNIKI	5
1.2 EPIDEMIOLOŠKI VIDIK	5
1.3 POSTAVITEV DIAGNOZE	7
1.4 SMERNICE	8
1.5 ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI	8
1.5.1 ZDRAVLJENJE SISTOLIČNEGA SP	9
1.5.2 ZDRAVLJENJE DIASTOLIČNEGA SP	13
1.5.3 TITRACIJE ODMERKOV	14
1.5.4 DRUGA ZDRAVILA, KI SE UPORABLJAJO PRI ZDRAVLJENJU SP..	14
1.6 NEKIRURŠKO IN KIRURŠKO ZDRAVLJENJE	15
1.7 NEFARMAKOLOŠKI UKREPI.....	15
2NAMEN DELA.....	16
3METODE	17
3.1 VKLJUČITVENI KRITERIJI	17
3.2 ZBIRANJE PODATKOV.....	18
3.3 RAZDELITEV BOLNIKOV.....	19
3.4 NAČINI VREDNOTENJA IN PARAMETRI SKLADNOSTI	20
3.5 VREDNOTENJE SPREMEMBE TERAPIJE.....	23
3.6 DRUGE ANALIZE	23
3.7 STATISTIČNA ANALIZA PODATKOV	24
4REZULTATI	25
4.1 ZNAČILNOSTI BOLNIKOV	25
4.2 DIAGNOSTIČNI PODATKI IN IZVIDI PREISKAV	29
4.3 ZNAČILNOSTI TERAPIJE BOLNIKOV	31
4.3.1 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE SP.....	33
4.3.2 INDEKSI ZDRAVIL ZA SP.....	38
4.3.3 OSTALA ZDRAVILA	43
5RAZPRAVA.....	47
5.1 ZNAČILNOSTI BOLNIKOV	47
5.2 IZVIDI PREISKAV	49

5.3	ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI	50
5.3.1	ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI ZA SP	50
5.3.2	INDEKSI ZDRAVIL ZA SP	52
5.3.3	SPREMEMBA TERAPIJE IN UTEMELJITVE SPREMEMB.....	54
5.3.4	DOSEGANJE CILJNIH ODMERKOV	54
5.3.5	POGOSTOST PREDPISOVANJA POSAMEZNIH UČINKOVIN.....	55
5.3.6	ZDRAVLJENJE Z OSTALIMI ZDRAVILI.....	56
5.4	OMEJITVE RAZISKAVE	58
5.5	KLINIČNE IMPLIKACIJE IN PRIHODNJE RAZISKAVE	58
6	SKLEP	59
7	LITERATURA	61
8	PRILOGA	65

KAZALO SLIK

Slika 1: Diagram poteka zbiranja in razdelitve bolnikov s SP.	25
Slika 2: Deleži bolnikov, ki so izpolnjevali posamezne vključitvene kriterije.	27
Slika 3: Frekvence bolnikov glede na število vseh zdravil ob sprejemu in ob odpustu.	32
Slika 4: Frekvence bolnikov glede na število zdravil za srce in žilje.	32
Slika 5: Deleži bolnikov glede na spremembo števila zdravil.	33
Slika 6: Prikaz predpisanih skupin zdravil pri posameznih podskupinah bolnikov s SP.	33
Slika 7: Prikaz ohranitve in uvedbe zdravila tekom pri celotni skupini bolnikov.	34
Slika 8: Deleži predpisanih učinkovin znotraj podskupin ACEI, ABAR in AMR.	36
Slika 9: Prikaz doseganja ciljnih odmerkov za posamezne skupine zdravil.	37
Slika 10: Deleži bolnikov, pri katerih je prišlo do spremembe terapije za SP.	43

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Klasifikacija simptomov SP po združenju NYHA.....	4
Preglednica II: Razredi priporočil po smernicah.....	10
Preglednica III: Stopnje dokazov po smernicah.....	10
Preglednica IV: Pomen šifer po mednarodni klasifikaciji bolezni-10.....	17
Preglednica V: Ciljni odmerki in intervali skladnih odmerkov posameznih učinkovin.....	22
Preglednica VI: Deleži bolnikov, ki so bili sprejeti zaradi posameznega vzroka	26
Preglednica VII: Značilnosti bolnikov glede na podskupine in za celotno skupino.	28
Preglednica VIII: Povprečne vrednosti preiskave krvnega seruma.....	30
Preglednica IX: Delež bolnikov, ki so izpolnjevali pogoje za previdno uvajanje in titriranje zdravil za SP.....	31
Preglednica X: Rezultati statistične obdelave podatkov za posamezna zdravila	35
Preglednica XI: Deleži bolnikov s predpisanim zdravilom za SP ob odpustu iz bolnišnice v naši raziskavi in v raziskavi Euro Heart Failure Survey I v Sloveniji.....	36
Preglednica XII: Deleži bolnikov, ki so dosegali 50% ali več in 100% ciljnega odmerka .	38
Preglednica XIII: Predpis treh ključnih zdravil za SP in njihove kombinacije ter doseganje ciljnih odmerkov za vse bolnike.....	39
Preglednica XIV: Predpis treh ključnih zdravil za SP in doseganje ciljnih odmerkov za posamezne podskupine bolnikov.....	40
Preglednica XV: Kombinacije zdravil za SP za posamezne podskupine bolnikov.....	41
Preglednica XVI: Deleži bolnikov, ki so prejeli vsa tri zdravila oz. pet zdravil za SP, prikazani z indeksi ISS-3, modificiran ISS-3 in ISS-5.....	42
Preglednica XVII: Deleži bolnikov z AF, ki so prejeli antagoniste Ca^{2+} kanalčkov, peroralne antikoagulate, digoksin ali ABAR.....	44
Preglednica XVIII: Deleži bolnikov, ki so prejeli antagoniste Ca^{2+} kanalčkov, peroralne antikoagulate ali digoksin ali kombinacijo antagonista Ca^{2+} kanalčkov in ABAR.....	44
Preglednica XIX: Ostala zdravila, ki so jih bolniki prejeli.....	46

POVZETEK

Srčno popuščanje je klinični sindrom, pri katerem simptomi in znaki zmanjšujejo kvaliteto življenja bolnikov. Z njimi so povezani pogosti sprejemi v bolnišnico, pri teh bolnikih pa je visoka tudi umrljivost. Pogostost sindroma po 70. letu starosti naraste na več kot 10%, v prihodnosti pa bo prišlo do povečanja števila teh bolnikov. Smernice Evropskega združenja za kardiologijo priporočajo zdravljenje z zdravili, ki zmanjšajo tveganje za (ponovno) bolnišnično obravnavo in umrljivost zaradi srčnega popuščanja, vendar pa v klinični praksi terapija velikokrat ni skladna z njimi, posebej zaradi nedoseganja priporočenih odmerkov.

V okviru prospektivne opazovalne raziskave smo pri 198-ih bolnikih s srčnim popuščanjem (s povprečno starostjo 77 ± 8 let in 51,5% moških), sprejetih v Kliniko Golnik zaradi različnih vzrokov, ugotavljali, kako bolnišnična obravnava vpliva na farmakološko zdravljenje srčnega popuščanja. Ob sprejemu in ob odpustu je imelo predpisane inhibitorje angiotenzin-konvertaze (ACEI)/antagoniste angiotenzinskih II receptorjev (AAR) 78% oz. 72%, antagoniste beta adrenergičnih receptorjev (ABAR) 58% oz. 65% in antagoniste mineralokortikoidnih receptorjev (AMR) 20% oz. 23% bolnikov. Povprečne vrednosti odmerkov so bile ob odpustu nižje kot ob sprejemu, in so znašale pri ACEI 60%, pri AAR 70%, pri ABAR 45% in pri AMR 113% ciljnega odmerka. Vsaj 50% ciljnega odmerka je ob odpustu dosegalo 72% bolnikov s predpisanim ACEI/AAR, 51% z ABAR in 96% z AMR. Skladnost zdravljenja s smernicami smo ocenjevali tudi z indeksi ISS. Največ bolnikov je prejelo dve zdravili hkrati (ISS-2 je 44% in 42%), bolnikov z ISS-3 je bilo tudi ob odpustu še vedno malo (11% proti 14%), še manj pa je bilo tistih, ki so izpolnjevali tudi modificiran ISS-3 (5,1% proti 7,1%).

Ugotovili smo, da je bolnišnična obravnava pomembno vplivala le na uvedbo ABAR, da v predpisu AMR ni bilo večjih sprememb in da so se ACEI/AAR ukinjali, diuretiki Henlejeve zanke pa so bili med bolnišnično obravnavo pogosto uvedeni. Analize v podskupinah glede na funkcijo levega prekata so pokazale, da so bile omenjene spremembe najbolj izrazite pri bolnikih s sistolično disfunkcijo. Rezultati naše raziskave kažejo, da smernic v klinični praksi ne udejanjamo v zadostni meri, tako glede uvedbe kot tudi titracije odmerka zdravil. V podskupini bolnikov s sistolično disfunkcijo levega prekata, kjer imamo na voljo največ dokazov o farmakološkem zdravljenju za izboljšanje napovedi sindroma, je bilo udejanjanje smernic najbolj pomanjkljivo, predvsem v smislu ukinjanja ACEI/AAR, nedoseganja vsaj 50% ciljnega odmerka in neuporabe trojne nevrohormonalne blokade.

Ključne besede: srčno popuščanje farmakoterapija smernice hospitalizacija

ABSTRACT

Heart failure is a clinical syndrome in which symptoms and signs diminish the quality of life of the patients, the hospitalizations are common and recurrent and the mortality is high. The prevalence of the syndrome reaches more than 10% after the age of 70 and in the future the number of these patients will increase. The European Society of Cardiology Guidelines recommend treatment with medications that reduce the risk of (recurrent) hospitalizations and mortality due to heart failure, but the adherence is often low in clinical practice, especially concerning the underdosage of recommended medications.

In our prospective observational study we gathered 198 patients with heart failure (mean age was 77 ± 8 years and 51,5% of patients were male) admitted to Clinic Golnik for different reasons. We were observing how the hospitalization influenced their heart failure pharmacotherapy. The rates of prescription of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs)/angiotensin receptor blockers (ARBs) were 78% and 72%, those of beta blockers (BBs) were 58% and 65% and those of mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) were 20% and 23% at the admission and discharge, respectively. The mean doses were higher at the admission than they were at discharge and amounted to 60% in ACEIs 70% in ARBs, 45% in BBs and 113% of the target dose in MRAs. At least 50% of the target dose was reached in 72% of patients who were prescribed ACEIs/ARBs, 51% of patients with BBs and 96% of those with MRAs. Adherence to guidelines was also assessed by ISS indexes. Most of the patients were receiving two heart failure medications concomitantly (ISS-2 was 44% and 42%), there were still only few patients with ISS-3 at discharge (11% vs. 14%) and those with ISS-3-modified were even fewer (5,1% vs. 7,1%).

We found that the hospitalization significantly influenced only the prescription of BB, there were no great differences in the prescription of MRA and we observed a discontinuation of ACEIs/ARBs, while loop diuretics were prescribed frequently. The analyses in the subgroups that based on left ventricle function showed that the changes mentioned were the most distinct in patients with systolic dysfunction. Our results show that we do not follow the guidelines in clinical practice sufficiently, concerning both the prescription and the dose up-titration of medications. In the subgroup of patients with systolic dysfunction, where the most evidence about the pharmacotherapy that improves the prognosis of the syndrome are available, the realisation of recommendations was the most inadequate, concerning the discontinuation of ACEIs/ARBs, the underreaching of at least 50% of the target dose and the lack of use of triple neurohormonal blockage.

Key words: heart failure pharmacotherapy guidelines hospitalization

SEZNAM OKRAJŠAV

AAR	Antagonist angiotenzinskih II receptorjev
ABAR	Antagonist beta adrenergičnih receptorjev 1
ACEI	Inhibitor encima angiotenzin-konvertaza
AH	Arterijska hipertenzija
AIRE	Študija <i>Acute Infarction Ramipril Efficacy</i>
AF	Atrijska fibrilacija
AMI	Akutni miokardni infarkt
AMR	Antagonist mineralokortikoidnih receptorjev
ANP	Atrijski natriuretični peptid
ARR	Absolutno zmanjšanje tveganja (<i>Absolute risk reduction</i>)
ATLAS	Študija <i>Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival</i>
BEAUTIFUL	Študija <i>Morbidity-mortality Evaluation of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction</i>
BEST	Študija <i>Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial</i>
BNP	Možganski natriuretični peptid oz. natriuretični peptid tipa B (<i>Brain natriuretic peptide oz. B-type natriuretic peptide</i>)
CHARM	Študija <i>Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity</i>
CIBIS II	Študija <i>Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II</i>
COMET	Študija <i>Carvedilol or Metoprolol European Trial</i>

CONSENSUS	<i>Študija Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study</i>
COPERNICUS	<i>Študija Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival</i>
COX-2	Encim ciklooksigenaza-2
DIG	<i>Študija Digitalis Investigation Group</i>
EKG	Elektrokardiografija
EMPHASIS-HF	<i>Študija Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure</i>
EPHESUS	<i>Študija Eplerenone in Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study</i>
ESC	Evropsko združenje za kardiologijo (<i>European society of cardiology</i>)
HEAAL	<i>Študija Heart Failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan</i>
ID	Iztisni delež levega prekata
I-Preserve	<i>Študija Irbesartan in heart failure with preserved systolic function</i>
ISS	Indeks skladnosti s smernicami
KOPB	Kronična obstruktivna pljučna bolezen
MAGGIC	<i>Metaanaliza Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MERIT-HF	<i>Študija Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure</i>
MKB-10	Mednarodna klasifikacija bolezni, verzija 10

NNT	Število bolnikov, ki jih je potrebno zdraviti, da se prepreči en neželen izid (<i>Number needed to treat</i>)
NT-proBNP	N-končni natriuretični propeptid tipa B (<i>N-terminal pro B-type natriuretic peptide</i>)
NYHA	New York Heart Association
oGF	Ocena glomerulne filtracije
PEP-CHF	Študija <i>Perindopril for Elderly People with Chronic Heart Failure</i>
RAAS	Sistem renin-angiotenzin-aldosteron
RALES	Študija <i>Randomised Aldactone Evaluation Study</i>
RRR	Relativno zmanjšanje tveganja (<i>Relative risk ratio</i>)
SAVE	Študija <i>Survival and Ventricular Enlargement</i>
SENIORS	Študija <i>Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure</i>
SHIFT	Študija <i>Systolic Heart Failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial</i>
SOLVD-Treatment	Študija <i>Studies of Left Ventricular Dysfunction</i>
SP	Srčno popuščanje
Statin	Inhibitor encima HMG-CoA reduktaza
TRACE	Študija <i>TRAndolapril Cardiac Evaluation</i>
UZ	Ultrazvok
Val-HeFT	Študija <i>Valsartan Heart Failure Trial</i>
VALIANT	Študija <i>Valsartan in Acute myocardial infarction</i>

1 UVOD

1.1 SRČNO POPUŠČANJE

Srčno popuščanje (SP) je stanje, ko srce zaradi svoje nenormalne strukture ali funkcije pri normalnem tlaku polnjenja levega prekata ne zmore zagotavljati zadostnega pretoka krvi tkivom in organom v vseh fizioloških razmerah. Pri SP ne gre za enotno bolezen, ampak za klinični sindrom, za katerega so značilni določeni simptomi in znaki. Vodilni simptom je **dispneja oz. občutek »težke sape« (ob naporu) (1)**.

Pogosti pa so še:

- **ortopneja** (t.j. dispneja, ki se poslabša v ležečem položaju in se popravi s spremembo položaja telesa v sedeči ali polsedeči), zaradi česar bolniki ne morejo spati z nizkim vzglavjem,
- **paroksizmalna nočna dispneja** (t.j. napadi pomanjkanja zraka preko noči, ki bolnika prebudijo iz spanca),
- **hitra utrudljivost in zmanjšana zmožnost fizičnih naporov** (ob vedno manjšem naporu in s povečano potrebo po počitku po naporu) in
- **splošna utrujenost**.

Značilni znaki SP, ki jih ob pregledu bolnika ugotavlja zdravnik, pa so **sistemski periferni edemi (otekanje)**, še zlasti v predelu gležnjev, **zvišan centralni venski pritisk** (kar se kaže s prekomerno polnimi vratnimi venami) in **slišni poki nad pljučnimi bazami**, ki so posledica enega najnevarnejših in tudi življenjsko ogrožajočih znakov akutnega SP ali akutnega poslabšanja SP – **pljučnega edema** (1–3).

1.1.1 RAZDELITEV

SP lahko razdelimo na več načinov:

- glede na to, kateri prekat je okvarjen – **na levostransko, desnostransko ali obojestransko**;
- glede na pojavnost simptomov in znakov – na **akutno SP**, ko se klinična slika razvije nenadoma (npr. ob AMI), in **kronično SP**, ko se klinična slika razvija postopoma;
- glede na to, kateri proces v prekatu je oviran – na **sistolčno SP**, ko je oviran iztis krvi iz srca zaradi zmanjšane krčljivosti (sposobnosti krčenja) miokarda, in na **diastolično SP**, ko je ovirana diastolična polnitev srca zaradi ovirane relaksacije miokarda (1).

Pri SP je najprej en prekat bolj prizadet od drugega, čez čas pa se motnje v delovanju

enega izrazijo tudi na delovanju drugega, saj je srčna mišica funkcijsko enotna. V normalnih fizioloških razmerah je delo desnega prekata izrazito manjše od dela levega, zato je najpogosteje prizadet ravno levi prekat. Zaradi enotnosti delovanja srčne mišice je tako poglavitni vzrok za popuščanje desnega srca poleg nekaterih pljučnih bolezni ravno popuščanje levega srca in zato se v ožjem smislu in v klinični praksi termin SP nanaša predvsem na **levostransko srčno popuščanje** (1, 3).

V povezavi z diagnostiko in farmakološkim zdravljenjem je danes najbolj uporabljena delitev na **sistolično** in **diastolično SP**, ki temelji na **iztisnem deležu levega prekata** (ID; ang. LVEF – left ventricular ejection fraction). Znižana vrednost $ID < 55\%$ pomeni, da je zmanjšan iztis krvi iz levega prekata (sistolično SP), ohranjena vrednost $ID > 55\%$ pa pri bolniku s SP pomeni, da je ovirana polnitev levega prekata (diastolično SP). Večina kliničnih raziskav pri bolnikih s sistoličnim SP je bila narejena pri $ID < 40\%$.

1.1.2 VZROKI

Za učinkovito črpalno sposobnost srca so pomembni: **krčljivost miokarda, upor proti iztisu krvi iz srca** (breme), **delovanje zaklopk in celovitost pretina in perikarda** ter ustrezna **električna dejavnost**, ki mora biti ritmična, urejena in primerne frekvence. Za ustrezno moč kontrakcije miokarda pa je potrebna še ustrezna **diastolična polnitev srca** (predobremenitev). Vzroki, ki vplivajo na kateri koli del, ki omogoča ustrezno črpalno sposobnost, ali ki vplivajo na polnitev prekatov, lahko vodijo v SP (1).

V sistolično SP vodi **okvara kardiomiocitov**, ki je lahko posledica genetske motnje, okužbe, toksičnega vpliva alkohola ali nekaterih protirakavih zdravil (npr. doksorubicin, trastuzumab). Najpogostejši vzrok, ki zajema kar dve tretjini bolnikov s sistoličnim SP, pa je **koronarna arterijska bolezen oz. ishemična bolezen srca**, kjer do okvare miokarda pride zaradi ishemije. Pomembni so tudi drugi (nemiokardni) vzroki, kjer je prekat preobremenjen, in sicer arterijska hipertenzija (AH), aortna stenoza, popuščanje zaklopk in motnje prevajanja in ritma (aritmije, bloki), dodatno pa k razvoju sistoličnega SP prispeva še diabetes (1, 2).

Pri diastoličnem SP pa so glavni miokardni vzroki za ovirano relaksacijo prekata **starostna togost** in **hipertrofija miokarda** ali infiltracija fibroznega tkiva ali amiloida, od nemiokardnih pa npr. konstriktivni perikarditis in mitralna stenoza (1). V veliki meri sta pri diastoličnem SP prisotni še AH in AF (2).

1.1.3 PATOFIZIOLOŠKO OZADJE IN SIMPTOMI

Glavni fiziološki parameter, s katerim je mogoče opisati dogajanje pri SP, je **minutni volumen srca** (MVS), ki predstavlja količino krvi, ki jo srce v eni minuti prečrpa iz venskega v arterijski sistem. Izračunamo ga kot zmnožek med utripnim volumnom in srčno frekvenco. Pri SP se MVS naglo (akutno SP) ali postopoma (kronično SP) zmanjša, zato se vklopijo **kratko-, srednje- in dolgoročni kompenzacijski mehanizmi**, ki preko regulacije vrednosti arterijskega krvnega tlaka in preko drugih dejavnikov povečajo **kontraktilnost neprizadetega miokarda** in **diastolično polnitev prekata** (poveča se priliv v srce), kar zviša tudi vrednost MVS (1).

Poškodba srčne mišice tako povzroči tri poglavitne odgovore organizma:

- 1 – hitro in kratkoročno **simpatično aktivacijo**, ki ojača kontrakcijo nepoškodovanih delov srčne mišice in poveča priliv v srce (polnitev);
- 2 – počasnejšo aktivacijo **sistema renin-angiotenzin-aldosteron** (RAAS), kar vodi v zadrževanje soli in vode (s tem se poveča volumen zunajcelične tekočine in polnitev srca);
- 3 – počasno **preoblikovanje (remodelacijo) srca** ali/in delno popravo njegove funkcije po poškodbi (pride do hipertrofije miokarda, kar izboljša njegovo kontraktilnost) (1, 4).

Pri SP ostanejo vsi mehanizmi kronično aktivirani in na tak način lahko SP dolgo časa (tudi več let) ostane asimptomatsko in s tem prikrito, vendar pa ravno učinki kompenzacijskih mehanizmov sčasoma prispevajo tudi k napredovanju SP, kar ustvari **začaran krog** – stalna aktivacija signalnih poti (adrenergičnih, hormonskih, citokinskih in poti izražanja genov in sinteze beljakovin) čez čas vodi v škodljivo preoblikovanje prekata, kar njegovo delovanje še dodatno slabi, to pa ponovno vklaplja kompenzacijske mehanizme (1).

Pri diastoličnem SP je patogeneza **drugačna in manj raziskana** kot pri sistoličnem, znano pa je, da temelji na ovirani relaksaciji miokarda zaradi pomanjkanja energijsko bogate molekule adenozin-trifosfata (ATP) zaradi ishemije. To vodi do slabšega aktivnega črpanja Ca^{2+} iz celice v sarkoplazemski retikulum in tako je **ovirana polnitev prekata**, ki jo pogosto dodatno ovirata še visoka srčna frekvenca, ki skrajšuje diastolo, in slabša podajnost prekata zaradi hipertrofije ali fibroze. Na tak način prav tako **pada** MVS in vklopijo se isti kompenzacijski mehanizmi, pri čemer najprej vidimo zvišanje polnitvenega tlaka levega prekata (1).

Z napredovanjem (kroničnega) SP se začne sindrom klinično izražati – pojavijo se zanj

značilni simptomi in znaki, ki so v glavnem posledica **zadrževanja natrija (soli) in vode – kongestije**. (Kronično) SP je sprva **kompensirano**, kadarkoli pa lahko preide v **dekompensirano** SP, kar velikokrat pomeni sprejem v bolnišnico (1, 2).

Pri **kompensiranem** SP organizem **z zmernim** zadrževanjem soli in vode **pomaga** srcu vzdrževati zadosten MVS, da je tudi pretok skozi ledvice zadosten in te lahko vzdržujejo **normalno ravnovesje vnosa in izločanja natrija** (ničelno bilanco natrija). To pomeni, da bolnik v takšnem stanju ne občuti simptomov. Srčna rezerva pa je vseeno zmanjšana in **tako ob manjšem ali večjem fizičnem naporu**, pri napredovanem SP pa tudi že **ob minimalnem naporu ali celo v mirovanju**, srce ne zmore več zagotavljati niti kritičnega MVS. Takrat tudi ledvice ne zmorejo izločiti zadostne količine soli in bilanca natrija postane pozitivna, SP pa **dekompensirano**. Tekočina prične v organizmu kronično in neustavljivo zastajati, stalno **večanje volumna zunajcelične tekočine (plazme)** pa nima več pozitivnih učinkov, ampak ravno nasprotno – tekočina prehaja v intersticij in povzroča **sistemske edeme** (1).

Pri kroničnem SP prihaja večinoma do **perifernih edemov** (v predelu gležnjev), pri akutnem SP ali pri akutnem poslabšanju kroničnega SP pa se kri nabira v pljučih (pljučna kongestija) in tako se takrat tekočina filtrira predvsem v pljučni intersticij in v alveole, kar vodi v **pljučni edem** in slabša oksigenacijo krvi. Pojavita se tudi **dispneja in ortopneja** (4). Ko periferni edemi postanejo opazni, je v intersticiju že nekaj litrov tekočine, zato lahko bolnik brez ustreznega zdravljenja zelo hitro preide v akutno poslabšanje SP, torej v pljučni edem, kar pa lahko že v 20-ih minutah do eni uri vodi v smrt (2–4).

Simptomi v odvisnosti od stanja SP potekajo različno intenzivno. Za oceno njihove intenzitete je združenje NYHA (New York Heart Association) razvilo klasifikacijo s štirimi funkcionalnimi razredi, ki so podani v preglednici I (2).

Preglednica I: Klasifikacija simptomov SP po združenju NYHA.

Razred I	Brez omejitve fizične aktivnosti. Med običajno aktivnostjo bolnik ne občuti dispneje, utrujenosti ali palpitacij.
Razred II	Blaga omejitev fizičnih aktivnosti. V mirovanju je bolnik brez simptomov, že pri običajni aktivnosti pa občuti dispnejo, utrujenost ali palpitacije.
Razred III	Zmerna omejitev fizičnih aktivnosti. V mirovanju je bolnik brez simptomov, toda že najmanjša aktivnost mu povzroči dispnejo, utrujenost ali palpitacije.
Razred IV	Bolnik ni zmožen vzdržati nikakršne fizične aktivnosti brez simptomov, ti so lahko prisotni tudi v mirovanju. Ob povečanju aktivnosti se poveča tudi intenziteta simptomov.

1.1.4 PRIDRUŽENE BOLEZNI IN SPROŽITVENI DEJAVNIKI

Natančni mehanizmi prehoda SP iz kompenziranega v dekompenziranega niso poznani, znani pa so **mnogi sprožitveni dejavniki** in **pridružene bolezni**, ki lahko bolnika pahnejo v dekompenzirano stanje (1, 2).

Pogosto k poslabšanju SP prispevajo **okužba, anemija** in/ali **pomanjkanje železa, astma, kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB), diabetes, okvara ledvic** oz. ledvično popuščanje (tudi nastalo zaradi SP), **protin** in **depresija** ter **AF** in **razne aritmije prekatov** (2, 5).

Pridružene bolezni predstavljajo težavo tudi zaradi drugih razlogov, kot je npr. vpliv na izbiro zdravil (zdravilo za zdravljenje določene bolezni je lahko pri SP kontraindicirano ali škodljivo vpliva na njegov potek in obratno). Izbira zdravil mora biti bolj previdna tudi pri pridruženih AH, angini pectoris, raku, erektilni disfunkciji in obstruktiji prostate. Ostala stanja, ki slabšajo bolnikovo počutje in simptome pa so še debelost in posledici SP kaheksija in težave z dihanjem v spanju (2).

1.2 EPIDEMIOLOŠKI VIDIK

SP ima približno **1-2%** odrasle populacije v razvitih državah, njegova pojavnost pa je od **5 do 10 na 1000 oseb na leto**. Pogostost in pojavnost s starostjo od 50. leta naprej strmo naraščata in tako pogostost pri osebah, starejših od 70 let, naraste na več kot 10%. Pojavnost SP je **pri moških višja kot pri ženskah**, razlika v umrljivosti med spoloma pa se s starostjo zmanjšuje (6–8). SP je edino stanje v sodobni kardiologiji, katerega pogostost še vedno narašča.

Povprečna starost bolnika s SP je v Evropi na začetku 90.-ih let znašala **74 let**, Cowie in sod. ter De Giuli in sod. pa so na populaciji Velike Britanije od začetka do sredine 90-ih let pokazali, da je bila povprečna starost bolnikov **76 let oz. 77 let** (6, 9, 10). Metaanaliza 31-ih opazovalnih in randomiziranih kontroliranih študij, objavljenih do konca leta 2008 (MAGGIC), navaja podatek, da je povprečna starost bolnika s SP **68 let**, podobno pa so pokazale tudi novejša obsežnejša raziskave od leta 2000 do danes, kjer so bili bolniki s SP v povprečju stari od **68 do 71 let** (5, 7, 11–16). V edini slovenski raziskavi o zdravljenju bolnikov s SP v bolnišnicah, ki so jo Lainščak in sod. izvedli v letih 2000 in 2001, pa je bila povprečna starost bolnikov **72 let** (17).

Stewart in sod. so leta 2000 ugotovili, da so imeli bolniki s SP v njihovi raziskavi **slabšo prognozo kot bolniki z najpogostejšimi rakavimi obolenji** (z izjemo raka pljuč in pri

ženskah še raka jajčnikov), De Giuli in sod. pa so nekaj let kasneje ugotovili, da bolniki s SP v povprečju preživijo še **24 mesecev** in da jih največ umre **v prvih treh mesecih** po postavitvi diagnoze (9, 18).

Pred modernim obdobjem zdravljenja SP – pred letom 1990 – je bila prognoza bolnikov še slabša kot danes. Kar 60-70% jih je umrlo v obdobju 5-ih let po postavitvi diagnoze, pogostejša pa so bila tudi poslabšanja simptomov, ki so zato vodila v pogoste in ponavljajoče se sprejeme v bolnišnico. **Vedno bolj pogosta uporaba učinkovitega farmakološkega zdravljenja je izboljšala dva ključna izida pri SP – dosegla je relativno zmanjšanje tveganja za sprejem v bolnišnico za 30-50% in manjše, a pomembno relativno zmanjšanje tveganja za umrljivost zaradi SP (2).**

Kljub uspešnim terapevtskim rešitvam (farmakološkim in drugim) **SP ostaja pomemben problem v Evropi**, saj je odgovorno za velike stroške, povezane s pogostimi sprejemi v bolnišnico, hkrati pa je umrljivost zaradi SP še vedno visoka. Čeprav najnovejša raziskava Evropskega združenja za kardiologijo kaže, da **1-letna umrljivost bolnikov s kroničnim stabilnim SP pada, 1-letna umrljivost ostaja enaka za bolnike z akutnim SP oz. z akutnim poslabšanjem SP**. Nezanemarljivo je tudi veliko število »bolnikov« z asimptomatskim SP, ki **se jih ne prepozna**, preden se simptomi in znaki ne izrazijo in preden bolniki ne poiščejo zdravniške pomoči. Poleg tega pa tisti, ki imajo postavljeno diagnozo, **ne prejemajo zmeraj optimalne terapije (5).**

V prihajajočih dvajsetih letih **bo SP postalo problem še večjih razsežnosti zaradi boljšega zdravljenja samega SP**, ki zmanjšuje umrljivost teh bolnikov, **boljšega zdravljenja in izboljšanega preživetja pri nekaterih drugih stanjih**, ki so velikokrat vzrok za SP (kot so npr. ishemična bolezen srca, koronarna arterijska bolezen in AMI), in **splošnega naraščanja starejšega prebivalstva**. Pogostost SP tako **narašča**, s tem pa se veča tudi (finančno) breme SP. Stewart in sod. so izračunali za škotsko populacijo predviden porast sprejemov v bolnišnico do leta 2020 kar 21% (19, 20).

Ker imata sistolično in diastolično SP različni etiologiji, je tudi epidemiološki profil bolnikov pri obeh različen. Diastolično SP ima **tretjina do polovica bolnikov** s kroničnim simptomatskim SP. Ti bolniki imajo značilno **pogostejše pridruženi AH in AF in so pogostejše ženske**. Bolniki s sistoličnim SP pa imajo pogostejše **koronarno arterijsko bolezen oz. ishemično bolezen srca** in so pogostejše doživeli **(A)MI**. Pri obojih se skoraj enako pogosto pojavlja še **diabetes**. Tveganje za smrt z upadanjem vrednosti ID znatno naraste, ko ta pade pod 40%, kar pomeni, da imajo **bolniki z diastoličnim SP boljše**

prognozo od bolnikov s sistoličnim SP. Umrljivost je ne glede na starost, spol, etiologijo in prisotnost AH, diabetesa in AF pri diastoličnem SP **manjša** kot pri sistoličnem, čeprav so bolniki z diastoličnim SP v povprečju nekaj let **starejši** (2, 5, 7, 20).

1.3 POSTAVITEV DIAGNOZE

Zgolj na podlagi prisotnih simptomov in znakov je postavitve diagnoze SP skorajda nemogoča, saj so ti **nespecifični** in so lahko vzrok zanje različna obolenja. Zato so ključnega pomena za postavitve diagnoze še **temeljita anamneza in klinični pregled** ter nekatere preiskave, kot so **elektrokardiografija** (EKG), **ultrazvočna preiskava srca** (UZ srca) in **biokemijske preiskave krvnega seruma** (merjenje vrednosti atrijskega ali možganskega natriuretičnega peptida – ANP ali BNP) (2).

Pomen kliničnega pregleda in anamneze je v **odkrivanju simptomov in znakov** ter **pridruženih boleznih** in dogodkov, ki so velikokrat prisotni pri bolnikih s SP (npr. akutni ali preboleli MI, AF, okvare srčnih zaklopk, ishemična bolezen srca idr.) in ki večajo verjetnost, da gre pri bolniku res za SP. Ob sumu na SP pa je nato potrebno najti tudi dokaz določene nepravilnosti v strukturi in/ali delovanju srca, s čimer se lahko diagnoza dokončno potrdi (2).

Pomembna preiskava je **EKG**, ki se običajno izvede najprej in ki pokaže, kakšen sta srčni ritem in električna prevodnost v srcu. Pokaže lahko tudi hipertrofijo prekata ali izgubo živega miokarda ali pa razkrije morebitne druge vzroke za SP ali poslabšanje tega in s tem veliko pripomore k odločitvi o zdravljenju z zdravili in o drugih možnostih zdravljenja (2).

Ključna preiskava v klinični praksi pa je **UZ srca oz. ehokardiografija**, ki da takojšnjo informacijo o zgradbi in delovanju srca – o velikosti prekatov in preddvorov, sistolični in diastolični funkciji prekatov, o stenah prekatov in delovanju zaklopk (mitralne, trikuspidalne in aortne). Omogoča merjenje različnih parametrov, med drugim tudi merjenje **iztisnega deleža (levega) prekata** (ID). Izmed vseh preiskav ima UZ srca **osrednjo vlogo za postavitve in/ali potrditev diagnoze SP** in je preiskava **prvega izbora** pri bolnikih s sumom na SP zaradi svoje točnosti, razpoložljivosti, varnosti in stroška. Hkrati je tudi časovno in strokovno zahtevna preiskava in ni vedno na voljo (2).

Drug pristop k postavljanju diagnoze zato predstavlja **biokemijska preiskava krvnega seruma**, ki pove, ali gre pri nekem bolniku z večjo ali manjšo verjetnostjo za SP, ter pomaga pri odločitvi, ali je UZ srca sploh smiselna in potrebna preiskava ali ne. Hormon, ki se ga v okviru biokemijske preiskave najpogosteje določa pri bolnikih s sumom na SP, je

možganski natriuretični peptid oz. natriuretični peptid tipa B (BNP) ali N-končni natriuretični propeptid tipa B (NT-proBNP). Natriuretični peptidi se izločajo v povečanih količinah, kadar je srce kakorkoli obolelo ali kadar je breme katerekoli srčne votline povečano (npr. pri AF, pljučni emboliji in pri nekaterih drugih obolenjih, kot je npr. ledvična odpoved) (2). BNP izločajo kardiomiociti prekatov in njegova fiziološka vloga je, da zmanjšuje periferni upor in znižuje centralni venski pritisk. Predstopnja BNP je proBNP, ki se proteolitično razcepi nanj in na NT-proBNP – polipeptid brez fiziološkega učinka, ki se odcepi od N-terminalnega konca. **Oba fragmenta proBNP se nato skupaj izločata v kri in sta laboratorijska kazalca akutnega (kongestivnega) SP ali poslabšanja SP (21).**

Pri osebi, ki se ne zdravi z zdravili, koncentracija natriuretičnih peptidov v serumu v mejah normale (**negativen izvid**) **skoraj vedno izključuje pomembno obolenje srca**, zato takrat UZ srca ni potreben. Izključitvena meja pa je različna za bolnike z akutnim pojavom simptomov ali z akutnim poslabšanjem SP in za bolnike z bolj postopnim pojavom simptomov in poslabšanja SP: za prve je **mejna vrednost NT-proBNP 300 ng/L**, za druge pa **NT-proBNP 125 ng/L (1).**

Ko je diagnoza postavljena, so zaradi zdravljenja z zdravili tako pri uvajanju kot kasneje potrebne še redne **kontrole elektrolitov** in druge rutinske **biokemijske in hematološke** preiskave (22).

1.4 SMERNICE

Smernice za zdravljenje SP že od leta 1995 pripravljajo, obnavljajo in posodablajo v Evropskem združenju za kardiologijo ESC (European Society of Cardiology), ki združuje več kot 80 000 kardiologov iz Evrope in tudi drugih delov sveta. Trenutno aktualen dokument z naslovom **ESC smernice za diagnosticiranje in zdravljenje akutnega in kroničnega SP 2012** (ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012) je bil prvič objavljen na spletu maja leta 2012 pod okriljem revije European Heart Journal (23). Priporočila, ki jih navaja ta dokument, so osredotočena na **akutno in kronično levostransko sistolično (in diastolično) SP** in slonijo na dokazih, pridobljenih v kliničnih študijah, ter ostajajo v veljavi do objave naslednjega dokumenta.

1.5 ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI

Farmakološko zdravljenje SP stremi k dosegu treh glavnih ciljev/izidov:

- **olajšati simptome in znake in zmanjšati njihovo pojavnost,**

- **preprečiti (ponovne) sprejeme v bolnišnico oz. bolnišnične obravnave in**
- **podaljšati preživetje.**

To so primarni izidi veliko študij, ki so pokazale, da jih z zdravljenjem z zdravili lahko izboljšamo. Sekundarna izida, ki sta izrednega pomena za bolnike, pa sta **povečati funkcionalno sposobnost bolnika** in mu s tem **izboljšati kvaliteto življenja**. Pri bolnikih s SP je torej ključnega pomena **čim hitreje po postavitvi diagnoze** vpeljati učinkovito, z dokazi podprto farmakološko zdravljenje, ki upočasni potek SP in dokazano zmanjša število sprejemov v bolnišnico in umrljivost teh bolnikov (2). Priporočila za takšno zdravljenje navajajo **aktualne smernice**, zato je smotno, da je terapija v čim večji meri **skladna** s njimi, vendarle pa prilagojena posameznemu bolniku.

Komajda in sodelavci so v okviru raziskave MAHLER ugotavljali **napovedno vrednost skladnosti terapije s takrat aktualnimi smernicami** na pojav ponovne bolnišnične obravnave pri bolnikih z blagim do srednje hudim kroničnim SP iz šestih različnih evropskih držav (smernice so priporočale ista zdravila kot trenutno aktualne smernice). Ugotovili so, da je število bolnišničnih obravnav zaradi SP oz. srčno-žilnih vzrokov značilno nižje pri tistih bolnikih, kjer je bila terapija bolj skladna s smernicami, hkrati pa je bil pri teh bolnikih daljši tudi čas do ponovne bolnišnične obravnave (13). Najnovejša raziskava Evropskega združenja za kardiologijo pa je pokazala, da je **pri bolnikih s kroničnim stabilnim SP 1-letna umrljivost manjša kot v preteklosti, kar pripisujejo ravno pogostejšemu sledenju priporočilom smernic v klinični praksi** (5).

1.5.1 ZDRAVLJENJE SISTOLIČNEGA SP

Farmakoterapija, priporočena za zdravljenje sistoličnega SP, ki je pogosto uporabljena tudi pri diastoličnem SP, **temelji na prekinitvi oz. upočasnitvi dogodkov v začaranem krogu SP**. Osrednja zdravila za zdravljenje SP se vpletajo v delovanje kompenzacijskih mehanizmov tako, da zavirajo učinke simpatičnega sistema ali RAAS ali pa gre za diuretike, ki hitro olajšajo simptome, ki so posledica kongestije. Aktualne smernice za zdravljenje (sistoličnega) SP priporočajo strategijo sočasnega zdravljenja **s tremi oz. štirimi glavnimi skupinami zdravil**, ki zavirajo nevrohormalne odgovore organizma:

1. **inhibitorji encima angiotenzin-konvertaze (ACEI) oz. njihova alternativa antagonisti angiotenzinskih II receptorjev (AAR),**
2. (selektivnimi) **antagonisti beta adrenergičnih receptorjev 1 (ABAR) in**
3. **antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev (AMR).**

Ta zdravila imajo namreč pri doseženih (dnevni) ciljnih odmerkih dokazano pozitiven vpliv na potek sistoličnega SP (2).

Uvedbo kombinacije ACEI in ABAR smernice priporočajo takoj ob postavitvi diagnoze, saj oboji **zmanjšujejo tveganje za (ponovno) bolnišnično obravnavo zaradi SP in zmanjšajo tveganje za prezgodnjo smrt**. Prvi tudi zmerno upočasni patološko preoblikovanje (levega) prekata, drugi pa poleg anitishemičnega učinka izrazito izboljšajo iztisni delež (ID) in s tem hitro in pomembno zmanjšajo tveganje za umrljivost. Kadar ob jemanju teh dveh zdravil simptomi vztrajajo, smernice dodatno priporočajo še uvedbo AMR. Zdravila so tako komplementarna in za vsa tri oz. štiri smernice navajajo **razred priporočila I s stopnjo dokazov A**, kar pomeni, da dokazi o koristnosti in učinkovitosti zdravljenja s temi zdravili izhajajo iz podatkov mnogih randomiziranih kliničnih študij ali metaanaliz in da prevladuje mnenje strokovnjakov, da so za zdravljenje (sistoličnega) SP priporočena oz. indicirana. Razredi priporočil in stopnje dokazov so podani v preglednicah II in III (2).

Preglednica II: Razredi priporočil po smernicah.

Razred	Definicija priporočila	Ustrezen izraz za priporočilo
RAZRED I	Obstajajo dokazi in/ali prevladuje mnenje, da je zdravljenje koristno, učinkovito.	»Se priporoča.« ali »Je indicirano.«
RAZRED II	Dokazi o koristnosti/učinkovitosti zdravljenja so neustrezni (sporni) in/ali mnenja glede koristnosti/učinkovitosti zdravljenja so deljena.	
RAZRED IIa	Teža dokazov/prevladujoče mnenje je v prid koristnosti/učinkovitosti zdravljenja.	»Naj se upošteva/uporabi.«
RAZRED IIb	Koristnost/učinkovitost zdravljenja je na podlagi dokazov/prevladujočega mnenja slabše opredeljena.	»Se lahko upošteva/uporabi.«
RAZRED III	Obstajajo dokazi in/ali prevladuje mnenje, da zdravljenje ni koristno/učinkovito in je v določenih primerih lahko tudi škodljivo.	»Se ne priporoča.«

Preglednica III: Stopnje dokazov po smernicah.

Stopnja dokazov A	Podatki izhajajo iz številnih randomiziranih kliničnih študij ali metaanaliz.
Stopnja dokazov B	Podatki izhajajo iz ene randomizirane klinične študije ali iz velike nerandomizirane študije.
Stopnja dokazov C	Prevladujoče mnenje strokovnjakov in/ali podatki, ki izhajajo iz majhnih študij, retrospektivnih študij, registrov.

Poleg teh zdravil smernice za olajšanje simptomov in znakov kongestije priporočajo še sočasno uporabo diuretikov v najmanjših učinkovitih odmerkih, prilagojenih posameznemu bolniku. V primeru edemov in/ali dispneje naj bolnik prejema **diuretik Henlejeve zanke**, ki povzroči hitro in učinkovito diurezo, in/ali **tiazidni oz. tiazidom podobni diuretik**, ki povzroči počasnejšo in šibkejšo diurezo (2).

ACEI: metaanaliza večih manjših s placebom kontroliranih randomiziranih študij je pokazala, da **očitno zmanjšajo smrtnost že po samo treh mesecih zdravljenja** z njimi (2). Hkrati izboljšajo še simptome, fizično zmogljivost in kvaliteto življenja bolnikov in so zdravilo prvega izbora za zdravljenje bolnikov **z znižanim ID s prisotnimi simptomi od funkcijskega razreda NYHA II naprej** (22). Dve ključni randomizirani kontrolirani študiji CONSENSUS in SOLVD-Treatment sta za **enalapril** pokazali, da ta pri bolnikih s sistoličnim SP **zmanjša smrtnost** (RRR = 27%, ARR = 14,6% in NNT = 7 ter RRR = 16%, ARR = 4,5% in NNT = 22), SOLVD-Treatment pa je pokazala še **zmanjšanje števila bolnišničnih obravnav** zaradi SP (RRR = 26%, ARR = 9,6% in NNT = 10 za oba izida skupno). Ti učinki so bili opazni tako pri bolnikih z blagim do srednje hudim SP, kot pri bolnikih s hudim SP, in sicer poleg uporabe diuretikov ali/in digoksina, ne pa v kombinaciji z ABAR (2, 24). Študije za ostale učinkovine iz skupine ACEI so prav tako pokazale njihov pomemben vpliv na zmanjšanje tveganja za umrljivost in (ponovno) bolnišnično obravnavo – ATLAS za **lizinopril**, SAVE za **kaptopril**, AIRE za **ramipril** in TRACE za **trandolapril**. V najnovejših raziskavah pa ugotavljajo, da naj bi bila pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo, z AMI ter pri sistoličnem in diastoličnem SP najučinkovitejša ACEI **perindopril** in poleg tega še **ramipril** (2, 25).

AAR: niso zdravilo prvega izbora pri bolnikih s sistoličnim SP, vendar predstavljajo **alternativo** ACEI pri bolnikih, ki slednje slabo prenašajo. Študiji CHARM in Val-HeFT sta za **kandesartan** in **valsartan** pokazali, da **oba izboljšata simptome in kvaliteto življenja bolnikov**. V obeh pa je zdravljenje z AAR **tudi zmanjšalo tveganje** za (ponovno) bolnišnično obravnavo, tako kot zamenjava za ACEI (RRR = 23%, ARR = 7% in NNT = 14 pri CHARM-Alternative), kot pri bolnikih, ki z ACEI še niso bili zdravljeni. Študiji VALIANT za **valsartan** in HEAAL za **losartan** sta pokazali, da so AAR **primerljivi** z ACEI v smislu zmanjšanja tveganja za ciljne izide, vendar **v ustrezno visokih odmerkih**. Dodatek AAR h kombinaciji ACEI in ABAR ni priporočen, saj se je v primerjavi z dodatkom AMR izkazal za slabšo možnost, kjer ne pride do dodatnega

zmanjšanja tveganja za umrljivost (2).

Previdnost pri zdravljenju z ACEI in AAR je potrebna pri hiperkaliemiji (ko je serumska koncentracija $K^+ > 5,0$ mmol/L), zmanjšani ledvični funkciji (ko je serumska koncentracija kreatinina > 221 μ mol/L ali oGF < 30 mL/min/1,73m²) in hipotenziji (ko je sistolični krvni tlak < 90 mm Hg) (22).

ABAR: so poleg ACEI ravno tako zdravila prvega izbora za zdravljenje vseh bolnikov z **znižanim ID s stabilnim blagim ali zmerno hudim SP** (22). Korist njihove uporabe pri bolnikih s sistoličnim SP so pokazale tri ključne študije CIBIS II za **bisoprolol**, COPERNICUS za **karvedilol** in MERIT-HF za **metoprololijev sukcinat** v farmacevtski obliki s kontroliranim sproščanjem. **Vse tri so pokazale zmanjšanje tveganja za umrljivost** (RRR je bil pri vseh okrog 34%, ARR = 4,3% in NNT = 23 pri CIBIS II in MERIT-HF skupno ter ARR = 7,1% in NNT = 14 pri COPERNICUS) **in (ponovno) bolnišnično obravnavo že po približno enem letu zdravljenja** (RRR = 28-36%). Pri vseh treh študijah je večina bolnikov poleg ABAR prejela še ACEI ali AAR, vendar pa so vse tri tudi pokazale **dodatno korist kombinacije z ABAR**. CIBIS II in MERIT-HF sta obe pokazali zmanjšanje tveganja tudi za bolnike z blagim do zmernim SP, vendar je pa je tveganje še dodatno zmanjšano pri bolnikih s hudim SP (2).

Posebna previdnost pri zdravljenju z ABAR je potrebna pri hudem SP v funkcijskem razredu NYHA IV in pri nedavni dekompenzaciji SP v preteklih 4-ih tednih, kjer mora zdravljenje strogo nadzorovati specialist. Ostala stanja, kjer je potrebna previdnost, pa so še pridružena astma, hipotenzija in vztrajajoči simptomi in znaki kongestije, pri čemer je najprej potrebno zdraviti te (22). Smernice za SP navajajo, da so ABAR kontraindicirani pri astmatikih, pri bolnikih s KOPB pa ne, vendar naj se pri teh uporabljajo selektivni ABAR (npr. bisoprolol, nebivolol).

AMR: se uporabljajo kot dodatno zdravilo za zdravljenje sistoličnega SP poleg ACEI/AAR in ABAR pri bolnikih v funkcijskih razredih NYHA II-IV, ko simptomi vztrajajo (22). To sta upravičili dve ključni randomizirani kontrolirani študiji: RALES za **spironolakton** in EMPHASIS-HF za **eplerenon**. Obe sta pokazali **dodatno zmanjšanje tveganja** za (ponovno) bolnišnično obravnavo in umrljivost **poleg dveh osnovnih zdravil** v obdobju zdravljenja približno **dveh let** (pri RALES je znašal RRR 30 % za bolnišnično obravnavo in 35% za umrljivost, ARR in NNT za umrljivost pa 11,4% in 9; pri EMPHASIS-HF pa je bil RRR 27% za oba izida skupno ter ARR in NNT za umrljivost 3% in 33). Kljub temu, da sta bili študiji narejeni na skupini bolnikov s prisotnimi simptomi s

hudo sistolično disfunkcijo (ID <30% oz. 35%), smernice uporabo AMR priporočajo **tudi za ostale bolnike**, ki imajo boljši ID in blažje simptome (narejena je bila namreč tudi študija na bolnikih z AMI) (2).

Pri zdravljenju z AMR je potrebna izjemna previdnost pri stanjih hiperkaliemije in zmanjšane ledvične funkcije (22).

Smernice pa določene skupine zdravil tudi **odsvetujejo** in/ali jih **ne priporočajo**, kadar obstajajo dokazi, da določeno zdravilo **škodljivo vpliva** ali pa da **nima vpliva na izboljšanje izidov** pri SP. Taka zdravila so **inhibitorji encima HMG-coA reduktaze (statini)**, ki dokazano koristijo bolnikom z aterosklerotičnimi (arterijskimi) boleznimi, vendar pa študije niso uspele pokazati njihovega pomembnega vpliva pri bolnikih s kroničnim SP. Kljub temu, da niso pokazale, da bi statini pomembno škodovali, smernice ne priporočajo njihove uvedbe. Poleg statinov tudi ni utemeljena uporaba **peroralnih antikoagulantov (razen pri bolnikih z AF)** in uporaba **inhibitorjev renina** (aliskirena) kot alternativa ACEI in AAR. Smernice zaradi škodljivih vplivov na potek SP ne priporočajo uporabe peroralnih antidiabetikov iz skupine **tiazolidindionov** (moč priporočila je III A), **antagonistov Ca²⁺ kanalčkov z izjemo amlodipina in felodipina** ter **nesteroidnih protivnetnih učinkovin** in **inhibitorjev encima COX-2** (moč priporočila je za vse tri skupine zdravil III B). Prav tako naj bi škodovalo dodajanje AAR h kombinaciji ACEI in AMR (moč priporočila je III C) (2).

1.5.2 ZDRAVLJENJE DIASTOLIČNEGA SP

Patofiziološki proces diastoličnega SP je slabše poznan kot proces sistoličnega in tako je bilo na populaciji s takšnim SP narejenih **manj študij**, zato pri tem **še ne obstaja z dokazi podprto zdravljenje, ki bi zmanjšalo umrljivost**. Tri ključne študije CHARM-Preserved za **kandesartan**, PEP-CHF za **perindopril** in I-Preserve za **irbesartan** niso uspele pokazati, da zdravljenje s temi učinkovinami pomembno zmanjša tveganje za ta izid pri bolnikih z diastoličnim SP (2). Vendar pa je študija PEP-CHF pokazala, da pri teh bolnikih zdravljenje s **perindoprilom zmanjša tveganje za bolnišnično obravnavo zaradi SP** in izboljša simptome in znake, medtem ko je bilo zmanjšanje tveganja za umrljivost v tej raziskavi mejno značilno (25, 26). Smernice tako za zdravljenje diastoličnega SP navajajo le nekaj priporočil.

Kot pri bolnikih s sistoličnim SP se tudi pri bolnikih z diastoličnim SP pojavljajo enaki

simptomi, zato se tudi pri tem tipu SP za lajšanje dispneje in edemov uporabljajo **diuretiki**. Prav tako je zelo pomembno **zdravljenje osnovnih bolezni**, ki so privedle do SP in/ali prispevajo k poslabšanju SP – torej AH in miokardne ishemije, pa tudi urejanje frekvence prekatov pri bolnikih z AF. Zdravljenje diastoličnega SP tako poteka podobno kot zdravljenje sistoličnega **z izjemo antagonistov Ca^{2+} kanalčkov**, ki so pri sistoličnem SP strogo odsvetovani (razen amlodipina in felodipina) zaradi svojega negativnega inotropnega efekta in lahko škodljivo vplivajo na potek tega tipa SP, medtem ko pri diastoličnem SP lahko zagotavljajo učinkovito kontrolo ritma prekatov pri AF in ugodno vplivajo na povišane vrednosti krvnega tlaka in na miokardno ishemijo. Dve zelo majhni raziskavi sta pokazali **korist kardioselektivnega antagonista Ca^{2+} kanalčkov verapamila** pri bolnikih z diastolično disfunkcijo tudi v smislu izboljšanja fizičnih zmogljivosti in simptomov (2).

1.5.3 TITRACIJE ODMERKOV

Uvajanje vseh terapevtskih skupin zdravil, priporočenih za zdravljenje SP – ACEI, AAR, ABAR, AMR in diuretikov mora potekati **postopoma**, to pomeni, da moramo zdravljenje začeti z nižjimi, t. i. **začetnimi odmerki** in jih sčasoma višati do maksimalnega učinkovitega, t. i. **ciljnega odmerka** (titracija odmerkov). Titracija za različne skupine zdravil poteka različno dolgo in tako so časovni intervali za prvo povišanje odmerka različni: od 1-2 tedna za diuretike, ne manj kot 2 tedna za ACEI, AAR in ABAR in od 4-8 tednov za AMR (2, 22).

1.5.4 DRUGA ZDRAVILA, KI SE UPORABLJAJO PRI ZDRAVLJENJU SP

Še pred izvedbo študij o koristi ABAR pri bolnikih s SP je bila izvedena študija DIG, ki je pokazala, da uporaba **digoksina** pri bolnikih s sistoličnim SP (ob sočasni uporabi ACEI in diuretikov) pomembno zmanjša tveganje za (ponovno) bolnišnično obravnavo zaradi poslabšanja SP (RRR = 28%, ARR = 7,9% in NNT = 13), nima pa pomembnega vpliva na zmanjšanje umrljivosti. Metaanalize manjših študij pa so pokazale, da digoksin lahko izboljša simptome in prepreči poslabšanje SP. Kljub priporočilu, da naj digoksin ne bi bilo več zdravilo prvega izbora, je danes še vedno v uporabi, še zlasti pri bolnikih v sinusnem ritmu, ki pa imajo izražene simptome, in tistih z AF, saj digoksin upočasni ritem prekatov. Moč priporočila po smernicah je IIB B za zmanjšanje tveganja za ponovno bolnišnično obravnavo pri bolnikih v sinusnem ritmu in kot alternativa ABAR pri teh bolnikih (2).

Ivabradin upočasni srčno frekvenco pri bolnikih v sinusnem ritmu in izboljša delovanje levega prekata, s tem pa kvaliteto življenja bolnikov s SP. Študija SHIFT je pokazala, da pri bolnikih s sistoličnim SP ob sočasnem jemanju ostalih priporočenih zdravil (ACEI/AAR, ABAR, AMR in diuretiku zanke) v obdobju enega leta zmanjša tveganje za (ponovno) bolnišnično obravnavo, ne pa tudi za smrt. Po drugi strani pa študija BEAUTIFUL ni uspela pokazati zmanjšanja tveganja za opazovana izida. Moč priporočila po smernicah je IIa B za zmanjšanje tveganja za ponovno bolnišnično obravnavo pri bolnikih v sinusnem ritmu oz. IIb C kot alternativa ABAR za takšne bolnike (2).

1.6 NEKIRURŠKO IN KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Kot ukrepa primarne in sekundarne preventive pri določenih bolnikih s sistoličnim SP, ko simptomi vztrajajo, farmakološko zdravljenje pa je izčrpano, dodatno možnost zdravljenja predstavljata kardioverzija z implantacijo defibrilatorja in resinhronizacijska terapija z implantacijo srčnega spodbujevalnika. Poleg implantacije naprav obstaja še kirurško zdravljenje, v okviru katerega se izvajajo (perkutana) koronarna revaskularizacija za primere hude (trižilne) koronarne bolezni in operacija zaklopk, kot zadnja možnost pa ostaja še transplantacija srca, ki pride v poštev le pri zadnji fazi SP, ko so simptomi že zelo hudi in ko bolniku ne preostane nobena druga terapevtska alternativa (2).

1.7 NEFARMAKOLOŠKI UKREPI

Bolniki s SP lahko poleg zdravljenja z zdravili veliko pridobijo tudi z nefarmakološkimi ukrepi, ki so povezani s spremembo načina življenja in z rednim merjenjem določenih parametrov. Poleg nasvetov kardiologa ali osebnega zdravnika je bolniku lahko v veliko pomoč obisk »šole za bolnike s SP«, kjer ga strokovnjaki naučijo, kako nadzorovati svoje stanje z zdravili in brez njih. Poleg **opustitve kajenja, prenehanja uživanja alkohola in izgube prekomerne telesne teže**, so pomembni ukrepi še:

- **vzdrževanje t.i. »suhe teže«**, kar bolnik kontrolira z rednim vsakodnevnim tehtanjem;
- **omejitev dnevnega vnosa soli** na največ 2 g;
- **omejitev dnevnega vnosa tekočin** na največ 1,5-2,0 L skupaj s hrano;
- **redni kontrolni pregledi** pri osebnem zdravniku in specialistu kardiologu v okviru ambulate za bolnike s SP, kjer se po potrebi prilagodijo odmerki zdravil.

Zelo pomembno je tudi merjenje vrednosti krvnega tlaka in srčne frekvence, imunizacija proti virusom gripe in pnevmokoknim okužbam ter ohranjanje fizične aktivnosti vsaj 3-krat na teden po 20 minut (2, 27–29).

2 NAMEN DELA

V okviru diplomske naloge bomo pri bolnikih s SP zabeležili njihovo farmakološko terapijo ob sprejemu in ob odpustu. Tako bomo lahko **preverili skladnost zdravljenja s smernicami in ocenili, ali bolnišnična obravnava izboljša udejanjanje smernic**. Predpostavljamo, da bolnišnična obravnava predstavlja pomemben proces, kjer zaradi podrobnejše obravnave bolnika **pride do optimizacije terapije**, in zato pričakujemo, da bo terapija ob odpustu bolj skladna s priporočili aktualnih smernic kot ob sprejemu v smislu **zdravljenja z zdravili**, ki dokazano zmanjšajo število bolnišničnih obravnav in umrljivost, in v smislu **doseganja ciljnih odmerkov** teh zdravil.

3 METODE

Izvedli smo prospektivno opazovalno raziskavo, v kateri smo pregledali vse sprejeme v Kliniko Golnik med 22. marcem in 2. julijem 2013. Vključili smo bolnike s SP. Naša raziskava je del raziskave o interakcijah med zdravili pri bolnikih s SP. Protokol raziskave je pregledala in odobrila Komisija za medicinsko etiko (številka 109/01/13).

3.1 VKLJUČITVENI KRITERIJI

Zbiranje podatkov je med delovnikom potekalo vsakodnevno tako, da smo pogledali, kateri bolniki so bili sprejeti prejšnji dan, in sicer med 7. uro zjutraj prejšnjega dne in 7. uro zjutraj tekočega dne. Na enak način smo pregledali še sprejeme med vikendom (od 7. ure zjutraj v petek do 7. ure zjutraj v ponedeljek). Tako smo zajeli vse sprejeme tekom poteka raziskave.

Vključevali smo bolnike s SP, sprejete na oddelke 100, 200, 300, 600, 700 in na Oddelek za intenzivno nego in terapijo (112) **zaradi katerega koli vzroka**. Bolnike, ki so bili neodzivni, v zelo slabem fizičnem stanju ali nepokretni, smo izključili.

Izmed vseh sprejetih sta bolnike s SP sprva izbirala Andreja Detiček in izr. prof. dr. Mitja Lainščak kot specialist interne medicine, kardiologije in vaskularne medicine skupaj, kasneje pa je Andreja Detiček zmogla izbirati bolnike s SP sama, izr. prof. dr. Mitja Lainščak, dr. med, spec. pa je vse izbrane pregledal. Pri tem smo upoštevali naslednje vključitvene kriterije:

1. **Postavljena klinična diagnoza** s šifro od I50.0 do I50.9 in od I11.0 do I11.9 po mednarodni klasifikaciji bolezni Svetovne zdravstvene organizacije MKB-10 pred aktualnim sprejemom (pomen šifer je prikazan v preglednici IV) (30).

Preglednica IV: Pomen šifer po mednarodni klasifikaciji bolezni-10 Svetovne zdravstvene organizacije.

Šifra po MKB-10	Diagnoza
I50	Srčno popuščanje/srčna odpoved
I50.0	Zastojna srčna odpoved
I50.1	Levostranska srčna odpoved
I50.9	Neopredeljena srčna odpoved
I11	Hipertenzivna srčna bolezen
I11.0	Hipertenzivna srčna bolezen z (zastojno) srčno odpovedjo
I11.9	Hipertenzivna srčna bolezen brez (zastojne) srčne odpovedi

2. **Prisoten izvid UZ srca oz. znana vrednost ID levega prekata**, ki sta potrdila sistolično ali diastolično disfunkcijo, ne glede na prisotnost terapije za SP in ne glede na to, ali je bila diagnoza že postavljena.
3. **Prisotni simptomi in znaki SP** – težka sapa ob mirovanju in/ali ob naporu, edemi okončin ali pljučni edem – in **hkrati povišana vrednost NT-proBNP** v serumu (> 125 oz. $300 \mu\text{mol/L}$) z ali brez priporočene terapije za SP ob sprejemu.
4. **Predpisan diuretik Henlejeve zanke v terapiji ob sprejemu ali v prvih 24-ih urah po sprejemu**, z izjemo predpisa zaradi ledvičnega popuščanja.

Vključitveni kriterij pod točko 4 smo idejno povzeli po evropski raziskavi o mednarodnih razlikah v zdravljenju bolnikov s SP, ki so jo izvedli Lainščak in sodelavci (31).

3.2 ZBIRANJE PODATKOV

Podatke smo pridobivali za vsakega bolnika posebej, in sicer s pomočjo računalniškega informacijskega sistema BIRPIS, kjer smo dostopali do naslednjih podatkov in dokumentov: **demografskih podatkov, izvidov laboratorijskih in drugih preiskav, anamneze in statusa ob sprejemu ter odpustnega pisma**. Manjkajoče podatke pa smo skušali poiskati v dokumentaciji na oddelku, in sicer **v popisu bolezni in v terapevtskem listu**. Pridobljene podatke o posameznem bolniku smo vpisovali v obrazec, ki je podan v prilogah 1 in 2.

Anamneza in status ob sprejemu predstavljata dokument, ki povzema vzroke za sprejem v bolnišnico, bolnikove aktualne in predhodne težave, pridružene bolezni, zdravljenje ter opazanja in ugotovitve zdravnika pri telesni preiskavi (pregledu) bolnika ob sprejemu. **Odpustno pismo** pa je dokument, ki povzema anamnezo in status ob sprejemu, izvide opravljenih preiskav in potek zdravljenja tekom bolnišnične obravnave, svetovane farmakološke in nefarmakološke ukrepe za bolnika ter druga navodila zanj in/ali za njegovega osebnega zdravnika.

V sistemu BIRPIS smo tako za vse sprejete bolnike pregledali njihove anamneze in statuse ob sprejemu ter morebitne anamneze in odpustna pisma iz preteklosti (v kolikor je bil bolnik že kdaj obravnavan v Kliniki Golnik) in ugotovili, kateri izmed njih zadostujejo vsaj enemu izmed vključitvenih kriterijev. Pri vključevanju bolnikov je služil tudi **terapevtski list**, ki je dokument in evidenca o aktualnem poteku zdravljenja v bolnišnici in ki zajema natančne podatke o vseh zdravilih, ki jih bolnik prejema, vrednosti določenih parametrov,

evidenco izvedenih preiskav ter druge podatke. Iz terapijskega lista smo razbrali, ali je bil bolniku v prvih 24-ih urah bivanja v bolnišnici predpisan diuretik Henlejeve zanke.

Iz informacijskega sistema smo nato pridobili **demografske in evidenčne podatke** o bolniku: ime, priimek, spol, matično številko, starost, oddelek, na katerega je bil sprejet, ter datuma sprejema in odpusta. Iz anamneze in statusa ob sprejemu ter iz odpustnega pisma pa smo pridobili tudi bolnikove **medicinske podatke** (npr. vrednost krvnega tlaka, srčno frekvenco, pridružene bolezni...) in **podatke o terapiji ob sprejemu in ob odpustu**. Pri tem smo si zabeležili ime, jakost, način aplikacije in režim odmerjanja **za vsa zdravila, ki jih je bolnik prejemal**. Nato smo v sistemu BIRPIS poiskali še **izvid ultrazvočne preiskave srca**, da smo ugotovili prisotnost in tip disfunkcije prekata ter vrednost ID.

Kadar izvida ni bilo ali pa so manjkali podatki o pridruženih boleznih ali bolnikovi terapiji ob sprejemu, smo te podatke skušali najti v popisu bolezni na oddelku. **Popis bolezni** je skupek dokumentov, ki zajema aktualno anamnezo in status ob sprejemu, izvide preiskav in ostale dokumente aktualne in predhodnih obravnav, bolnikove zabeležke (npr. o jemanju zdravil) in druge informacije.

Na koncu smo v BIRPIS-u dostopali še do laboratorijskih izvidov, od koder smo si zabeležili določene **laboratorijske vrednosti ob sprejemu in odpustu** (npr. vrednost NT-proBNP, vrednost kreatinina v serumu idr.). Pri tem smo oceno glomerulne filtracije pri bolnikih, starejših od 70 let, izračunali sami in za izračun uporabili enačbo Modification of Diet in Renal Disease – MDRD (32).

3.3 RAZDELITEV BOLNIKOV

Pri razdelitvi bolnikov na podskupine glede na tip SP smo kljub nižji meji za sistolično disfunkcijo (ko je ID enak ali manjši od 35-40%) za mejo med sistolično in diastolično disfunkcijo postavili vrednost 55%, saj glede na smernice bolniki z ID med 40-50% predstavljajo nekakšno nejasno skupino, pri kateri pa gre z večjo verjetnostjo za blago sistolično kot diastolično SP (2).

Pri nekaterih bolnikih je bil ID podan kvalitativno in takrat smo glede na komentarje »dobra« ali »ohranjena« sistolična funkcija in »ID v mejah normale« bolnike uvrstili v skupino z diastoličnim SP, v kolikor ni šlo za normalen izvid in je bilo prisotno tudi mnenje o diastolični disfunkciji prekata. Pri komentarjih, kot je »okrnjena« sistolična funkcija, smo bolnike uvrstili v skupino s sistoličnim SP. Bolnike, pri katerih podatka o ID ni bilo (ni bilo izvida UZ preiskave ali ta ni bil zaveden nikjer v bolnikovi dokumentaciji),

smo uvrstili v skupino »brez UZ«.

3.4 NAČINI VREDNOTENJA IN PARAMETRI SKLADNOSTI

Skladnost smo najprej vrednotili za **tri (štiri) glavne skupine zdravil, priporočenih po smernicah: ACEI oz. AAR, ABAR in AMR**. Pri vrednotenju smo upoštevali, ali je zdravilo predpisano ali ne, nato pa še doseganje ciljnih odmerkov teh zdravil.

Predpis zdravila smo ovrednotili z indeksom ISS (indeks skladnosti s smernicami), ki smo ga idejno povzeli po študiji MAHLER, ki so jo izvedli Komajda in sodelavci (13). Tako smo dobili tri indekse ISS-1, ISS-2 in ISS-3, ki pomenijo, da je posamezen bolnik imel predpisano bodisi eno, dve ali vsa tri priporočena zdravila. **Kot skladno s smernicami smo označili le tisto terapijo, kjer je bolnik imel predpisana vsa tri zdravila, torej ISS-3.**

Pri določanju **ciljnih odmerkov** smo upoštevali priporočene dnevne odmerke iz smernic. Pri večini učinkovin smo za ciljni odmerek vzeli **maksimalen priporočen dnevni odmerek te učinkovine**, pri določenih pa smo maksimalne odmerke določili nekoliko drugače. To smo naredili za naslednje učinkovine:

- **Enalapril, karvedilol in spironolakton**, za katere je v smernicah maksimalen priporočen dnevni odmerek podan v intervalu. Izbrali smo **spodnjo mejo** priporočenega intervala, saj že tak odmerek dokazano izboljša ciljne izide, pri posameznem bolniku pa je lahko višji (2).
- **Lizinopril**, za katerega je v smernicah maksimalen priporočen dnevni odmerek podan v intervalu. Izbrali smo **zgornjo mejo** priporočenega intervala, saj optimalen odmerek lizinopрила ni natančno določen, ker ga niso preučevali v nobeni študiji. V študiji ATLAS pa so potrdili, da višji odmerki lizinopрила dodatno zmanjšajo tveganje za bolnišnično obravnavo in umrljivost (2).
- **Losartan**, za katerega smernice priporočajo maksimalen dnevni odmerek 150 mg (za kalijev losartanat). Za ciljni odmerek smo določili že **100 mg**, saj optimalen odmerek losartana ni natančno določen, ker ga niso preučevali v nobeni študiji. V študiji HEAAL so potrdili, da odmerki, višji od 50 mg, dodatno zmanjšajo tveganje za bolnišnično obravnavo in umrljivost v primerjavi z nižjimi odmerki, medtem ko je bila primerjava losartana s kaptoprilom (študiji ELITE II in OPTIMAAL) narejena samo za odmerek 50 mg, ki pa se je izkazal za slabše učinkovitega od maksimalnega dnevnega odmerka kaptopрила (2).

Za enalapril, karvedilol in losartan so enake ciljne odmerke uporabili tudi v pilotni raziskavi Združenja za SP, kjer so v 12-ih evropskih državah ugotavljali, kakšna je epidemiologija SP in kakšni so terapevtski pristopi v bolnišnici pri bolnikih s SP (15).

Za primerjavo ciljnih odmerkov učinkovin znotraj posamezne skupine zdravil smo uporabili **ekvivalente odmerkov** in jih izrazili s ciljnim odmerkom **ene predstavne učinkovine iz posamezne skupine**. Ekvivalentne odmerke smo zastavili tako, da smo **enačili maksimalne (ciljne) odmerke med seboj**, kot so to v evropski raziskavi o mednarodnih razlikah v zdravljenju bolnikov s SP storili Lainščak in sodelavci.: npr. 20 mg enalaprilijevega maleata = 8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata = 4 mg trandolaprila itd., pri izražanju rezultatov pa smo uporabili samo eno predstavno učinkovino npr. enalaprilijev maleat (2, 31).

Ker je na tržišču več različnih oblik iste učinkovine, smo odmerke vseh oblik, ki so jih bolniki prejeli, izenačili tako, da sta odmerka posameznih oblik iste učinkovine ustrezala enakemu odmerku aktivnega dela učinkovine (npr. 8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata = 10 mg argininijevega perindoprilata, saj oboje ustreza 6,7 mg aktivnega dela – perindoprilu). Odmerke za učinkovine, ki v aktualnih smernicah niso podane, smo poiskali **v starejših smernicah** (za irbesartan in telmisartan v smernicah iz leta 2008, za fozinopril pa v smernicah iz leta 2001) in **objavljenih člankih** (za perindopril članek o njegovih učinkih na bolnike s koronarno arterijsko boleznijo in ohranjenim ID) (29, 33–35).

Ker je za učinkovine, navedene v smernicah, podano le ime aktivnega dela učinkovine, medtem ko se odmerek nanaša na določeno obliko, preizkušeno v študiji, smo podatek o tem, katero obliko učinkovine so preizkušali, poiskali v opisu metod posamezne študije ali pa smo pogledali, kateri proizvajalec je študijo sponzoriral in preverili, katero obliko učinkovine izdeluje (36–39). To smo naredili **le za predstavne učinkovine**, ostale pa smo primerjali s temi s pomočjo preračunavanja na aktivni del učinkovine, kar smo poiskali v Povzetkih glavnih značilnosti zdravil (33, 40).

Tako smo dobili naslednje ciljne odmerke (preglednica V):

Preglednica V: Ciljni odmerki in intervali skladnih odmerkov posameznih oblik učinkovin znotraj skupin zdravil za SP.

Skupina zdravil in učinkovine	Ciljni odmerek	Interval skladnega odmerka
ACEI		
<i>Enalapriljev maleat*</i>	<i>20 mg</i>	<i>10-20 mg</i>
Fozinopril	20 mg	10-20 mg
Kaptopril	150 mg	75-150 mg
Lizinopril	35 mg	17,5-35 mg
Terc-butilaminijev perindoprilat	8 mg	4-8 mg
Ramipril	10 mg	5-10 mg
Trandolapril	4 mg	2-4 mg
Zofenopril	30 mg	15-30 mg
AAR		
<i>Kalijev losartanat*</i>	<i>100 mg</i>	<i>50-100 mg</i>
Irbesartan	300 mg	150-300 mg
Cileksetilkandesartanat	32 mg	16-32 mg
Telmisartan	80	40-80 mg
Valsartan	320	160-320 mg
ABAR		
<i>Bisoprololijev fumarat*</i>	<i>10 mg</i>	<i>5-10 mg</i>
Karvedilol	50 mg	25-50 mg
Metoprololijev tartat	200 mg	100-200 mg
Nebivololijev klorid	10 mg	5-10 mg
AMR		
<i>Spironolakton*</i>	<i>25 mg</i>	<i>12,5-25 mg</i>
Eplerenon	50 mg	25-50 mg
* Predstavne učinkovine v skupini.		

Upoštevali smo, da je bil dnevni odmerek posamezne učinkovine pri določenem bolniku **skladen s priporočili smernic**, v kolikor je dosegal **vsaj 50% ciljnega odmerka**. Takšno mejo smo postavili zato, ker so bolniki s SP v povprečju v bolnišnici okrog 10 dni in v takem času pri uvajanju priporočenih zdravil s titracijo ni mogoče doseči maksimalnega

ciljnega odmerka, včasih pa tudi pridružena bolezní in stanja ne dopuščajo titracije do maksimalnega odmerka. Dnevne odmerke, ki so bili nižji od 50%, smo smatrali za neskladne s smernicami. Tako smo uvedli **modificiran ISS-3**, s katerim smo poleg predpisa treh ključnih skupin zdravil za SP preverjali še doseganje priporočenih (ciljnih) odmerkov.

Nadaljnje smo pogledali še **predpis diuretikov Henlejeve zanke** (furosemida, torasemida), kjer smo pogledali le absolutne dnevne odmerke obeh učinkovin, saj je njun ciljni odmerek odvisen od bolnikovih simptomov in znakov. Dodatno pa smo pogledali tudi **predpis digoksina**, pri katerem pa odmerkov nismo opazovali. Tako smo dodali še indeks **ISS-5**, s katerim smo poleg osnovnih priporočenih skupin zdravil zajeli še predpis diuretika in digoksina.

3.5 VREDNOTENJE SPREMEMBE TERAPIJE

Za vsakega bolnika smo beležili tudi **spremembo terapije** med sprejemom in odpustom in tako ugotavljali, ali je do te sploh prišlo in kakšna je ta bila, glede na naslednja kriterija:

- **uvedba/ukinitve katerega izmed treh (štirih) priporočenih zdravil in/ali**
- **povišanje/zmanjšanje odmerka nad oz. pod 50%.**

V primerih, ko se indeks ISS ni spremenil, dejansko pa je prišlo do dveh nasprotujočih si sprememb (npr. ene ukinitve in ene uvedbe), smo smatrali, da spremembe ni. Pri ukinitvi ali znižanju odmerka priporočenega zdravila smo pogledali tudi, ali je bila v odpustnici takšna sprememba kakorkoli **utemeljena** s strani lečečega zdravnika: npr. »zaradi nizkih vrednosti krvnega tlaka smo se odločili za ukinitve ramiprila«. Kot utemeljitev pa smo upoštevali tudi preprost komentar o ureditvi terapije, kot je npr. »uredili smo terapijo SP«.

3.6 DRUGE ANALIZE

Poleg skladnosti s smernicami smo pogledali tudi, koliko bolnikov je imelo stanja, ki jih smernice opredeljujejo kot taka, pri katerih je uvajanje in titriranje zdravil za SP omejeno oz. zaradi katerih lahko pride do poslabšanja SP:

- **povišana koncentracija K^+ > 5,0 mmol/L**, kjer je potrebna previdnost pri uvajanju in titriranju ACEI/AAR in AMR, da ne pride do resnejše hiperkaliemije;
- **močno okrnjena ledvična funkcija z $oGF < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$** , kjer je ravno tako težavno uvajanje in titriranje ACEI/AAR in AMR;
- **hipotenzija, ko je vrednost sistoličnega krvnega tlaka < 90 mm Hg**, kjer je težavno uvajanje ACEI/AAR in ABAR in

- **anemija**, ko je vrednost hemoglobina pod 120 g/L (ženske) oz. 130 g/L (moški) (2).

Pogledali smo še, koliko bolnikov je imelo predpisana **druga zdravila, povezana z zdravljenjem SP ali pridruženih bolezni**, in sicer:

- koliko bolnikov iz posamezne podskupine s SP je imelo predpisan antagonist Ca^{2+} kanalčkov in katerega, peroralni antikoagulant in digoksin;
- koliko je bilo bolnikov z AF ter v kakšni meri so imeli predpisane digoksin, antagoniste Ca^{2+} kanalčkov, peroralne antikoagulate ali ABAR;
- koliko bolnikov je imelo sočasno predpisana ABAR in antagonist Ca^{2+} kanalčkov, kar je lahko smrtno nevarno, če gre za kombinacijo verapamila z ABAR;
- koliko bolnikov je imelo predpisane tiazidne diuretike in ivabradin kot dodatni zdravili za zdravljenje SP;
- Koliko bolnikov je prejelo druga zdravila: antiagregacijsko učinkovino, drug antiaritmik (amiodaron), anorganske nitratre, statine, peroralne antidiabetike in inzulin;
- koliko bolnikov z diabetesom je imelo predpisano zdravljenje zanj, saj lahko neurejen diabetes pomembno vpliva tudi na poslabšanje SP;
- koliko bolnikov s KOPB ni imelo predpisanega ABAR, glede na to, da ta bolezen po navedbah smernic ni kontraindicirana za njihovo uporabo (2).

3.7 STATISTIČNA ANALIZA PODATKOV

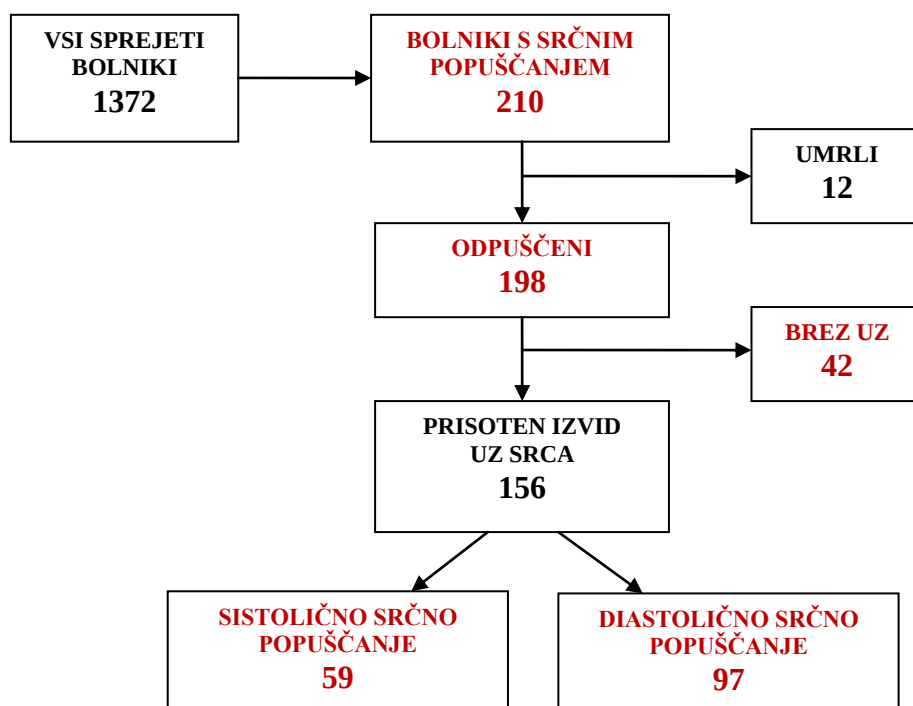
Pri statistični analizi in obdelavi podatkov smo uporabili paket SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Sciences) in program Microsoft Excel. Za opis vzorca smo uporabili parametre opisne statistike, za vrednotenje razlik med pojavnostjo določenih bolezni med poskupinami bolnikov pa smo s pomočjo programa izvedli neparametričen **hi-kvadrat test**. Za vrednotenje razlik med sprejemom in odpustom smo izvedli različico hi-kvadrat testa za odvisne (parne) podatke – **McNemar-jev test**. Z njim smo poiskali razlike med terapijo ob sprejemu in terapijo ob odpustu **za celotno skupino bolnikov in za posamezne podskupine** s sistoličnim in diastoličnim SP ter za tiste brez UZ. Test smo izvedli **za vsako skupino zdravil** (ACEI/AAR, ABAR, AMR) in za indekse **ISS-3, modificiran ISS-3 ter ISS-5**. Poleg tega smo za vrednotenje razlik med skupinami moških in žensk ter med posameznimi podskupinami bolnikov uporabili še **t-test za neodvisne vzorce**, za vrednotenje razlik v številu zdravil med sprejemom in odpustom pa smo uporabili še **Wilcoxon-ov test predznačnih rangov**.

Za statistično značilen rezultat smo smatrali vrednost **p < 0,05**.

4 REZULTATI

4.1 ZNAČILNOSTI BOLNIKOV

V raziskavo smo izmed 1372-ih bolnikov, sprejetih na ciljne oddelke v Kliniki Golnik v opazovanem obdobju, **vključili 210 bolnikov s SP (15%)**. Tekom bolnišnične obravnave je 12 bolnikov umrlo, preostale pa smo razdelili v podskupine glede na izvid UZ srca. **Tiste, za katere vrednost ID ni bila poznana, smo uvrstili v skupino »brez UZ«**, ostale pa **pri ID < 55% v skupino s sistoličnim** in **pri ID ≥ 55% v skupino z diastoličnim SP**. Potek zbiranja in razdelitev bolnikov prikazuje slika 1.



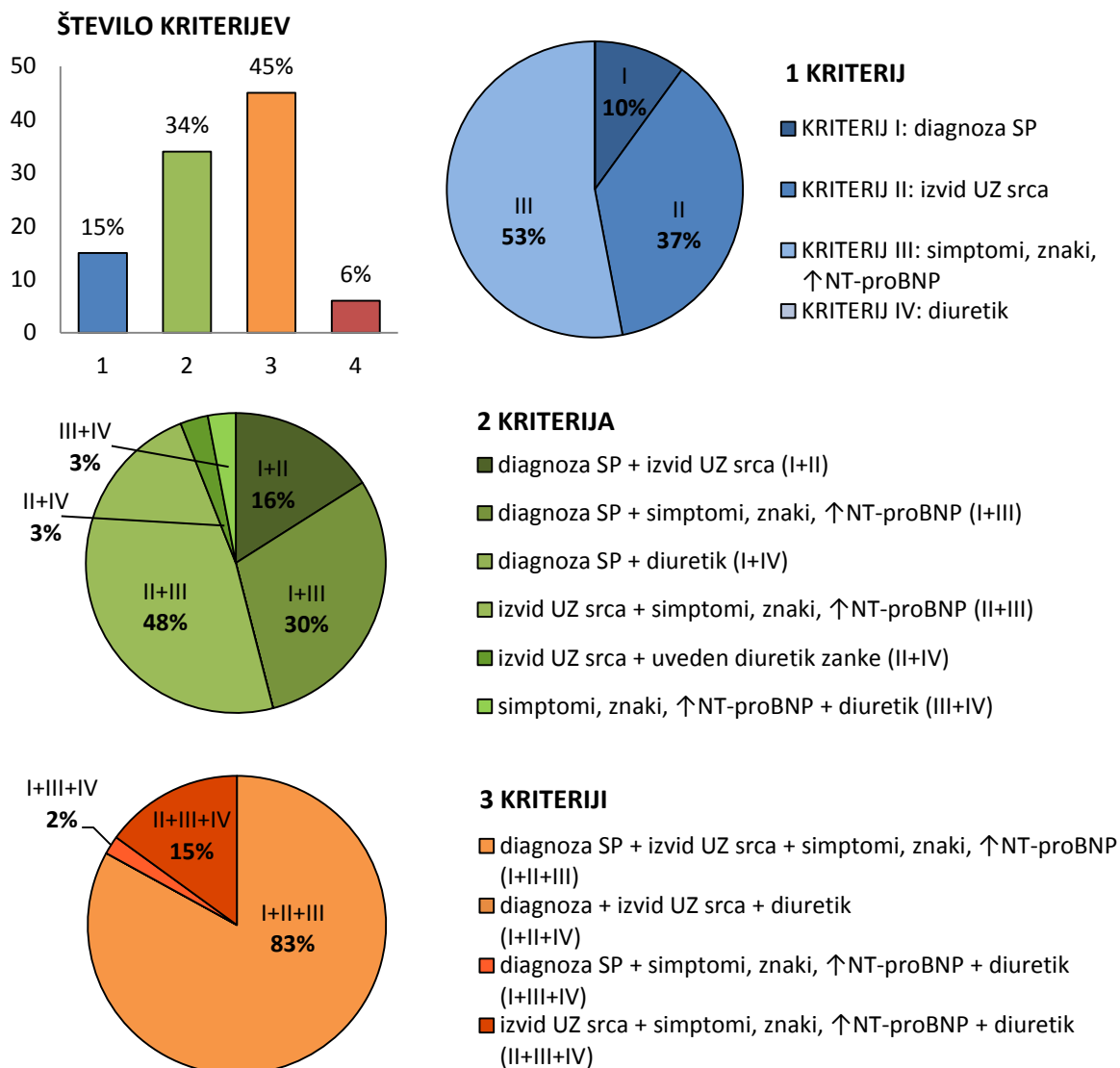
Slika 1: Diagram poteka zbiranja in razdelitve bolnikov s SP.

Vzroki sprejema v bolnišnico so bili različni, vendar pa je pri največ bolnikih šlo **za prvo dekompenzacijo ali za akutno poslabšanje kroničnega SP (58%)**, sledili pa so okužbe, akutno poslabšanje KOPB, tumorji in drugi vzroki. Pojavnost posameznih vzrokov prikazuje preglednica VI.

Preglednica VI: Deleži bolnikov, ki so bili sprejeti zaradi posameznega vzroka (N=198).

Vzrok sprejema	Delež bolnikov
Srčno popuščanje	58%
Okužba	11%
Akutno poslabšanje KOPB	8,6%
Tumor	5,1%
Diagnostika	3,5%
Sindrom obstruktivne apneje	2,5%
Nestabilna angina pectoris	2,0%
Anemija	1,5%
Akutno poslabšanje astme	1,0%
Hemoptize	1,0%
AF, AH, empiem, hiponatriemija, hipotenzija, iztirjenje diabetesa, kolaps, perforacija črevesja, plevralni izliv, pljučna embolija, vaskulitis.	6,0%*
* Posamezen vzrok se je pojavil v deležu 0,5%.	

Vsi bolniki so izpolnjevali vsaj en vključitveni kriterij, večina pa jih je izpolnjevala dva ali več (85%). Največ bolnikov je izpolnjevalo tri kriterije hkrati (45%), pri tem pa je bila najpogostejša kombinacija postavljene diagnoze SP z izvidom UZ srca ter prisotnostjo simptomov in znakov s povišano vrednostjo NT-proBNP (37% vseh bolnikov). **Pri tistih, ki so izpolnjevali le en kriterij (15%), je šlo najpogosteje za prisotnost simptomov in znakov s povišano vrednostjo NT-proBNP (8,1% vseh bolnikov), pri tistih, ki so izpolnjevali dva kriterija pa najpogosteje za kombinacijo prisotnosti simptomov in znakov s povišano vrednostjo NT-proBNP in izvida UZ srca (16% vseh bolnikov).** Glede na intenziteto simptomov in znakov je bil **po NYHA klasifikaciji v funkcijskem razredu I le en bolnik (0,5%), v razredu II 15% bolnikov, največ pa v razredih III (43% bolnikov) in IV (41% bolnikov).** Slika 2 prikazuje, koliko bolnikov je izpolnjevalo določeno število kriterijev in v kakšnih deležih so se pojavljale posamezne kombinacije teh.



Slika 2: Deleži bolnikov, ki so izpolnjevali posamezne vključitvene kriterije ali kombinacije teh.

Izmed 198-ih vključenih in preživelih bolnikov s SP sta bila 102 moška (51,5%) in 96 žensk (48,5%). V podskupini s sistoličnim SP je bil nižji delež žensk kot v ostalih dveh podskupinah, kjer jih je bilo več kot polovica. Povprečna starost vseh bolnikov je bila 77 ± 8 let (z razponom vrednosti 46-94 let), pri čemer so bile **ženske statistično značilno starejše od moških** in so imele v povprečju 78 ± 8 let v primerjavi z moškimi, ki so imeli 75 ± 8 let ($p = 0,007$). V starosti so se pomembno razlikovali še bolniki s sistoličnim in diastoličnim SP ($p = 0,027$), saj so bili slednji **statistično značilno starejši**, razlika v povprečni starosti pa je znašala 3,2 leti.

Značilnosti posameznih podskupin glede starosti, števila dni v bolnišnici, pridruženih bolezni in meritev nekaterih pomembnih parametrov so podane v preglednici VII.

Preglednica VII: Značilnosti bolnikov glede na razdelitev v podskupine in za celotno skupino bolnikov.

	Vsi bolniki	Sistolično SP	Diastolično SP	Brez UZ
Frekvenca (odstotek):	198 (100%)	59 (30%)	97 (49%)	42 (21%)
<u>Ženske</u>	96 (48,5%)	25 (42%)	49 (51%)	22 (52%)
<u>Moški</u>	102 (51,5%)	34 (58%)	48 (49%)	20 (48%)
Starost (leta):	77 ± 8	74 ± 9	78 ± 8	79 ± 7
Število dni v bolnišnici:	11 ± 7	10 ± 8	11 ± 7	11 ± 7
Pridružene bolezni:				
<u>Miokardni infarkt</u>	44 (22%)	18 (31%)	13 (13%)	13 (31%)
<u>Ishemična bolezen srca*</u>	56 (28%)	22 (37%)	22 (23%)	12 (29%)
<u>Arterijska hipertenzija</u>	161 (81%)	46 (78%)	80 (83%)	35 (83%)
<u>Atrijska fibrilacija</u>	110 (56%)	34 (58%)	55 (57%)	21 (50%)
<u>Aortna stenoza</u>	21 (11%)	9 (15%)	12 (12%)	0 (0%)
<u>Okvara srčne zaklopke</u>	62 (31%)	29 (49%)	30 (31%)	3 (7,1%)
<u>Kronična ledvična bolezen</u>	50 (25%)	19 (32%)	21 (22%)	10 (24%)
<u>Diabetes</u>	61 (31%)	17 (29%)	30 (31%)	14 (33%)
<u>KOPB</u>	53 (27%)	16 (27%)	31 (32%)	6 (14%)
Povprečne meritve parametrov:				
<u>ID</u> (% , mediana)	/	39 ± 10 (40)	67 ± 8 (67)	/
<u>Sistolični KT</u> (mm Hg)	142 ± 24	138 ± 25	145 ± 23	138 ± 25
<u>Diastolični KT</u> (mm Hg)	79 ± 14	81 ± 15	78 ± 14	76 ± 15
<u>Srčna frekvenca</u> (/min)	89 ± 22	90 ± 25	90 ± 23	85 ± 14
<u>ITM</u> (kg/m ²)	31 ± 7	30 ± 6	31 ± 7	31 ± 6

*oz. koronarna arterijska bolezen; KOPB= kronična obstruktivna pljučna bolezen; ID= iztisni delež levega prekata; KT= krvni tlak; ITM= indeks telesne mase.

Prikazane so povprečne vrednosti posameznih parametrov ob sprejemu v bolnišnico; vsi odstotki so preračunani na posamezne podskupine, razen podčrtanih vrednosti in vrednosti v stolpcu »vsi bolniki«, ki se nanašajo na celotno skupino (N=198).

Podskupina bolnikov z diastoličnim SP je predstavljala skoraj polovico vseh bolnikov (49%), kljub temu, da je bil naš razmejitveni kriterij med podskupinama nekoliko višji, kot je sicer (ID = 55% in ne 50% ali 45%), bolnikov s sistoličnim SP pa je bilo 30%. Pri vseh sta bili **najpogostejše pridruženi bolezni AH, ki jo je imelo kar 81% bolnikov, in AF, ki**

jo je imelo 56%. Štiri stanja so se pojavljala manj pogosto, a v enakem deležu, in sicer pri dobri tretjini vseh bolnikov: ishemična bolezen srca oz. koronarna arterijska bolezen, okvara srčne zaklopke, diabetes in KOPB. Prebolel (A)MI in kronično ledvično bolezen pa je imela četrтина vseh bolnikov. Najmanj pogosto pridruženo stanje je bila aortna stenoza (11%). Pri primerjavi pojavnosti teh bolezni in stanj med podskupinama s sistoličnim in diastoličnim SP smo ugotovili, da so **bolniki s sistoličnim SP statistično značilno pogosteje preboleli (A)MI** (31% proti 13%, $p = 0,009$) **in imeli bolj pogosto pridruženo ishemično bolezen srca oz. koronarno arterijsko bolezen** (38% proti 23%, $p = 0,045$). Od ostalih stanj oz. bolezni smo statistično značilno razliko med podskupinama odkrili še za prisotnost okvare zaklopk, ki je bila pogostejša pri bolnikih s sistoličnim SP, pri pojavnosti ostalih bolezni in stanj pa razlik med podskupinama nismo našli. Trajanje bolnišnične obravnave je v povprečju znašalo 11 ± 7 dni, le bolniki s sistoličnim SP so bili povprečno v bolnišnici en dan manj. Ko smo izračunali povprečno število dni še brez upoštevanja nekaj bolnikov, ki so bili v bolnišnici dlje kot 25 dni, je **za preostalih 95% povprečno število dni v bolnišnici znašalo 10 ± 5 dni.**

Mediana vrednost ID pri skupini s sistoličnim SP je bila 40%, pri skupini z diastoličnim SP pa 67%. Bilo je tudi nekaj bolnikov z zelo znižanim ID < 35%, in sicer 10%. Skupno so imeli ob sprejemu bolniki **visok indeks telesne mase** (31 kg/m^2) in **povišano povprečno vrednost sistoličnega krvnega tlaka** (142 mm Hg) ter **visoko srčno frekvenco** (89 utripov na minuto). Diastolični krvni tlak je bil normalen. Ob odpustu je bil podatek o indeksu telesne mase naveden za 31% bolnikov, njegova povprečna vrednost pa se ni spremenila. Pri kar 55% bolnikov pa je bila ob odpustu zavedena tudi srčna frekvenca, in ta je bila v povprečju nekoliko nižja kot ob sprejemu (81 utripov na minuto).

4.2 DIAGNOSTIČNI PODATKI IN IZVIDI PREISKAV

Skoraj vsi bolniki (96%) so imeli ob sprejemu opravljen EKG, izvid UZ srca pa je imelo 64% bolnikov, vendar pa vsi izvidi UZ srca niso bili pridobljeni ob sprejemu v bolnišnico, saj so imeli nekateri bolniki preiskavo opravljeno pred tem – bodisi v sklopu druge bolnišnične obravnave ali pa v okviru obiska ambulate za bolnike s SP. **Ob koncu raziskave je bil ID na podlagi ultrazvočne preiskave znan pri 155 bolnikih (78%),** nove preiskave pa je bilo deležnih 37% bolnikov.

Veliko večjemu delu bolnikov pa je bila ob sprejemu izmerjena vrednost **NT-proBNP (83%).** Izmed vseh bolnikov je bilo 78% takih, ki so imeli vrednost višjo od 300 ng/L, in

81% takih, ki so imeli vrednost višjo od 125 ng/L, kar sta po smernicah mejni vrednosti za akutno oz. postopno poslabšanje simptomov in znakov. Kar **51%** vseh bolnikov pa je imelo to vrednost višjo od **2000 ng/L**, pri čemer je znotraj posameznih skupin takšno vrednost preseglo 66% bolnikov s sistoličnim SP ter 45% bolnikov z diastoličnim SP in tistih brez UZ. Ob odpustu je imela opravljeno meritev NT-proBNP **četrtnina bolnikov**. Pri večini je šlo za **drugo meritev** tekom opazovane bolnišnične obravnave, za 8 bolnikov pa je bila to edina meritev v bolnišnici (4%).

Vrednosti parametrov biokemijskih in hematoloških preiskav ob sprejemu so pokazale, da sta bili v **povprečju serumski koncentraciji K^+ in Na^+ znotraj normalnih vrednosti**. Povprečna vrednost kreatinina je bila blago do mejno zvišana, a ne višja od meje za pomembno ledvično okvaro, ki jo navajajo smernice (221 $\mu\text{mol/L}$), je pa bila zato **oGF nekoliko znižana** (v povprečju 58 mL/min/1,73m²) in **bolnikov z oGF < 60 mL/min/1,73m² je bilo skoraj 60%**. Povprečna vrednost hemoglobina je bila nad mejo za anemijo, vendar pa je bilo tudi nekaj bolnikov, ki so anemijo imeli – skupno 37%, od tega 56% moških. Povprečne vrednosti posameznih preiskav so podane v preglednici VIII.

Preglednica VIII: Povprečne vrednosti preiskave krvnega seruma.

POVPREČNA KRVNA SLIKA	Vrednost
<u>K^+ (mmol/L)</u>	4,4 ± 0,8
• $K^+ > 5,0$ (14%)	5,5 ± 0,4
• $K^+ > 5,5$ (3,5%)	5,9 ± 0,5
<u>Na^+ (mmol/L)</u>	139 ± 4
<u>Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)</u>	114 ± 63
<u>oGF (mL/min/1,73m²)</u>	58 ± 25
• oGF < 30 (8,1%)	20 ± 7
• oGF < 60 (59%)	41 ± 11
• oGF > 60 (40%)	82 ± 17
<u>NT-proBNP (ng/L)</u>	
• 125 – 299 (2,5%)	234 ± 36
• 300 – 1999 (27%)	1050 ± 440
• 2000 – 4999 (26%)	3454 ± 894
• 5000 – 9999 (14%)	6903 ± 1268
• nad 10 000* (11%)	18302 ± 7392
<u>Hemoglobin (g/L)</u>	
• ženske	127 ± 21
• moški	133 ± 20
*brez najvišje vrednosti, ki je znašala > 70 000 ng/L	

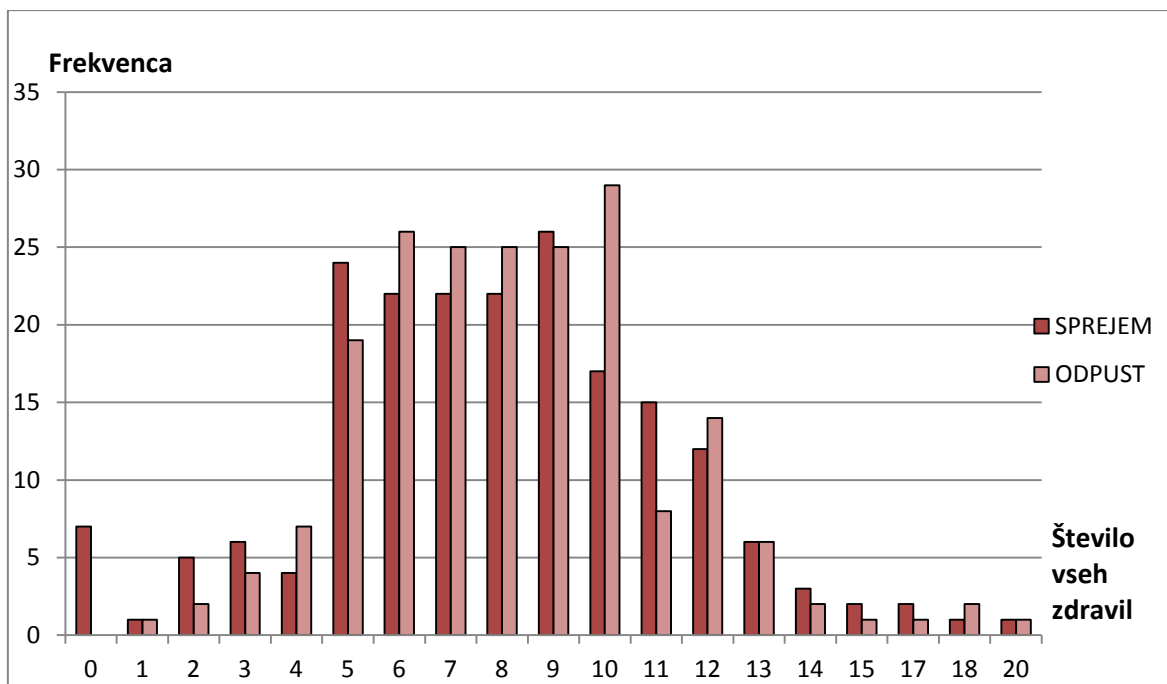
Pogledali smo, koliko bolnikov je izpolnjevalo pogoje, ki jih smernice navajajo kot take, da je pri njih potrebna **posebna previdnost pri uvajanju in titriranju zdravil za SP**. Delež bolnikov, ki so ob sprejemu izpolnjevali katerega izmed pogojev, in frekvence tistih, ki so hkrati prejeli katero izmed zdravil za zdravljenje SP, prikazuje preglednica IX.

Preglednica IX: Delež bolnikov, ki so izpolnjevali pogoje za previdno uvajanje in titriranje zdravil za SP, in frekvence tistih, ki so ob sprejemu prejeli posamezna zdravila ali kombinacijo treh priporočenih zdravil za zdravljenje SP.

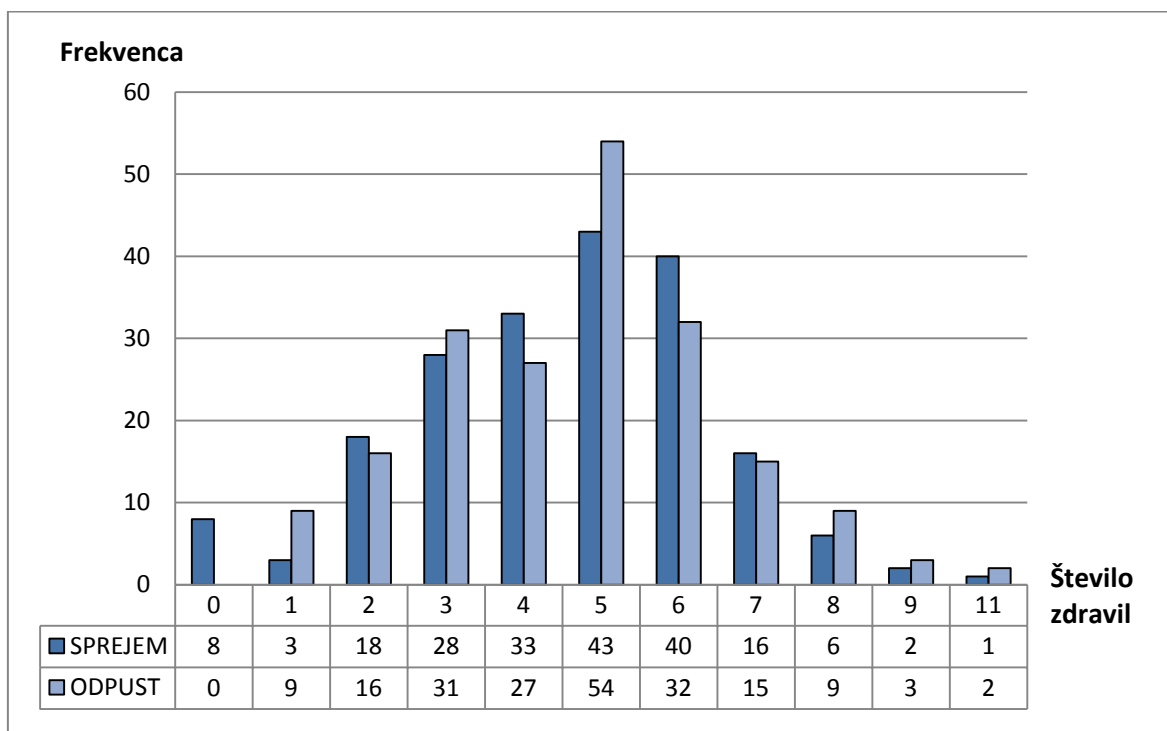
Pogoj	Delež bolnikov	ACEI oz. AAR	ABAR	AMR	ISS-3
• $K^+ > 5,0$ mmol/L	28 (14%)	20	19	2	2
• $oGF < 30$ mL/min/1,73m ²	16 (8,1%)	10	8	2	1
• Sistolični krvni tlak < 90 mm Hg	2 (1,0%)	1	1	2	0
• Vsaj en pogoj	45 (23%)	31	27	5	3

4.3 ZNAČILNOSTI TERAPIJE BOLNIKOV

Število zdravil se je med sprejemom in odpustom nekoliko razlikovalo, in sicer je ob sprejemu bolnik prejel manj zdravil kot ob odpustu ($p = 0,034$), čeprav je bila mediana vrednost v obeh primerih enaka, t.j. **8 zdravil** (kvartilni razmik 6-10 zdravil). Število zdravil za srce in žilje pa je bilo ob sprejemu in ob odpustu podobno ($p = 0,364$) in mediana vrednost je bila ravno tako v obeh primerih enaka, in sicer **5 zdravil** (kvartilni razmik 3-6 zdravil). Ob sprejemu 7 bolnikov (3,5%) ni prejelo nobenih zdravil in 8 bolnikov (4%) nobenega zdravila za srce in žilje. **Nihče pa ni bil odpuščen iz bolnišnice brez vsaj enega predpisanega zdravila** – od tega samo en bolnik z enim, vsi ostali pa z dvema ali več zdravili. Pri tem je le 4,5% bolnikov imelo samo eno zdravilo za srce in žilje, ostali pa več. **Najvišje število zdravil ob sprejemu in ob odpustu je bilo 20**, vendar je to vrednost dosegel le en bolnik, **vsi ostali pa so imeli največ 18 zdravil, od tega največ 11 zdravil za srce in žilje**. Celokupno število zdravil in število zdravil za srce in žilje na posameznega bolnika predstavljata sliki 3 in 4.



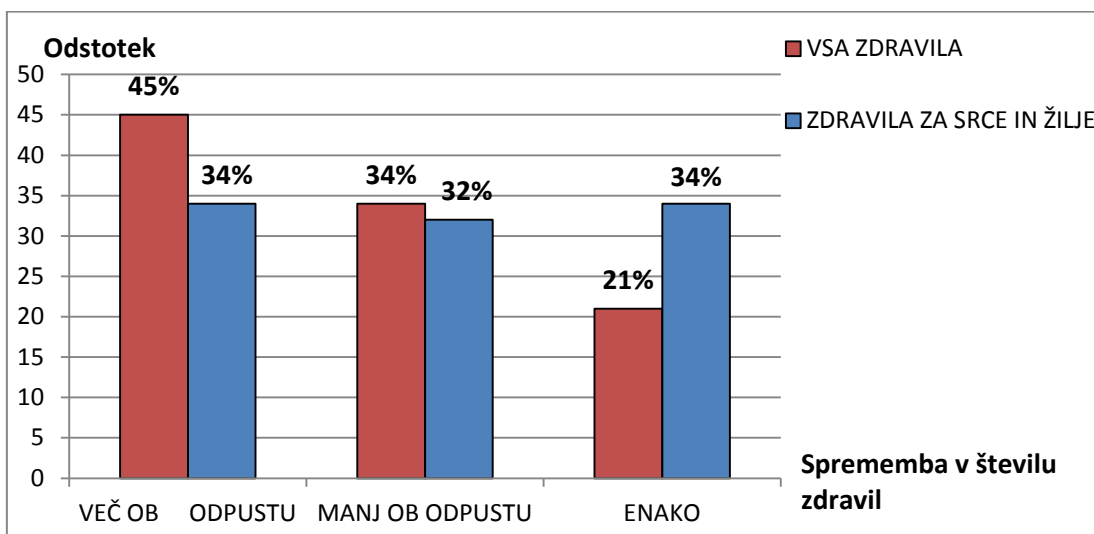
Slika 3: Frekvence bolnikov glede na število vseh zdravil ob sprejemu in ob odpustu.



Slika 4: Frekvence bolnikov glede na število zdravil za srce in žilje ob sprejemu in ob odpustu.

Pri skorajda **polovici** bolnikov je tekom bolnišnične obravnave **prišlo do uvedbe novega zdravila** in pri tem je bilo **več kot tretjini** uvedeno zdravilo za srce in žilje. Po drugi strani pa je kar pri tretjini bolnikov prišlo do ukinitve zdravila, od tega skorajda pri vseh do

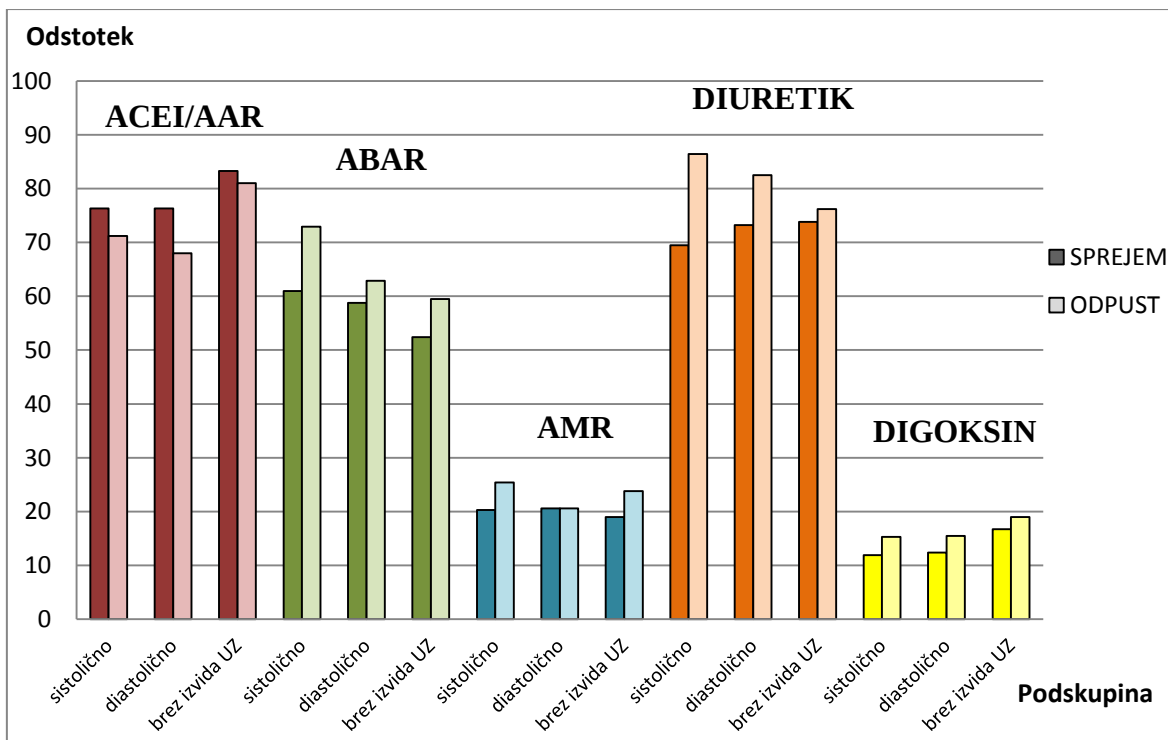
ukinitve zdravila za srce in žilje, pri petini bolnikov pa spremembe v številu zdravil ni bilo (slika 5).



Slika 5: Deleži bolnikov glede na spremembo števila vseh zdravil ali števila zdravil za srce in žilje tekom bolnišnične obravnave.

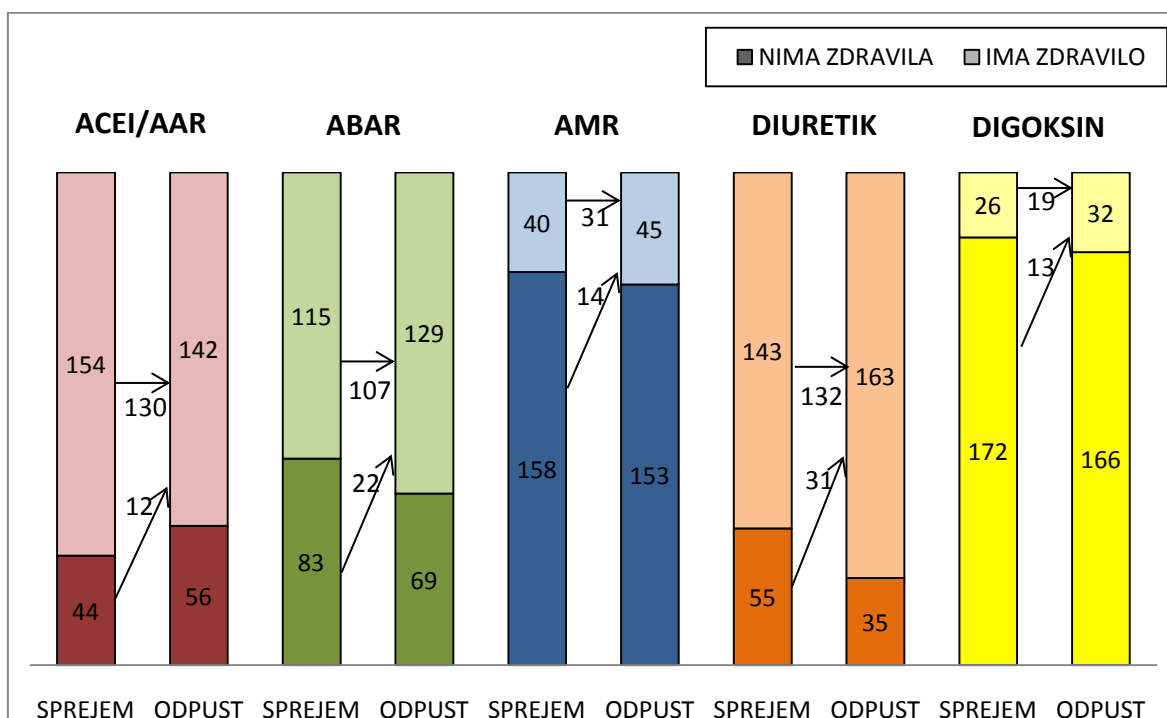
4.3.1 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE SP

Slika 6 prikazuje deleže, v katerih so bila predpisana posamezna zdravila za SP ob sprejemu in ob odpustu pri vseh treh podskupinah.



Slika 6: Prikaz predpisanih skupin zdravil pri posameznih podskupinah bolnikov s SP.

Slika 7 pa prikazuje frekvenco bolnikov z ali brez zdravila za SP ob sprejemu in ob odpustu ter frekvence bolnikov, katerim se je tekom opazovane bolnišnične obravnave predpisano zdravilo za SP ohranilo oz. uvedlo, če ga ob sprejemu niso prejeli.



Slika 7: Prikaz ohranitve in uvedbe zdravila tekom bolnišnične obravnave pri celotni skupini bolnikov (število bolnikov, ki se jim je zdravilo uvedlo ali je ostalo predpisano, prikazujejo puščice).

Z izjemo skupine ACEI/AAR je v vseh treh podskupinah ob odpustu posamezna zdravila prejelo več bolnikov kot ob sprejemu. Gledano na celotno skupino bolnikov, je do največ uvedb prišlo pri skupini ABAR in diuretikov Henlejeve zanke. Pri skupini ACEI/AAR je bila razlika med sprejemom in odpustom tudi razmeroma velika, vendar pa je pri tej skupini zdravil tekom bolnišnične obravnave prišlo do dvakrat več ukinitvev kot uvedb. Za ista zdravila smo pomembnejše razlike med sprejemom in odpustom pri podskupinah našli le pri bolnikih s sistoličnim SP, pa še pri teh le za uvedbo diuretikov zanke in mejno značilno razliko za uvedbo ABAR. Razlike med ukinitvami in uvedbami pri AMR in digoksinu so bile zelo majhne že pri celotni skupini bolnikov in tako pomembnih razlik med sprejemom in odpustom nismo našli niti pri celotni skupini bolnikov niti pri podskupinah. Rezultate statistične analize razlik med sprejemom in odpustom prikazuje preglednica X, za vsako zdravilo in za vsako podskupino pa je podana tudi vrednost p.

Preglednica X: Rezultati statistične obdelave podatkov za posamezna zdravila in za posamezne skupine bolnikov.

	Vsi bolniki N= 198	<i>p</i>	Sistolično SP N= 59	<i>p</i>	Diastolično SP N= 97	<i>p</i>	Brez UZ N= 42	<i>p</i>
ACEI/AAR:								
<u>Sprejem</u>	78%	<u>0,065</u>	76%	0,549	76%	0,115	83%	1,000
<u>Odpust</u>	72%		71%		68%		81%	
ABAR:								
<u>Sprejem</u>	58%	<u>0,016</u>	61%	<u>0,065</u>	59%	0,424	52%	0,375
<u>Odpust</u>	65%		73%		63%		60%	
AMR:								
<u>Sprejem</u>	20%	0,405	20%	0,453	21%	1,000	19%	0,625
<u>Odpust</u>	23%		25%		21%		24%	
DIURETIK:								
<u>Sprejem</u>	72%	<u>0,003</u>	70%	<u>0,006</u>	73%	<u>0,093</u>	74%	1,000
<u>Odpust</u>	82%		86%		83%		76%	
DIGOKSIN:								
<u>Sprejem</u>	13%	0,263	12%	0,687	12%	0,581	17%	1,000
<u>Odpust</u>	16%		15%		16%		19%	
Odstotki se nanašajo na število bolnikov, ki so prejeli posamezno zdravilo, v posamezni podskupini ali skupno. Pod »diuretik« so podani rezultati samo za predpis diuretika zanke. Statistično značilni rezultati so podčrtani in odebeljeni (<u>p < 0,05</u>), mejno statistično značilni rezultati pa so podčrtani in v ležečem tisku (<u>p < 0,10</u>).								

Iz preglednice je razvidno, da smo statistično značilno razliko med predpisom zdravila ob sprejemu in odpustu ugotovili le v treh primerih: **pri predpisu ABAR in diuretikov zanke za celotno skupino bolnikov ter pri predpisu diuretikov zanke v podskupini s sistoličnim SP**. Mejno statistično značilen rezultat smo za celotno skupino bolnikov dobili še pri predpisu ACEI/AAR ($p = 0,065$), pri čemer je šlo za ukinjanje teh med bolnišnično obravnavo, in pri predpisu ABAR v podskupini s sistoličnim SP ($p = 0,065$).

Ugotovljen predpis posameznih zdravil smo primerjali z rezultati starejše slovenske raziskave, kjer so v okviru vseevropske raziskave Euro Heart Failure Survey I pod okriljem Evropskega združenja za kardiologijo v letih 2000 in 2001 analizirali zdravljenje bolnikov s SP v treh različnih slovenskih bolnišnicah (Univerzitetni klinični center Ljubljana ter splošni bolnišnici Murska Sobota in Slovenj Gradec). Preglednica XI prikazuje deleže

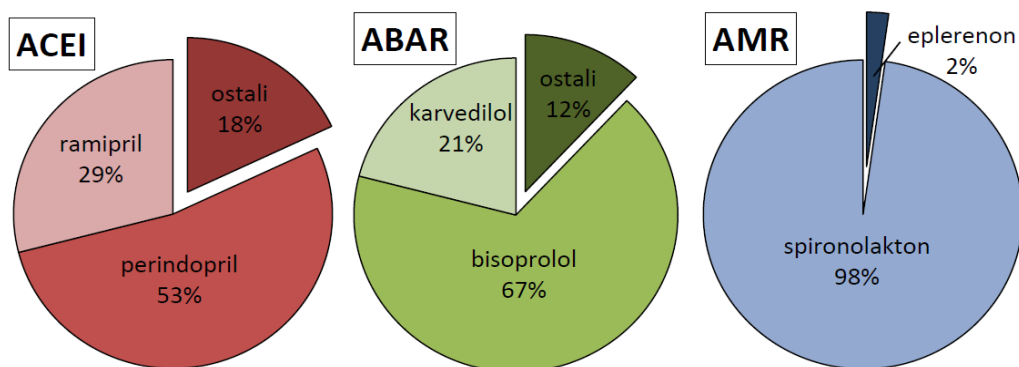
predpisanih zdravil ob odpustu za vse tri podskupine bolnikov ter za pet zdravil za zdravljenje SP v naši raziskavi in v raziskavi Euro Heart Failure Survey I v Sloveniji (17).

Preglednica XI: Deleži bolnikov s predpisanim zdravilom za SP ob odpustu iz bolnišnice v naši raziskavi in v raziskavi Euro Heart Failure Survey I v Sloveniji (EHFS I, N= 318).

Raziskava	Sistolično		Diastolično		Brez UZ	
	naša	EHFS I	naša	EHFS I	naša	EHFS I
Zdravila:						
<u>ACEI/AAR</u>	71%	72%	68%	64%	81%	59%
<u>ABAR</u>	73%	24%	63%	14%	60%	13%
<u>AMR</u>	25%	28%	21%	24%	24%	19%
<u>DIURETIK ZANKE</u>	86%	92%	83%	79%	76%	78%
<u>DIGOKSIN</u>	15%	28%	16%	38%	19%	52%

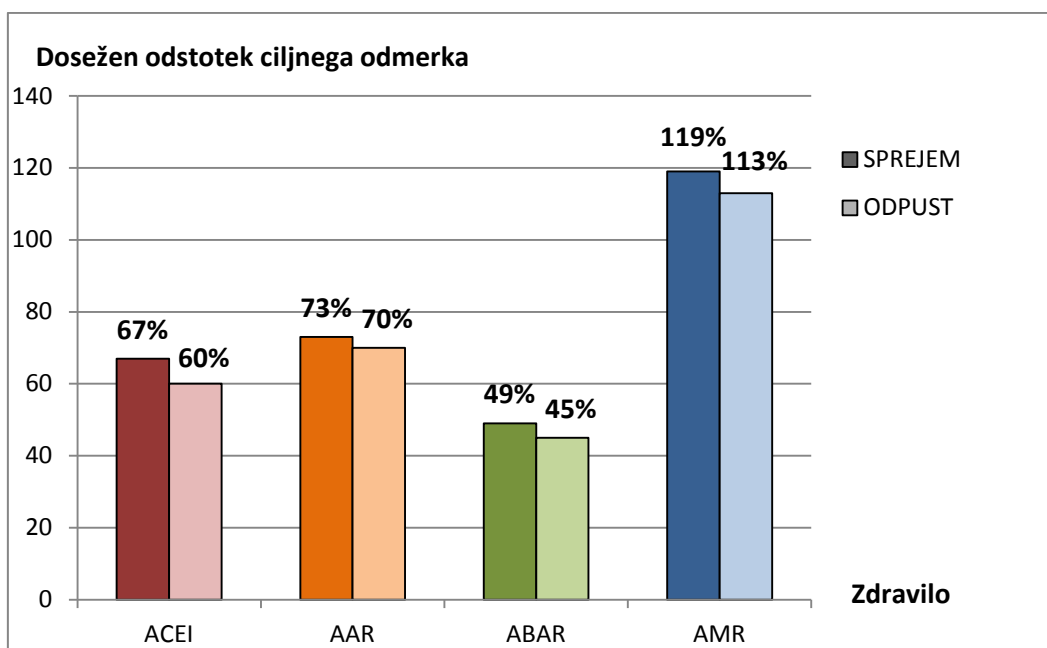
Največja razlika med obema raziskavama je v **predpisu ABAR**, saj so bili ti v naši raziskavi predpisani bistveno večjemu številu bolnikov iz vseh treh podskupin. Razlika je bila očitna tudi v predpisu digoksina, ki je bil v našem primeru pri vseh treh podskupinah manj pogosto predpisan kot takrat, opazna pa je bila še razlika v predpisanih ACEI/AAR pri bolnikih brez UZ (pri nas jih je bilo veliko več). V obeh raziskavah so bila najpogosteje predpisana zdravila diuretiki Henlejeve zanke.

Za vse tri (štiri) osnovne skupine zdravil ter za diuretike zanke in tiazidne diuretike so bile učinkovine, ki so bile najpogosteje predpisane ob sprejemu, najpogosteje predpisane tudi ob odpustu. Med ACEI sta bila tako najpogosteje predpisana **perindopril** in **ramipril**, od AAR pa je bil najpogostejši **losartan** (40% ob odpustu). Izmed ABAR je največ bolnikov prejelo **bisoprolol** in **karvedilol**, od AMR pa skoraj vsi **spironolakton**. Pri diuretikih zanke je bil najpogosteje predpisan **furosemid** (85%), pri tiazidnih diuretikih pa **indapamid**. Deleže predpisov posameznih učinkovin prikazuje slika 8.



Slika 8: Deleži predpisanih učinkovin znotraj posameznih skupin ACEI, ABAR in AMR.

Pri bolnikih, ki so imeli predpisano eno ali več zdravil za SP, smo pogledali tudi, kakšen je bil povprečni odmerek. Izraženo s predstavo učinkovino iz posamezne skupine, je ta ob sprejemu in ob odpustu znašal: **13 mg oz. 12 mg enalapriljevega maleata** za ACEI, **73 mg oz. 70 mg kalijevega losartanata** za AAR, **4,9 mg oz. 4,5 mg bisoprololjevega tartrata** za ABAR, **30 mg oz. 28 mg spironolaktona** za AMR ter **37 mg oz. 34 mg furosemda** za diuretike Henlejeve zanke. Iste vrednosti so za posamezno skupino zdravil ob sprejemu in ob odpustu prikazane tudi na sliki 9 kot povprečja deležev ciljnih odmerkov (za skupino diuretikov ciljni odmerek ni bil določen).



Slika 9: Prikaz doseganja ciljnih odmerkov za celotno skupino bolnikov (N=198) za posamezne skupine zdravil.

Vrednosti kažejo, da v povprečju odmerki ABAR niso dosegli niti 50% ciljnega odmerka, priporočenega po smernicah, medtem ko so bili odmerki ACEI in AAR v povprečju visoki, odmerki pri AMR pa celo višji od 100%. S slike je razvidno tudi, da je **povprečni odmerek tekom bolnišnične obravnave prav pri vseh skupinah zdravil upadel**, od tega najbolj pri skupini ACEI.

Poleg povprečnega odmerka smo pogledali tudi, **koliko bolnikov je ob predpisanem zdravilu dosegalo tudi vsaj 50% ciljnega odmerka**. Ugotovili smo, da je bilo ob sprejemu pri tistih, ki so prejeli ACEI ali AAR, skupno več kot 80% takih bolnikov, vendar pa se je **njihovo število med bolnišnično obravnavo zmanjšalo za približno 9%**. Pri ABAR je bilo število takih bolnikov ob sprejemu in ob odpustu približno enako, in

sicer **polovica tistih, ki so jih prejeli, pri AMR** pa je že ob sprejemu vsaj 50% ciljnega odmerka dosegalo 90% bolnikov, **ob odpustu pa skoraj vsi (96%)**. Glede na celotno skupino bolnikov je ob sprejemu in ob odpustu ciljni odmerek v celoti (100%) doseglo **36% bolnikov, ki so imeli predpisan ACEI ali AAR, in 19% oz. 15% bolnikov, ki so imeli predpisan ABAR**. Doseganje ciljnega odmerka prikazuje preglednica XII.

Preglednica XII: Deleži bolnikov, ki so dosegali 50% ali več in 100% ciljnega odmerka pri posameznem zdravilu.

Zdravilo	50% ciljnega odmerka ali več → 100% ciljnega odmerka	
	SPREJEM	ODPUST
ACEI N _s =123 N _o =112	<u>94 (76%)</u> → 40 (43%)	<u>75 (67%)</u> → 37 (49%)
AAR N _s =31 N _o =30	<u>30 (97%)</u> → 16 (53%)	<u>27 (90%)</u> → 14 (52%)
ABAR N _s =115 N _o =129	<u>61 (53%)</u> → 22 (36%)	<u>66 (51%)</u> → 19 (29%)
AMR N _s =40 N _o =45	<u>36 (90%)</u> → 35 (97%)	<u>43 (96%)</u> → 38 (88%)
N _s = število bolnikov, ki so zdravilo prejeli ob sprejemu; N _o = število bolnikov, ki so zdravilo prejeli ob odpustu. Odstotki za 50% ciljnega odmerka se nanašajo na vse bolnike, ki so zdravilo prejeli (N _s in N _o), odstotki za 100% ciljnega odmerka pa na tiste, ki so dosegali vsaj 50%.		

4.3.2 INDEKSI ZDRAVIL ZA SP

Preglednica XIII prikazuje, koliko in katera zdravila za SP so imeli skupno bolniki predpisana ob sprejemu in ob odpustu, kar je izraženo s pomočjo indeksov skladnosti s smernicami ISS-1, ISS-2 in ISS-3 oz. z njihovimi modificiranimi oblikami, pri čemer je upoštevano tudi doseganje vsaj 50% ciljnega odmerka posameznega zdravila.

Preglednica XIII: Predpis treh ključnih zdravil za SP in njihove kombinacije ter doseganje ciljnih odmerkov ob sprejemu in ob odpustu za vse bolnike (N=198).

Indeks	SPREJEM	ODPUST
BREZ ZDRAVIL	<u>20 (10%)</u>	<u>20 (10%)</u>
ISS-1 → modificiran ISS-1	<u>69 (35%)</u> → 54 (78%)	<u>67 (34%)</u> → 43 (64%)
ISS-2 → modificiran ISS-2	<u>87 (44%)</u> → 43 (49%)	<u>84 (42%)</u> → 34 (40%)
ISS-3 → modificiran ISS-3	<u>22 (11%)</u> → 10 (45%)	<u>27 (14%)</u> → 14 (52%)
ISS-5	<u>1 (0,5%)</u>	<u>5 (2,5%)</u>
ISS-1		
• ACEI/AAR	49 (25%)	40 (20%)
• ABAR	17 (8,6%)	24 (12%)
• AMR	3 (1,5%)	3 (1,5%)
ISS-2:		
• ACEI/AAR + ABAR	72 (36%)	69 (35%)
• ACEI/AAR + AMR	11 (5,6%)	6 (3,0%)
• ABAR + AMR	4 (2,0%)	9 (4,5%)
Odstotki se nanašajo na celokupno število bolnikov (N=198), razen odstotkov pri modificiranih indeksih, ki prikazujejo delež bolnikov, ki so poleg določenega števila zdravil dosegali tudi vsaj 50% ciljnega odmerka.		

Razlike v doseganju indeksov skladnosti s smernicami med sprejemom in odpustom so bile skupno zelo majhne. **Največ bolnikov je imelo dve zdravili za SP** (ISS-2 je imelo 44% ob sprejemu in 42% ob odpustu), pri tem pa je bila najpogostejša kombinacija **ACEI/AAR in ABAR**. Od teh jih je ob sprejemu le slaba polovica hkrati dosegla tudi vsaj 50% ciljnega odmerka pri obeh zdravilih, ob odpustu pa je bilo takih bolnikov še manj. **Bolnikov, ki so imeli eno zdravilo za SP, je bila dobra tretjina** (ISS-1 je imelo 35% ob sprejemu in 34% ob odpustu), najpogosteje pa so imeli predpisan **ACEI/AAR** in so tudi v visoki meri dosegli vsaj 50% ciljnega odmerka. Vsa tri zdravila za SP je imelo ob odpustu sicer več bolnikov kot ob sprejemu, vendar pa sta bila **deleža teh bolnikov nizka** (ISS-3 je imelo 11% ob sprejemu in 14% ob odpustu) in tako je bilo bolnikov, ki bi hkrati dosegali tudi dovolj visoke odmerke, še manj. **Tistih, ki so imeli terapijo popolnoma skladno s priporočili smernic (modificiran ISS-3), je bilo zelo malo, in sicer le 5,1% ob sprejemu in le 7,1% ob odpustu. 10% bolnikov pa je bilo odpuščenih brez zdravila za SP**, od tega pa je bila polovica takih, ki so bili že ob sprejemu brez katerega koli izmed

treh ključnih zdravil. Preglednici XIV in XV prikazujeta doseganje indeksov skladnosti s smernicami pri bolnikih iz posameznih podskupin.

Preglednica XIV: Predpis treh ključnih zdravil za SP in doseganje ciljnih odmerkov ob sprejemu in ob odpustu za posamezne podskupine bolnikov.

Indeks	Sistolično SP N= 59	Diastolično SP N= 97	Brez UZ N= 42
BREZ ZDRAVIL			
Sprejem	<u>6 (10%)</u>	<u>10 (10%)</u>	<u>4 (10%)</u>
Odpust	<u>3 (5,1%)</u>	<u>12 (12%)</u>	<u>5 (12%)</u>
ISS-1 → modificiran ISS-1			
Sprejem	<u>20 (34%)</u> → 16 (80%)	<u>33 (34%)</u> → 24 (73%)	<u>16 (38%)</u> → 14 (88%)
Odpust	<u>19 (32%)</u> → 11 (58%)	<u>35 (36%)</u> → 23 (66%)	<u>13 (31%)</u> → 9 (69%)
ISS-2 → modificiran ISS-2			
Sprejem	<u>26 (44%)</u> → 15 (58%)	<u>44 (45%)</u> → 21 (48%)	<u>17 (41%)</u> → 7 (41%)
Odpust	<u>30 (51%)</u> → 12 (40%)	<u>38 (39%)</u> → 16 (42%)	<u>16 (38%)</u> → 6 (38%)
ISS-3 → modificiran ISS-3			
Sprejem	<u>7 (12%)</u> → 3 (43%)	<u>10 (10%)</u> → 4 (40%)	<u>5 (12%)</u> → 3 (60%)
Odpust	<u>7 (12%)</u> → 2 (29%)	<u>12 (12%)</u> → 7 (58%)	<u>8 (19%)</u> → 5 (63%)
ISS-5			
Sprejem	<u>1 (1,7%)</u>	<u>0 (0%)</u>	<u>0 (0%)</u>
Odpust	<u>2 (3,4%)</u>	<u>2 (2,1%)</u>	<u>1 (2,4%)</u>
Odstotki se nanašajo na število bolnikov v posamezni podskupini.			

Preglednica XV: Kombinacije zdravil za SP ob sprejemu in ob odpustu za posamezne podskupine bolnikov.

Kombinacija	Sistolično SP N= 59	Diastolično SP N= 97	Brez UZ N= 42
ISS-1:			
<u>ACEI/AAR</u>			
Sprejem	15 (25%)	21 (22%)	13 (31%)
Odpust	12 (20%)	18 (19%)	10 (24%)
<u>ABAR</u>			
Sprejem	5 (8,5%)	10 (10%)	2 (4,8%)
Odpust	7 (12%)	14 (14%)	3 (7,1%)
<u>AMR</u>			
Sprejem	0 (0%)	2 (2,1%)	1 (2,4%)
Odpust	0 (0%)	3 (3,1%)	0 (0%)
ISS-2:			
<u>ACEI/AAR + ABAR</u>			
Sprejem	21 (36%)	36 (37%)	15 (36%)
Odpust	22 (37%)	33 (34%)	14 (33%)
<u>ACEI/AAR + AMR</u>			
Sprejem	2 (3,4%)	7 (7,2%)	2 (4,8%)
Odpust	1 (1,7%)	3 (3,1%)	2 (4,8%)
<u>ABAR + AMR</u>			
Sprejem	3 (5,1%)	1 (1,0%)	0 (0%)
Odpust	7 (12%)	2 (2,1%)	0 (0%)
Odstotki se nanašajo na število bolnikov v posamezni podskupini.			

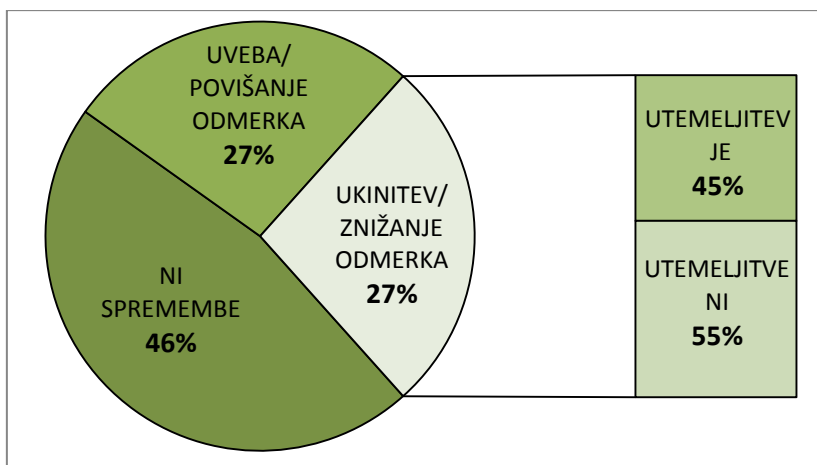
Ugotovitve znotraj posameznih podskupin so bile podobne ugotovitvam za vse bolnike skupno in nobena podskupina ni pomembno izstopala: največji delež bolnikov je pri vseh podskupinah prejemal **dve zdravili za SP**, in sicer ob odpustu približno 40% bolnikov z diastoličnim SP in brez UZ ter kar 51% bolnikov s sistoličnim SP. Najpogostejša kombinacija je bila pri vseh ravno tako **ACEI/AAR in ABAR**. Bolnikov **z enim zdravilom za SP je bilo znotraj posameznih podskupin dobrih 30%**, od teh pa jih je v vseh treh podskupinah **več dosegalo vsaj 50% ciljnega odmerka ob sprejemu kot ob odpustu**. Najpogosteje so bolniki z enim zdravilom prejemali **ACEI/AAR**. Pri ISS-3 se **število bolnikov**, ki so ga dosegli, pri podskupini **s sistoličnim SP tekom bolnišnične obravnave ni spremenilo**, medtem ko sta se števili bolnikov z vsemi tremi zdravili v drugih dveh podskupinah povečali, čeprav v zelo majhni meri.

Ker je bilo skupno **malo bolnikov z vsemi tremi zdravili** in jih je še manj dosegalo tudi ustrezno visoke odmerke pri vseh treh zdravilih, je bilo **še manj bolnikov, ki so dodatno prejeli tudi diuretik zanke in digoksin ter izpolnjevali ISS-5**. S tem pa so bile razlike znotraj podskupin še manjše in tako **za noben indeks nismo uspeli pokazati statistično značilne razlike med sprejemom in odpustom** (preglednica XVI).

Preglednica XVI: Deleži bolnikov, ki so prejeli vsa tri zdravila oz. pet zdravil za SP, prikazani z indeksi ISS-3, modificiran ISS-3 in ISS-5 za posamezne podskupine in celotno skupino bolnikov.

	Vsi bolniki N= 198		Sistolično SP N= 59		Diastolično SP N= 97		Brez UZ N= 42	
		<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>
ISS-3:								
<u>Sprejem</u>	11%	0,383	12%	1,000	10%	1,000	12%	0,250
<u>Odpust</u>	14%		12%		11%		19%	
Mod. ISS-3:								
<u>Sprejem</u>	5,1%	0,388	5,1%	1,000	4,1%	0,453	7%	0,500
<u>Odpust</u>	7,1%		3,4%		7,2%		12%	
ISS-5:								
<u>Sprejem</u>	0,5%	0,219	1,7%	1,000	0%	/	0%	/
<u>Odpust</u>	2,5%		3,4%		2,1%		2,4%	
Odstotki se nanašajo na število bolnikov v posamezni podskupini oz. na vse bolnike, ki so prejeli posamezno zdravilo.								

Končno smo pogledali še, pri koliko bolnikih je tekom bolnišnične obravnave sploh **prišlo do spremembe terapije za SP**. Ugotovili smo, da pri 92-ih bolnikih (46%) ni prišlo do spremembe – nobeno zdravilo ni bilo ukinjeno in/ali noben odmerek ni bil znižan pod 50% ciljnega odmerka. Pri ostalih pa je do spremembe prišlo, in sicer je od teh ravno **pri polovici prišlo do uvedbe zdravila oz. do povišanja odmerka in pri polovici do ukinitve zdravila oz. do znižanja odmerka** zdravila. Od 27% bolnikov, pri katerih je prišlo do ukinitve oz. znižanja odmerka zdravila, je bila za to v odpustnici podana utemeljitev pri 24-ih bolnikih (pri slabi polovici). Slika 10 prikazuje deleže bolnikov z in brez spremembe ter deleže bolnikov z in brez utemeljitve za ukinitve zdravila oz. zmanjšanje odmerka.



Slika 10: Deleži bolnikov, pri katerih je prišlo do spremembe v številu zdravil za SP ali doseganju ciljnega odmerka in delež bolnikov, pri katerih je bila ukinitiv zdravila oz. zmanjšanje odmerka utemeljeno v odpustnici.

Utemeljitev smo poiskali v odpustnicah in so bile podane različno – včasih zgolj kot komentar »uredili smo antihipertenzivno terapijo« ali »uredili smo terapijo SP«, včasih pa tudi konkretno kot »zaradi nizkih vrednosti krvnega tlaka smo se odločili za ukinitiv ramiprila« ali »začeli smo s postopnim ukinjanjem bisoprolola ob sumu na poslabšanje nedagnosticirane astme... svetujemo, da tudi v bodoče bolnica ABAR ne prejema« itn.

Iz odpustnic smo razbrali tudi, **koliko bolnikov je bilo ob koncu bolnišnične obravnave napotenih oz. naročenih v ambulantno za bolnike s SP**. Takih bolnikov je bilo 17%.

4.3.3 OSTALA ZDRAVILA

Poleg zdravljenja SP s tremi (štirimi) osnovnimi skupinami zdravil nas je zanimalo tudi, **koliko bolnikov je imelo AF in v kakšni meri so prejeli nekatera zdravila**, saj se zdravljenje AF in SP včasih prepleta (npr. pri obeh se uporabljajo ABAR, digoksin in antagonisti Ca^{2+} kanalčkov), nekatera zdravila pa pri bolnikih s SP celo niso priporočena, v kolikor bolnik AF nima (npr. peroralni antikoagulant). **Bolnikov, ki so imeli AF, je bilo veliko**, in sicer kar 56%. Deleži teh, ki so prejeli določeno zdravilo, so prikazani v preglednici XVII, preglednica XVIII pa prikazuje deleže bolnikov iz podskupin s sistoličnim in diastoličnim SP ter za celotno skupino bolnikov, ki so prejeli ista zdravila.

Preglednica XVII: Deleži bolnikov z AF, ki so prejeli antagonist Ca²⁺ kanalčkov, peroralne antikoagulate, digoksin ali ABAR.

Zdravila pri bolnikih z AF (N=110)	Sprejem	Odpust
• antagonist Ca ²⁺ kanalčkov	38 (35%)	30 (27%)
• peroralni antikoagulant	67 (61%)	78 (71%)
• digoksin	26 (24%)	32 (29%)
• beta blokator	69 (63%)	77 (70%)

Preglednica XVIII: Deleži vseh bolnikov in bolnikov dveh glavnih podskupin, ki so prejeli antagonist Ca²⁺ kanalčkov, peroralne antikoagulate ali digoksin ali kombinacijo antagonist Ca²⁺ kanalčkov in ABAR.

	Vsi bolniki (N=198)	Sistolično SP (N=59)	Diastolično SP (N=97)
Digoksin:			
<u>Sprejem</u>	<u>26 (13%)</u>	7 (11%)	12 (12%)
<u>Odpust</u>	<u>32 (16%)</u>	9 (15%)	15 (16%)
Antagonist Ca²⁺ kanalčkov:			
<u>Sprejem</u>	<u>70 (35%)</u>	19 (32%)	40 (41%)
• Dihidropiridinski:	• <u>60 (30%)</u>	• 17 (90%)	• 33 (83%)
<u>Odpust</u>	<u>59 (30%)</u>	14 (24%)	37 (38%)
• Dihidropiridinski:	• <u>46 (23%)</u>	• 11 (79%)	• 27 (73%)
Peroralni antikoagulant:			
<u>Sprejem</u>	<u>74 (37%)</u>	22 (37%)	37 (38%)
<u>Odpust</u>	<u>83 (42%)</u>	29 (49%)	38 (39%)
Antagonist Ca²⁺ kanalčkov in ABAR:			
<u>Sprejem</u>	<u>38 (19%)*</u>	11 (19%)	23 (24%)
<u>Odpust</u>	<u>30 (15%)</u>	7 (12%)	19 (20%)

Podčrtane vrednosti se nanašajo na vse bolnike, ostale pa na posamezno podskupino.

Vrednosti pri dihidropiridinskih antagonistih Ca²⁺ kanalčkov se nanašajo na del bolnikov, ki so jih prejeli.

* En bolnik je prejel verapamil, vsi ostali bolniki amlodipin.

Bolniki z AF so imeli v visokih deležih predpisane peroralne antikoagulate in ABAR, medtem ko je digoksin in antagonist Ca²⁺ kanalčkov ob odpustu prejela le slaba tretjina teh bolnikov. Vendar pa so digoksin ob sprejemu in ob odpustu prejeli

izključno bolniki s pridružno AF, in sicer največ bolnikov iz podskupine brez UZ, bolniki s sistoličnim in diastoličnim SP pa so ga imeli predpisanega v manjši meri, a enako pogosto. Podobno je bilo tudi s **peroralnimi antikoagulantmi, saj ga je ob sprejemu imelo predpisanega le 7 bolnikov brez AF, ob odpustu pa le 5**. Med posameznimi podskupinami so bili ti enakomerno predpisani (približno 37% v vsaki podskupini), le ob odpustu ga je imelo več bolnikov s sistoličnim SP (skoraj polovica). Tudi **pri bolnikih s predpisanimi ABAR je bilo število bolnikov z AF veliko**, saj so ti predstavljali 60% vseh bolnikov, ki jih prejeli.

Z **antagonisti Ca^{2+} kanalčkov** je bilo drugače, saj je izmed bolnikov, ki so jih prejeli, imelo AF ob sprejemu 54%, ob odpustu pa 51% vseh bolnikov. Ta skupina zdravil **je bila najbolj pogosto predpisana pri bolnikih z diastoličnim SP z ali brez AF** (57% vseh, ki so jih prejeli), hkrati pa je bil med temi bolniki tudi največji delež tistih, ki so prejeli **verapamil**. Pri tej skupini zdravil smo ugotovili tudi statistično značilno razliko med predpisom ob sprejemu in ob odpustu ($p = 0,043$), saj je pri celotni skupini bolnikov prišlo do pomembnega števila **ukinitev te skupine zdravil**. Vseeno pa jih je ob odpustu prejelo še nekaj bolnikov s sistoličnim SP, večina teh pa je imela tudi AF (9 od 14-ih bolnikov), pri tem pa so 3 bolniki iz te podskupine prejeli verapamil. Odkrili smo, da je bilo tudi **nekaj takih, ki so sočasno prejeli dva antagonista Ca^{2+} kanalčkov** – verapamil in amlodipin, in sicer ob sprejemu en bolnik z diastoličnim SP, ob odpustu pa en bolnik z diastoličnim in en s sistoličnim SP. Bilo pa je tudi **nekaj bolnikov, ki so sočasno prejeli antagonist Ca^{2+} kanalčkov in ABAR**, eden izmed njih je ob sprejemu prejel kombinacijo verapamila in ABAR, ob odpustu pa takih bolnikov ni bilo.

Od ostalih skupin zdravil, ki so bodisi omenjena v smernicah kot druga zdravila za zdravljenje SP ali kot zdravila, ki se ne priporočajo, nas je zanimal še predpis tiazidnih diuretikov in ivabradina. Poleg tega pa smo pogledali še, koliko bolnikov je prejelo druga pogosto predpisana zdravila: antiagregacijsko učinkovino, antiaritmik (le amiodaron), anorganski nitrat, inhibitor HMG-CoA-reduktaze (statin) in peroralni antidiabetik ter inzulin (preglednica XIX).

Preglednica XIX: Ostala zdravila, ki so jih bolniki prejeli ob sprejemu in ob odpustu.

Zdravilo	Vsi bolniki (N=198)	
	Sprejem	Odpust
Tiazidni diuretik	34 (17%)	21 (11%)
Ivabradin	6 (3,0%)	7 (3,5%)
Antiagregacijska učinkovina	83 (42%)	83 (42%)
Antiaritmik (amiodaron)	4 (2,0%)	3 (1,5%)
Nitrat	7 (3,5%)	12 (6,1%)
Statin	87 (44%)	87 (44%)
Peroralni antidiabetik	21 (11%)	20 (10%)
Inzulin	24 (12%)	28 (14%)

Od teh zdravil so bili **najpogosteje predpisani antiagregacijske učinkovine in statini** (pri več kot 40% vseh bolnikov). Sledili so peroralni antidiabetiki in inzulin ter tiazidni diuretiki. **Od bolnikov s postavljeno diagnozo diabetesa (31%) sta približno dve tretjini imeli zanj predpisan inzulin ali peroralni antidiabetik ali oba**, ostalim pa je bila svetovana diabetična dieta. Tiazidni diuretik je imelo ob odpustu 11% bolnikov, od tega pa so imeli nekateri sočasno predpisan tudi diuretik Henlejeve zanke (7,6% vseh bolnikov ob odpustu). Še manj bolnikov je prejelo ivabradin, nekaj izmed njih je imelo sočasno predpisan tudi ABAR (2,5% vseh bolnikov ob odpustu). Nitrate je ob odpustu prejelo le nekaj bolnikov (12 bolnikov), antiaritmik amiodaron pa še manj (3 bolniki).

Na koncu smo pogledali še, koliko **bolnikov s KOPB je imelo ob odpustu predpisan ABAR**, in ugotovili, da je bilo **od 27% bolnikov s to boleznijo takih več kot polovica (55%)**.

5 RAZPRAVA

V okviru prospektivne opazovalne raziskave smo pri 198-ih bolnikih s SP, sprejetih v Kliniko Golnik zaradi katerega koli vzroka, ugotavljali, **kako bolnišnična obravnava vpliva na uvedbo (ukinitev) zdravil za zdravljenje SP in na odmerke teh zdravil**. Hkrati smo ugotavljali značilnosti teh bolnikov glede starosti, spola, pridruženih bolezni in glede na posamezne podskupine (sistolično in diastolično SP ter bolniki brez UZ) ter prisotnost izvidov nekaterih ključnih preiskav in vrednosti nekaterih izmerjenih parametrov. Ovrednotili smo predpis treh (štirih) glavnih skupin zdravil za zdravljenje SP in njihove odmerke – za vsako zdravilo posebej in skupno s pomočjo indeksov skladnosti s smernicami ISS-1, ISS-2 in ISS-3 ter njihovimi modificiranimi oblikami, ki so upoštevale tudi doseganje vsaj 50% ciljnih odmerkov. Ugotavljali smo tudi, katera učinkovina iz posamezne skupine je bila najpogosteje predpisana. Pogledali pa smo še celokupno število zdravil, ki so jih bolniki prejeli, in predpis ostalih zdravil za zdravljenje SP, predpis zdravil pri bolnikih s pridruženo AF ter predpis nekaterih drugih zdravil.

5.1 ZNAČILNOSTI BOLNIKOV

Bolniki s SP, ki smo jih vključili v raziskavo, so predstavljali **15% vseh sprejetih bolnikov**, kar sovpada z izsledki epidemioloških raziskav, da je po 70. letu starosti pogostost SP višja od 10% (2). Vsi so izpolnjevali vsaj en vključitveni kriterij, **največ pa jih je izpolnjevalo tri hkrati (45%)**, in sicer najpogosteje kot kombinacijo postavljene diagnoze SP z izvidom UZ srca ter prisotnimi simptomi in znaki s povišano vrednostjo NT-proBNP (37%). Glede na intenziteto simptomov in znakov SP je bilo po NYHA klasifikaciji **največ bolnikov v funkcijskih razredih III in IV (skupno 84%)**.

Naša populacija bolnikov je tudi bila nekoliko starejša od populacij v drugih vseevropskih in edini podobni slovenski raziskavi, kjer so bili bolniki v povprečju stari $68-72 \pm 10-12$ let (7, 11, 13–17). To lahko pripišemo **drugračnemu razmerju moških in žensk**, saj je bilo v naši populaciji **manj moških** kot v drugih raziskavah (51,5%), ti pa so običajno **mlajši** od žensk (7, 11, 13–17). Poleg tega je bil pri naši raziskavi za razliko od ostalih delež bolnikov z diastoličnim SP **veliko večji (49%)**, kar prav tako prispeva k višji celokupni starosti, saj so ti bolniki značilno **starejši** od tistih s sistoličnim SP (7, 12, 16, 17). Vzrok za to je ravno v razmerju moških in žensk, saj imajo diastolično SP pogosteje **ženske** (2, 7). Povprečna starost bolnikov v naši raziskavi je bila tako 77 ± 8 let, od tega so bile

ženske značilno **starejše od moških**, bolniki z diastoličnim SP pa značilno **starejši od bolnikov s sistoličnim SP**.

Na visoko celokupno starost je zelo verjetno vplival še osnovni vključitveni kriterij, t.j. sprejem v bolnišnico zaradi katerega koli vzroka, saj je bolnikov s prvim pojavom poslabšanja SP malo. Prav tako pri nobenem bolniku ni šlo za akutno SP (npr. po AMI), ampak kvečjemu za akutno poslabšanje kroničnega SP, torej za prvo ali ponovno bolnišnično obravnavo zaradi SP, kar je bil tudi najpogostejši vzrok sprejema (58%). Drugi vzroki sprejema so bili še okužbe, akutno poslabšanje KOPB, tumorji, diagnostika, sindrom obstruktivne apneje idr. Čas bivanja v bolnišnici je tako v povprečju znašal **11 ± 7 dni oz. za 95% bolnikov 10 ± 5 dni**, kar je enako kot v raziskavi mednarodnih razlik pri bolnikih s SP, ki je vključevala bolnike po enakih kriterijih, in podobno edini slovenski raziskavi, ki so jo v treh slovenskih bolnišnicah izvedli v letih 2000 in 2001 (17, 31).

Bolniki s SP imajo veliko pridruženih bolezni in (prebolelih) stanj, ki lahko privedejo do poslabšanja SP, ne glede na to, ali so vzrok zanj ali ne, zato sta njihova prisotnost in zdravljenje pomembna. **Bolniki s sistoličnim SP imajo povečini SP ishemične etiologije**, kar pomeni, da sta najpogostejša vzroka preboleli (A)MI in/ali ishemična bolezen srca oz. koronarna arterijska bolezen. To se je tudi pokazalo, saj sta bili ti dve stanji v podskupini s sistoličnim SP statistično značilno bolj pogosti ($p = 0,009$ in $p = 0,045$) kot v drugih podskupinah. Po drugi strani pa v primerjavi s podatki iz metaanalize MAGGIC **razlika med podskupinama s sistoličnim in diastoličnim tipom ni bila statistično značilna v prisotnosti AH**, saj jo je imelo kar 78% bolnikov s sistoličnim in 83% bolnikov z diastoličnim SP (7). Prav tako **razlika ni bila značilna v prisotnosti AF** ($p = 0,910$), **čeprav smo pričakovali, da bosta ti dve stanji bolj pogosti pri bolnikih z diastoličnim SP**. Statistično značilno razliko med podskupinama smo zaznali še v prisotnosti okvare zaklopk, saj je bila ta pogostejša pri bolnikih s sistoličnim SP (49% proti 31%). Razlike v prisotnosti diabetesa med podskupinami ni bilo, kar pa smo glede na izsledke metaanalize tudi pričakovali ($p = 0,780$) (7). **Glede na celotno skupino bolnikov sta bili AH in AF najpogostejši** (AH je imelo 81%, AF pa 56%), kar so opazili tudi v drugih vseevropskih raziskavah po letu 2000, čeprav sta bila deleža v naši raziskavi višja od deležev v teh raziskavah (7, 14–16). Sledili so ishemična bolezen srca oz. koronarna arterijska bolezen, okvara srčne zaklopke, diabetes in KOPB, ki so bili prisotni pri tretjini bolnikov, prebolel AMI in kronično ledvično bolezen je imela četrtnina bolnikov, aortno stenoza pa le 11%. Pojavnost teh bolezni in stanj je bila podobna izsledkom drugih raziskav (2, 5, 7, 14–16).

Pomembni parametri, ki so jih imeli izmerjene skoraj vsi bolniki, so še indeks telesne mase, krvni tlak in srčna frekvenca. Njihove povprečne vrednosti so bile med podskupinami primerljive, vendar pa je bil **skupno indeks telesne mase visok** (31 kg/m^2), **povišana je bila tudi vrednost sistoličnega krvnega tlaka** (142 mm Hg , z izjemo dveh hipotenzivnih bolnikov) in **visoka je bila srčna frekvenca** (89 utripov na minuto). Povišana povprečna vrednost sistoličnega krvnega tlaka je posledica tega, da je bil visok delež bolnikov z AH, visok indeks telesne mase pa je povezan z visokim deležem bolnikov z diastoličnim SP, ki so pogosteje prekomerno prehranjeni kot bolniki s sistoličnim SP, čeprav vrednost pri tej podskupini bolnikov ni bila veliko nižja (30 kg/m^2) (2). Ob odpustu je imelo zabeleženo vrednost indeksa telesne mase 31% bolnikov, a se ta ni spremenila, kljub temu da bolniki s SP v bolnišnici navadno izgubijo nekaj kilogramov zaradi uvajanja diuretične terapije, ki zmanjša obseg edemov. Pri 55% bolnikov pa je bila ob odpustu znana tudi srčna frekvenca, ki pa je bila v povprečju nekoliko nižja kot ob sprejemu (81 utripov na minuto), a še vedno visoka.

5.2 IZVIDI PREISKAV

Bolnikov brez UZ, ki jih zaradi odsotnosti podatka o ID nismo mogli uvrstiti v katero izmed ostalih podskupin, je bilo **22%**. To je veliko manj v primerjavi s starejšo slovensko raziskavo, kjer je bilo takih bolnikov kar 57% (17). Delež bolnikov, ki so imeli izvid UZ srca, je primerljiv z izsledki zadnjih evropskih raziskav in je visok (78%), kar je ustrezno in skladno s priporočili smernic, saj je to preiskava prvega izbora pri sumu na SP (2, 15, 16). To pomeni, da je bil **pri teh bolnikih opredeljen tip disfunkcije prekata** (in ugotovljena etiologija sindroma), kar pa je ključnega pomena za izbiro zdravil, saj aktualne smernice navajajo podrobnejša priporočila le za zdravljenje sistoličnega SP (2). Tekom opazovane bolnišnične obravnave je bila ta preiskava opravljena pri 37% bolnikov, saj so jo nekateri opravili pred datumom sprejema, npr. v okviru pregleda v ambulantni.

Alternativna pot postavljanja diagnoze, ugotavljanja poslabšanja SP ali podlaga za odločitev, ali je ultrazvočna preiskava dodatno potrebna ali ne, je merjenje serumskih koncentracij NT-proBNP, ki so bile izmerjene pogosteje, kot je bil izveden UZ srca, in sicer pri 83% bolnikov. Izmed vseh so bile pri 81% vrednosti povišane čez mejo za postopno poslabšanje simptomov in znakov SP (125 ng/L) in pri kar 51% povišane čez 2000 ng/L , kar potrjuje, da je ne glede na vzrok sprejema, **pri teh bolnikih šlo tudi za**

slabšanje stanja SP. Slednje potrjuje tudi visoko število bolnikov v funkcijskih razredih III in IV po klasifikaciji NYHA.

Od izmerjenih vrednosti v okviru preiskav krvnega seruma večjih odstopanj od normalnih vrednosti ni bilo, le ledvična funkcija je bilo nekoliko zmanjšana (povprečna vrednost oGF je bila 58 mL/min/1,73m²), vendar pa taka vrednost ni presenetljiva, saj gre za starejše bolnike. **Posebna previdnost pri uvajanju in titriranju zdravil za SP** iz vseh treh (štirih) priporočenih skupin pa je glede na navodila smernic potrebna **pri močno zmanjšani ledvični funkciji, hiperkaliemiji in hipotenziji** (2). Bolnikov s katerim izmed teh stanj je bilo ob sprejemu 23%, večina pa jih je prejela dve ali eno zdravilo za SP v nizkih odmerkih ali pa so bili brez teh zdravil, kar je vplivalo na celokupen rezultat. Bilo je tudi 37% bolnikov, ki so imeli vrednost hemoglobina znižano pod mejo za anemijo, kar je pri teh bolnikih dodatno prispevalo k poslabšanju SP.

5.3 ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI

Število zdravil na posameznega bolnika se je med sprejemom in odpustom nekoliko razlikovalo, saj so imeli bolniki ob odpustu več zdravil in razlika je bila statistično značilna ($p = 0,034$), čeprav je bila **mediana vrednost v obeh primerih enaka, t.j. 8 zdravil**. Število zdravil za srce in žilje pa se med sprejemom in odpustom ni pomembno razlikovalo in **mediana vrednost je bila v obeh primerih 5 zdravil**. Kljub temu, da je 3,5% bolnikov prišlo v bolnišnico brez zdravil, so imeli **ob odpustu vsi bolniki predpisano vsaj eno zdravilo, od tega vsi vsaj eno zdravilo za srce in žilje**. To pomeni, da je tekom bolnišnične obravnave prišlo do uvedbe vsaj enega zdravila. **Podatek, da je 25% bolnikov prejelo skupno več kot 10 zdravil**, od tega več kot 6 zdravil za srce in žilje, ni presenetljiv in le potrjuje, da je pri bolnikih s SP število zdravil veliko, saj so ti starejši in imajo poleg SP tudi veliko pridruženih bolezni (2, 16).

5.3.1 ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI ZA SP

Izmed treh (štirih) po smernicah priporočenih skupin zdravil, so imeli bolniki vseh treh podskupin **ob sprejemu najpogosteje predpisan ACEI oz. AAR**, sledili pa so diuretiki Henlejeve zanke in nato ABAR, ki so bili skupno predpisani v 78%, 72% in 58%. AMR so bili predpisani v manjši meri (20%), še manj bolnikov pa je prejelo digoksin (13%). Ob odpustu je bila slika drugačna, saj so imeli bolniki vseh treh podskupin **najpogosteje predpisan diuretik Henlejeve zanke** (82%), šele nato pa so sledili ACEI oz. AAR in

ABAR z 72% in 65%. AMR in digoksin sta bila še vedno najmanj pogosta, in sicer v 23% in 16%.

Statistično značilne razlike v predpisu posamezne skupine zdravil smo pri celotni skupini bolnikov uspeli odkriti **le v dveh primerih: za diuretike Henlejeve zanke in za ABAR** ($p = 0,003$ in $p = 0,016$). Dobili pa **smo še en mejno signifikanten rezultat, in sicer za ACEI oz. AAR** ($p = 0,065$). To pomeni, da je bolnišnična obravnava značilno vplivala na predpis teh skupin zdravil, **njen vpliv pa je bil največji pri uvedbi diuretikov Henlejeve zanke**. Pri posameznih podskupinah smo statistično značilno razliko uspeli pokazati le za uvedbo diuretikov Henlejeve zanke pri bolnikih s sistoličnim SP, pri isti podskupini pa smo dobili še mejno signifikanten rezultat za uvedbo ABAR ($p = 0,065$). Pri vseh ostalih skupinah zdravil in podskupinah bolnikov je bila razlika med sprejemom in odpustom statistično neznačilna.

Našo domnevo o uvedbi treh priporočenih zdravil za zdravljenje SP smo tako potrdili le za uvedbo ABAR glede na celotno skupino bolnikov in mejno značilno uvedbo ABAR pri podskupini bolnikov s sistoličnim SP, medtem ko je bila za ACEI/AAR **mejno signifikantna razlika med predpisom zdravila ob sprejemu in ob odpustu pri vseh bolnikih povezana z ukinitvijo teh zdravil**. Poleg tega pa smo uspeli pokazati, da je **bolnišnična obravnava najbolj vplivala na uvedbo diuretikov Henlejeve zanke**. Kljub temu, da ti hitro in učinkovito omilijo simptome in znake SP, **na dva ključna izida pri zdravljenju SP ne vplivajo, saj dodatno aktivirajo že tako kronično aktiviran RAAS**. Po drugi strani pa ugotovitev, da je pri ACEI/AAR tekom bolnišnične obravnave prišlo do dvakrat več ukinitvev kot uvedb, skupaj z uvajanjem diuretikov kaže na **neustrezno udejanjanje priporočil smernic v klinični praksi**, saj za razliko od diuretikov zanke ACEI/AAR RAAS sistem upočasnjujejo, s tem pa **preprečujejo škodljivo preoblikovanje levega prekata in izboljšajo prognozo in kvaliteto življenja bolnikov s SP** (2).

V primerjavi z najnovejšo raziskavo Združenja za SP so bolniki ob odpustu po pogostosti predpisa zdravila sicer prejeli v enakem vrstnem redu kot v naši raziskavi, vendar pa so hkrati pokazali, da je bolnišnična obravnava značilno vplivala na **uvedbo vseh petih skupin zdravil**, kar bolj sovпада s priporočili smernic, kot izsledki naše raziskave. Poleg tega je imelo v našem primeru ob odpustu skupno **manj bolnikov predpisan AMR** (23% proti 55%) **in digoksin** (16% proti 26%) (16). V edini drugi podobni slovenski raziskavi, ki je bila del vseevropske Euro Heart Failure Survey I (v letih 2000-2001), so bili deleži

bolnikov, ki so prejeli ACEI/AAR, AMR in diuretike Henlejeve zanke, podobni našim. Delež bolnikov s predpisanim ABAR pa je bil v takratni raziskavi 37%, kar je bilo podobno rezultatom, ki so jih sočasno odkrili na evropski ravni, medtem ko je v **naši raziskavi delež bolnikov, ki so prejeli ABAR, veliko višji (65%) in bolj podoben rezultatu, ki so ga na območju Evrope in Sredozemlja ugotovili v najnovejši raziskavi Združenja za SP med letoma 2011 in 2013 (72%)** (12, 16, 17). To pomeni, da se je v zadnjih dvanajstih letih priporočilo smernic o uporabi ABAR v klinični praksi postopoma pričelo upoštevati, kar so opazili tudi v drugih raziskavah v tem obdobju (12, 14–16). Danes se torej v Evropi bolnikom s SP ABAR predpisujejo v višji meri kot prej, podobno pa je mogoče sklepati tudi za Slovenijo. Po drugi strani pa je bil digoksin v našem primeru predpisan manj pogosto kot v različnih raziskavah iz let 2000–2001 in tudi manj pogosto kot v zadnji raziskavi Združenja za SP, kjer so vključevali le bolnišnično obravnavane bolnike z akutnim SP (12, 16, 17). Iz teh podatkov je razvidno, da je **danes digoksin zdravilo drugega izbora pri bolnikih s kroničnim SP**, kar pa navajajo tudi aktualne smernice, ki dopuščajo zdravljenje z njim (še zlasti kadar ima bolnik pridruženo AF) in poudarjajo, da dokazano olajša simptome in znake ter zmanjša število bolnišničnih obravnav, nima pa pomembnejšega vpliva na zmanjšanje umrljivosti (2).

Bolniki s SP so tako glede pogostosti predpisa posameznih zdravil danes zdravljeni bolj v skladu s smernicami kot včasih, saj so se **priporočeni farmakoterapevtski pristopi sčasoma uveljavili v klinični praksi** in tako se **ACEI/AAR in ABAR kot zdravila prvega izbora predpisujejo visokemu deležu bolnikov** (13–16). **AMR so sicer še zmeraj predpisani v nizkem deležu**, a gre za zdravila, ki poleg osnovnih dveh dodatno zmanjšujejo tveganje za umrljivost in število bolnišničnih obravnav in jih šele aktualne smernice priporočajo tudi že za bolnike v funkcijskem razredu II po klasifikaciji NYHA. **Digoksin pa je uporabno zdravilo le pri določenih bolnikih**, in sicer tistih s simptomatskim SP in AF ter pri bolnikih s hujšim sistoličnim SP v sinusnem ritmu (2). V vseh raziskavah, ki so raziskovale bolnišnično zdravljenje bolnikov s kroničnim SP, pa so **najpogosteje predpisana zdravila diuretiki Henlejeve zanke** in jih ob odpustu prejema približno 80–90% bolnikov, kar smo ugotovili tudi mi (7, 12, 14–17, 31).

5.3.2 INDEKSI ZDRAVIL ZA SP

Analiza indeksov zdravil ISS-3, modificiran ISS-3 in ISS-5 ni pokazala nobene statistično značilne razlike med sprejemom in odpustom – ne pri posameznih podskupinah in niti pri

celotni skupini bolnikov. Razlike so bile premajhne in število bolnikov, ki so posamezne indekse sploh izpolnjevali, je bilo majhno že ob sprejemu, ob odpustu pa je tako ISS-3 izpolnilo le 14% bolnikov, le 7,1% pa tudi modificiran ISS-3. **To pomeni, da je bilo izmed 198-ih izbranih bolnikov le 28 takih, ki so imeli ob odpustu predpisana vsa tri priporočena zdravila, od tega pa jih je le 13 dosegalo tudi vsaj 50% ciljnega odmerka pri vseh treh zdravilih.**

V primerjavi s starejšo slovensko raziskavo je bilo v naši ob odpustu veliko **manj bolnikov brez zdravil za SP** (5% proti 25%), hkrati pa je bilo **največ bolnikov z dvema zdraviloma (42%)** in ne z enim, kot so ugotovili takrat, kjer je bilo takih kar polovica. **Več je bilo tudi bolnikov z vsemi tremi zdravili**, a sta bila odstotka v obeh primerih nizka (14% in 3%) (17). To nakazuje na to, **da je pogostejše predpisovanje ABAR prispevalo k večjemu številu bolnikov z dvema zdraviloma, saj je bila kombinacija ACEI/AAR in ABAR tudi najbolj pogosta**, bolniki z enim zdravilom za SP so namreč tako ob sprejemu kot ob odpustu v največji meri prejeli ACEI/AAR. **Predpis treh zdravil se je sicer zvišal, a je bil še vedno nizek.**

Eden izmed razlogov za nizko število bolnikov z vsemi tremi priporočenimi zdravili zagotovo leži **v nizkem predpisu AMR, saj jih je ob odpustu prejelo le 23%**, tekom bolnišnične obravnave pa ni prišlo do pomembne uvedbe te skupine zdravil. Kot poročajo tudi v zadnji raziskavi iz let 2011 in 2013, kjer so ugotavljali skladnost s smernicami pri 12 440 bolnikih, je **razlog za nizek predpis AMR najbrž ta**, da so se v predhodnih smernicah priporočila za njihovo uvedbo nanašala **le na najbolj prizadete bolnike v funkcijskih razredih klasifikacije NYHA III in IV** (16). Vendar pa aktualne smernice vseeno priporočajo njihovo uvedbo tudi pri bolnikih v funkcijskem razredu II, v kolikor simptomi in znaki vztrajajo kljub prejetemu ACEI/AAR in ABAR (1).

Prav tako je na število bolnikov, ki so imeli vsa tri zdravila ob odpustu, **zelo verjetno vplivalo tudi** – sicer mejno statistično značilno – **ukinjanje ACEI/AAR tekom bolnišnične obravnave**. Razlogi za ukinjanje ACEI/AAR pa so lahko znižane vrednosti krvnega tlaka (hipotenzija), hiperkaliemija in poslabšana ledvična funkcija, saj **je dobra petina bolnikov ob sprejemu imela prisotno vsaj eno izmed teh stanj**, pri katerem je uvajanje in titriranje vseh treh priporočenih zdravil za SP omejeno in tako skoraj nobeden od teh bolnikov ni prejel vseh zdravil (2). Kot dodaten razlog za ukinitve ali za zdravnikovo odločitev, da nekega zdravila za zdravljenje SP ne uvede, je zagotovo še **slabo prenašanje oz. pojav neželenih učinkov zdravil.**

5.3.3 SPREMEMBA TERAPIJE IN UTEMELJITVE SPREMEMB

Zaradi vseh možnih razlogov smo pri bolnikih, ki jim je tekom bivanja v bolnišnici zdravnik **zdravilo za SP ukinil ali pa zmanjšal odmerek zdravila (27%)**, tudi preverili, ali je bila v odpustnici za to podana utemeljitev ali ne, in ugotovili, da je bil **komentar o ukinitvi naveden le pri slabi polovici teh bolnikov**. Kot utemeljitev pa so bili večinoma navedeni ravno **neželeni učinki zdravil** (kot npr. hipotenzija) **ali prisotnost obolenja, pri katerem je uporaba določenega zdravila omejena** (npr. ABAR pri astmi). Morebitnih drugih razlogov za ukinitve iz odpustnic nismo odkrili, hkrati pa naši rezultati ne zajemajo razlogov, zakaj zdravnik nekega zdravila ni uvedel.

V zadnji raziskavi o skladnosti zdravljenja bolnikov s SP s smernicami Združenja za SP so ugotovili, da so bila priporočena zdravila sicer pogosto predpisana (z izjemo AMR) in da je, kadar zdravilo ni bilo predpisano, za to obstajal eden izmed omenjenih razlogov. Vendar pa je ciljni odmerek v celoti (100%) dosegala le slaba tretjina bolnikov, ki so prejeli ACEI/AAR in AMR, pri ABAR pa je imela dosežen ciljni odmerek komaj manj kot petina bolnikov (16). **V naši raziskavi je bilo bolnikov, ki so ob odpustu dosegli 100% ciljnega odmerka pri ACEI/AAR 36%, pri ABAR 15% in pri AMR kar 88% tistih, ki so posamezna zdravila prejeli.** Prvi dve skupini sta blizu rezultatom raziskave Združenja za SP, veliko odstopanje pri AMR pa je posledica tega, da smo v naši raziskavi za ciljni odmerek vzeli spodnjo mejo intervala odmerka spironolaktona, ki ga navajajo smernice, v omenjeni raziskavi pa je bila upoštevana zgornja meja (16).

5.3.4 DOSEGANJE CILJNIH ODMERKOV

Poleg doseganja ciljnega odmerka v celoti, **smo preverili tudi doseganje vsaj 50% tega, saj so bili nekateri bolniki še v postopku titracije, in ugotovili, da je bilo ob odpustu za posamezne skupine zdravil takih bolnikov 72% pri ACEI/AAR, 51% pri ABAR, pri AMR pa skoraj vsi (96%).** Povprečni odmerki za posamezno skupino zdravil ob odpustu so bili višji od 50% ciljnega odmerka **pri ACEI** (60%, kar predstavlja 12 mg enalapriljevega maleata), **AAR** (70%, kar predstavlja 70 mg kalijevega losartanata) in **AMR** (113%, kar predstavlja 28 mg spironolaktona). **Pri ABAR pa so bolniki v povprečju dosegli 45% ciljnega odmerka** (kar predstavlja 4,5 mg bisoprololjevega fumarata), kar je zelo verjetno posledica uvajanja teh tekom bolnišnične obravnave.

Skupno torej rezultati drugih novejših in naše raziskave kažejo, da **tudi če je zdravilo za SP predpisano, v povprečju odmerek ne dosega priporočenega dnevnega odmerka, ki**

ga priporočajo smernice (15, 16). Veliko težavo in enega izmed vzrokov za to zagotovo predstavljajo **pridružene bolezni**, ki velikokrat onemogočajo že samo uvedbo zdravila katere izmed treh priporočenih skupin, še večkrat pa titriranje odmerka, še zlasti, če imajo zdravila za zdravljenje pridruženih bolezni in SP podobne učinke (npr. da znižujejo krvni tlak). Uvajanje in titracijo onemogoča tudi **hujše poslabšanje SP samega**, kar je povezano še zlasti z ABAR. V zadnji podobni evropski raziskavi ugotavljajo, da poleg velikega števila zdravil, ki jih bolniki s SP prejema zaradi pridruženih bolezni in poleg neželenih učinkov zdravil za zdravljenje SP, **k (pre)nizkemu odmerjanju občasno prispeva tudi neizkušnost zdravnikov**. Pri pregledu navedenih razlogov za nizke odmerke pa so ugotovili, da **gre največkrat za to, da bolniki bodisi ne prenašajo višjih odmerkov ali pa so tekom bolnišnične obravnave še v postopku titracije** (16).

Tudi v naši raziskavi smo v odpustnici občasno zasledili navodilo za osebne zdravnika, naj ta po potrebi prilagaja odmerke posameznih zdravil ob hkratni kontroli krvnega tlaka, srčne frekvence in krvne slike (vrednosti elektrolitov, kreatinina idr.) ali navodilo za bolnika, naj ta kasneje pride na pregled v ambulantno za bolnike s SP (17% bolnikov), kar omogoča titracijo odmerkov in spremljanje bolnika po končani bolnišnični obravnavi.

V zadnji evropski raziskavi ob ugotovitvi, da so odmerki (še zmeraj) prenizki, podajajo tudi pomislek, da obstaja možnost, da odmerki, ki izhajajo iz randomiziranih kontroliranih študij, v klinični praksi niso vedno primerni, saj večina starejših in novejših raziskav kaže, da ciljni odmerki niso doseženi in je morda to odraz potreb bolnikov oz. sposobnosti prenašanja posameznih zdravil (16).

5.3.5 POGOSTOST PREDPISOVANJA POSAMEZNIH UČINKOVIN

Pri pogostosti predpisovanja posameznih učinkovin se **naši rezultati razlikujejo od ugotovitev starejše slovenske raziskave**, saj sta bila takrat od ACEI najpogosteje predpisana enalapril in ramipril (v 68% in 21%), od ABAR karvedilol in metoprolol (oba v 42%), od AMR pa je bil na voljo samo spironolakton (17). Po drugi strani pa smo ugotovili, da se **naši rezultati glede predpisa ACEI in AAR razlikujejo tudi od izsledkov zadnje raziskave Združenja za SP**, kjer so predpis posameznih učinkovin raziskovali pri ambulantno zdravljenih bolnikih. V njihovem primeru so bili najpogosteje predpisani ACEI ramipril (44%), enalapril (28%) in šele nato perindopril (15%), AAR pa so bili približno enakomerno razporejeni med valsartanom (30%), kandesartanom (28%) in losartanom (27%). **Pri pogostosti predpisa učinkovin iz skupin ABAR in AMR večjih**

razlik ni bilo, saj so se ravno tako najpogosteje predpisovali bisoprolol (41%) in karvedilol (41%) ter spironolakton (68%) (16).

Razlog za pogostejše predpisovanje perindoprila in ramiprila najbrž leži v rezultatih novejših raziskav, kjer ugotavljajo, da imata ta dva ACEI **širši spekter učinkov in sta bolj učinkovita pri zdravljenju različnih bolezni** (25, 35). Za **perindopril** pa je raziskava PEP-CHF pokazala tudi, da **zmanjšuje tveganje za ponovno bolnišnično obravnavo in morda tudi umrljivost pri bolnikih s SP**, in kar je še pomembneje, da dosega take izide **pri bolnikih z diastoličnim SP, kjer je z dokazi podprtih možnosti zdravljenja z zdravili malo** (26). V naši raziskavi pa je bilo največ ravno bolnikov z diastoličnim SP. Po drugi strani je razlog za pogostejše predpisovanje losartana najbrž v dejstvu, da je študij, ki so primerjale učinkovitost AAR z učinkovitostjo ACEI, in študij, ki so primerjale učinkovitost različnih odmerkov posameznega AAR, **največ ravno za to učinkovino** (1).

Končno lahko slabšo skladnost s smernicami za tri glavne skupine zdravil vseeno pripišemo tudi **pomanjkanju z dokazi podprtega zdravljenja z zdravili pri bolnikih z diastoličnim SP**, ki jih je bilo v naši raziskavi veliko, in morda tudi temu, da pri nerazjasnjeni etiologiji SP (kadar ni izvida UZ srca) zdravnik najbrž sledi priporočilom smernic še manj pogosto. Nazadnje je lahko na rezultate vplival še osnovni vključitveni kriterij – t.j. sprejem zaradi katerega koli vzroka, saj so se morda v primeru, ko vzrok ni bilo poslabšanje SP, zdravniki osredotočali na aktualno težavo in je pri tem zdravljenje SP pristalo na stranskem tiru.

5.3.6 ZDRAVLJENJE Z OSTALIMI ZDRAVILI

Bolnikov, ki so izpolnili ISS-5, je bilo ob odpustu le pet (2,5%), vendar to ni presenetljivo glede na nizko število bolnikov, ki so ob odpustu sploh imeli vsa tri osnovna zdravila (14%), in glede na nizko število bolnikov z digoksinom (16%). Poleg tega smo ugotovili, da so **vsi bolniki, ki so prejeli digoksin, imeli tudi AF**, iz česar sklepamo, da so imeli digoksin predpisan bolj zaradi pridružene bolezni in ne toliko zaradi SP. **Pri zdravljenju teh dveh stanj se prepletajo tudi antagonisti Ca^{2+} kanalčkov in ABAR**, zato smo ugotavljali, koliko bolnikov z AF in koliko vseh bolnikov je imelo ob odpustu predpisani ti dve skupini zdravil. Prvi so bili predpisani 27% bolnikov z AF, ti pa so predstavljali 51% vseh bolnikov, ki so jih prejeli. ABAR je prejelo 70% bolnikov z AF, ti pa so predstavljali kar 60% vseh bolnikov, ki so jih prejeli. V zdravljenju AF se uporabljajo še **peroralni antikoagulant**, ki jih smernice pri zdravljenju SP odsvetujejo, v kolikor

bolnik AF nima, kar je razvidno tudi iz rezultata, da so bili predpisani visokemu deležu bolnikov z AF (71%), ti pa so predstavljali celo 85% vseh bolnikov, ki so jih imeli predpisane (2).

Antagonisti Ca^{2+} kanalčkov so priporočeni še zlasti pri bolnikih z diastoličnim SP, čeprav se lahko uporabljajo tudi pri bolnikih s sistoličnim SP (z izjemo verapamila) (2). V naši raziskavi jih je ob odpustu prejelo 38% bolnikov z diastoličnim in 24% bolnikov s sistoličnim SP, **tekem bolnišnične obravnave pa je prišlo do pomembnega ukinjanja te skupine zdravil** ($p = 0,043$). Pogosteje je bil predpisan antagonist dihidropiridinskega tipa (amlodipin), še zlasti pri bolnikih s sistoličnim SP, pri katerih je glede na priporočila smernic verapamil strogo odsvetovan (2). Slednjega so prejeli le redki (6,6%), **v glavnem bolniki z diastoličnim SP, kar je skladno s priporočili smernic**, vseeno pa so ga ob odpustu prejeli tudi trije bolniki s sistoličnim SP, izmed katerih je eden prejel dva antagonista Ca^{2+} kanalčkov (amlodipin in verapamil). Kombinacijo antagonistov Ca^{2+} kanalčkov in ABAR je ob odpustu prejelo 15% bolnikov, vendar pa je v vseh primerih šlo za kombinacijo z amlodipinom, saj je pri edinem bolniku, ki je ob sprejemu prejel smrtno nevarno kombinacijo z verapamilom, prišlo do ukinitve te kombinacije.

Od ostalih zdravil smo pogledali še predpis tistih, ki se dodatno uporabljajo pri zdravljenju SP, pri čemer smo ugotovili, da je tiazidne diuretike ob odpustu prejelo 11% bolnikov, nekateri tudi hkrati z diuretikom Henlejeve zanke, in da je le nekaj bolnikov prejelo alternativo ABAR ivabradin, nekateri pa so imeli celo oba. Ostala zdravila, katerih predpis smo pogledali še dodatno, se uporabljajo pri zdravljenju pridruženih bolezni, ki pa so nemalokrat celo vzrok za SP, zato je njihovo zdravljenje ravno tako pomembno. Od teh zdravil so bili **najpogosteje predpisani antiagregacijske učinkovine in statini** (pri več kot 40% vseh bolnikov). Smernice sicer za statine navajajo, da ne vplivajo na izboljšanje dveh glavnih izidov pri bolnikih s SP, a jih tudi ne odsvetujejo, glede antiagregacijske zaščite pa smernice ne navajajo podatka, ali ta terapija kakorkoli vpliva na potek SP (2).

Od bolnikov s postavljeno diagnozo diabetesa (31%) sta približno dve tretjini imeli zanj predpisan inzulin ali peroralni antidiabetik ali oba, ostalim pa je bila svetovana diabetična dieta. Na koncu smo pogledali še, koliko **bolnikov s KOPB je imelo ob odpustu predpisane ABAR**, ki glede na navedbe smernic pri tej bolezni niso kontraindicirani, a je to lahko včasih zadržek pri predpisu te skupine zdravil (2). Ugotovili smo, da je **od 27% bolnikov s to boleznijo več kot polovica ABAR prejela** (55%).

5.4 OMEJITVE RAZISKAVE

Naša raziskava ima tudi nekaj omejitev, in sicer v prvi vrsti to, da njeni rezultati ne morejo predstavljati slike za celotno državo, saj je omejena na dogajanje v eni bolnišnici. Ker nismo preverjali zdravniških odločitev glede predpisa zdravil, ne moremo z gotovostjo vedeti, ali so imeli bolniki posamezna zdravila predpisana za zdravljenje SP ali z namenom zdravljenja kake druge (pridružene) bolezni, pri katerih se uporabljajo ista zdravila. Prav tako bi s komunikacijo z lečečimi zdravniki rezultati pridobili dodatno vrednost, saj bi tako lahko v večji meri ugotovili, kakšni so bili razlogi za ukinjanje zdravil, poleg tega pa tudi, kakšni so bili razlogi, da se določeno zdravilo ni uvedlo. Po drugi strani pa bi na tak način lahko vplivali na zdravnikovo odločitev, zato se za komunikacijo z zdravniki nismo odločili.

Z nekoliko drugačnimi vključitvenimi kriteriji bi dobili bolj homogen in reprezentativen vzorec bolnikov, npr. če bi vključevali le tiste s prvim pojavom poslabšanja SP, ko jim zdravnik šele postavi diagnozo in ko predhodno še niso bili zdravljeni zaradi SP, ali pa bolnike, pri katerih bi bil vzrok sprejema izključno poslabšanje kroničnega SP. Tako bi lahko podrobneje opazovali uvajanje treh ključnih zdravil. Bolj reprezentativen vzorec pa bi dobili tudi, če bi izbirali le bolnike s sistoličnim SP, glede na to, da smernice navajajo bolj podrobna priporočila ravno za te bolnike. Vendar pa se za takšne kriterije nismo odločili, saj smo tako dobili predstavo o tem, kako so bolniki s SP zdravljeni, kadar to ni nujno osrednji predmet bolnišnične obravnave.

5.5 KLINIČNE IMPLIKACIJE IN PRIHODNJE RAZISKAVE

V prihodnje bodo potrebne nadaljnje raziskave in študije predvsem v zvezi z možnostmi zdravljenja z zdravili pri bolnikih z diastoličnim SP, morda pa tudi ponovno ovrednotenje primernosti ciljnih odmerkov za uporabo v klinični praksi. Potrebno bi bilo tudi vlagati v povečanje ozaveščenosti in v izobraževanje o SP – tako med laično kot strokovno javnostjo, s čimer je v letu 2011 tudi začela delovna skupina za SP Združenja kardiologov Slovenije, ki organizira aktivnosti v okviru Evropskega dneva o ozaveščanju za SP. V prihodnosti bi bila smiselna ponovna raziskava v ambulantah za bolnike s SP, saj bi podala aktualno sliko o zdravljenju bolnikov, ki (še) niso bolnišnično obravnavani, hkrati pa je pri teh mogoče dosegati večjo skladnost. Poleg te raziskave pa bi bila smiselna tudi ponovitev naše raziskave, vendar na ravni vseh bolnišnic v Sloveniji, kar bi pokazalo, kakšno je udejanjanje smernic v klinični praksi za celotno državo.

6 SKLEP

Terapija bolnikov s SP je bila ob sprejemu in ob odpustu iz Klinike Golnik podobna:

- 90% bolnikov je ob sprejemu in ob odpustu prejelo vsaj eno zdravilo za SP, pri čemer so bili to najpogostejše ACEI/AAR;
- največ bolnikov je ob sprejemu in ob odpustu prejelo dve zdravili za SP (ISS-2 je 44% in 42%), pri čemer je bila najpogostejša kombinacija ACEI/AAR in ABAR;
- vsa tri zdravila (ISS-3) je prejelo 10% bolnikov ob sprejemu in 14% ob odpustu;

Bolnišnična obravnava je na predpis treh po smernicah priporočenih zdravil pomembno vplivala v smeri:

- večje skladnosti na uvedbo ABAR pri vseh bolnikih skupno ($p = 0,016$) in morda tudi pri podskupini bolnikov s sistoličnim SP ($p=0,065$) in
- manjše skladnosti morda na ukinitve ACEI/AAR, saj je pri vseh bolnikih skupno prišlo do dvakrat več ukinitve kot uvedb teh zdravil ($p = 0,065$).

V smislu doseganja ciljnih odmerkov je bila skladnost:

- ob sprejemu večja kot ob odpustu, saj so povprečni odmerki pri vseh skupinah zdravil tekom bolnišnične obravnave upadli;
- ob odpustu zadovoljiva, saj je bil povprečni odmerek pri vseh skupinah zdravil vseeno višji od 50% ciljnega odmerka razen pri ABAR, kar je povezano z uvedbo teh zdravil;
- ob odpustu zadovoljiva tudi, ker je bilo veliko bolnikov, ki so dosegli vsaj 50% ciljnega odmerka, razen pri tistih, ki so prejeli ABAR (le polovica);
- nezadovoljiva v doseganju ciljnega odmerka v celoti, saj je bilo pri najpogostejše predpisanih zdravilih takih bolnikov malo (pri ACEI/AAR 36% in pri ABAR 15%).

Skupno je do spremembe terapije prišlo pri 54% bolnikov, od tega pri polovici do ukinitve ali do zmanjšanja odmerka zdravila pod 50% ciljnega odmerka, največkrat zaradi slabega prenašanja ali omejitve uvedbe/titriranja zdravila zaradi prisotnosti druge bolezni.

Zaključimo lahko, da bolnišnična obravnava ni veliko pripomogla k celovitemu zdravljenju SP, saj se je terapija optimizirala le pri dobri četrtini bolnikov, hkrati pa je bilo takih, ki so bili ob koncu obravnave zdravljeni popolnoma v skladu s smernicami še vedno zelo malo (modificiran ISS-3 je 7,1%). K večji skladnosti je bolnišnična obravnava pripomogla le z uvajanjem ABAR. Smernice se torej v klinični praksi ne udeležujejo v zadostni meri, saj ni prišlo do značilnih uvedb v vseh treh skupinah zdravil. Na neskladnost najbolj kažeta ukinitve in zniževanje odmerkov ACEI/AAR, ki z upočasnitvijo kronične aktivacije RAAS izboljšajo kvaliteto življenja in izide zdravljenja bolnikov s SP, in

sočasno značilno uvajanje diuretikov zanke, ki RAAS le dodatno aktivirajo. Poleg tega pa na neskladnost kaže še ugotovitev, da tudi zdravljenje bolnikov s sistoličnim SP, za katere so navedena najnatančnejša priporočila, večinoma ni bilo popolnoma v skladu z njimi zaradi premalokrat predpisanih AMR in/ali zaradi ukinitve ACEI/AAR, pa tudi zaradi (pre)nizkih odmerkov.

7 LITERATURA

1. Ribarič S: Temelji patološke fiziologije, 2. izdaja, UL MF Inštitut za patološko fiziologijo, Ljubljana, 2011: 177-82.
2. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GYH, Maggioni A Pietro, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A: 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. *European heart journal* 2012, 33: 1787–847.
3. Ribarič S: Seminarji iz patološke fiziologije, 2. izdaja, UL MF Inštitut za patološko fiziologijo, Ljubljana, 2011: 115-20.
4. Hall JE: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12. izdaja, Saunders Elsevier, Filadelfija, 2011: 255-64.
5. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, FaABARri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Wendelboe Nielsen O, Zannad F, Tavazzi L: EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European journal of heart failure* 2013; 15: 808–17.
6. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, Sutton GC: Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *European heart journal* 1999; 20: 421–8.
7. (MAGGIC) Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure: The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *European heart journal* 2011; 33: 1750–7.
8. Mosterd A, Hoes AW: Clinical epidemiology of heart failure. *Heart (British Cardiac Society)* 2007; 93: 1137–46.
9. De Giuli F, Khaw K-T, Cowie MR, Sutton GC, Ferrari R, Poole-Wilson PA: Incidence and outcome of persons with a clinical diagnosis of heart failure in a general practice population of 696,884 in the United Kingdom. *European journal of heart failure* 2005; 7: 295–302.
10. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A: Is the prognosis of heart failure improving? *European journal of heart failure* 1999; 1: 229–41.
11. Cleland JGF, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Gavazzi A, HoABARs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, van

- Gilst WH, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J: The EuroHeart Failure survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *European heart journal* 2003; 24: 442–63.
12. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, Dietz R, Gavazzi A, Van Gilst WH, HoABARs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J: The EuroHeart Failure Survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *European heart journal* 2003; 24: 464–74.
 13. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, Gonzalez-Juanatey JR, van Veldhuisen DJ, Erdmann E, Tavazzi L, Poole-Wilson P, Le Pen C: Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *European heart journal* 2005; 26: 1653–9.
 14. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola V-P, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L: EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *European heart journal* 2006; 27: 2725–36.
 15. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors A, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L: EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European journal of heart failure* 2010; 12: 1076–84.
 16. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, Amir O, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Erglis A, Fazlibegovic E, Fonseca C, Fruhwald F, Gatzov P, Goncalvesova E, Hassanein M, Hradec J, Kavoliuniene A, Lainscak M, Logeart D, Merkely B, Metra M, Persson H, Seferovic P, Temizhan A, Tousoulis D, Tavazzi L: 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. *European journal of heart failure* 2013; 15: 1173–84.
 17. Lainščak M, Kerbev M, Horvat A, Benko D, Gruden MK, Keber I: Rezultati raziskave "EURO HEART FAILURE" v Sloveniji: zdravljenje bolnikov s srčnim popuščanjem. *Slovenska kardiologija* 2004; 1: 22–7.
 18. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ: More "malignant" than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *European journal of heart failure* 2001; 3: 315–22.
 19. Guha K, McDonagh T: Heart failure epidemiology: European perspective. *Current cardiology reviews* 2013; 9: 123–7.

20. Stewart S, MacIntyre K, Capewell S, McMurray JJ V: Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? *Heart* (British Cardiac Society) 2003; 89: 49–53.
21. Slovenski medicinski slovar, 5. razširjena izdaja, dostopna na spletu: <http://www.termania.net/iskanje?Query=BNP>. Dostopano: 5. september 2013.
22. Spletne tabele ESC smernic: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Guidelines-Heart-Failure-Web-Tables.pdf>. Dostopano: 28. avgust 2013.
23. Uradna spletna stran ESC: <http://www.escardio.org/about/Pages/welcome.aspx>. Dostopano: 3. september 2013.
24. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *The New England journal of medicine* 1991; 325: 293–302.
25. Dinicolantonio JJ, Lavie CJ, O’Keefe JH: Not all angiotensin-converting enzyme inhibitors are equal: focus on ramipril and perindopril. *Postgraduate medicine* 2013; 125: 154–68.
26. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J: The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *European heart journal* 2006; 27: 2338–45.
27. Lainščak M, Blue L, Clark AL, Dahlström U, Dickstein K, Ekman I, McDonagh T, McMurray JJ, Ryder M, Stewart S, Strömberg A, Jaarsma T: Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure* 2011; 13: 115–26.
28. Spletna stran ESC o srčnem popuščanju za bolnike: <http://www.heartfailurematters.org/EN>. Dostopano: 16. september 2013.
29. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ V, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *European heart journal* 2008; 29: 2388–442.
30. Uradna spletna stran Svetovne zdravstvene organizacije: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>. Dostopano: 18. marec 2013.
31. Lainščak M, Cleland JGF, Lenzen MJ, Follath F, Komajda M, Swedberg K: International variations in the treatment and co-morbidity of left ventricular systolic

- dysfunction: data from the EuroHeart Failure Survey. European journal of heart failure 2007; 9: 292–9.
32. Uradna spletna stran ameriškega nacionalnega nefrološkega združenja: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm. Dostopano: od 22. marca do 2. julija 2013.
 33. Uradna zbirka podatkov o zdravilih - Centralna baza zdravil 2: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView). Povzetki glavnih značilnosti zdravila: Aldactone®, Aprovel®, Atacand®, Bioprexanil®, Bloxan®, Concor®, Cozaar®, Dilatrend®, Diovan®, Fosicard®, Gopten®, Kaptopril Alkaloid®, Inspira®, Irumed®, Micardis®, Nebilet®, Prexanil®, Tenzopril®, Tritace®, Vasotec®. Dostopano: od 19. marca do 2. julija 2013.
 34. Remme WJ, Swedberg K: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. European heart journal 2001; 22: 1527–60.
 35. Bertrand ME, Remme WJ, Fox KM, Ferrari R, Simoons ML: Effects of perindopril on long-term clinical outcome of patients with coronary artery disease and preserved left ventricular function. International journal of cardiology 2007; 121: 57–61.
 36. The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The New England journal of medicine 1987; 316: 1429–35.
 37. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, Riegger GAJ, Malbecq W, Smith RD, Guptha S, Poole-Wilson PA: Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. Lancet 2009; 374: 1840–8.
 38. Lechat P, Escolano S, Golmard JL, Lardoux H, Witchitz S, Henneman JA, Maisch B, Hetzel M, Jaillon P, Boissel J-P, Mallet A: Prognostic Value of Bisoprolol-Induced Hemodynamic Effects in Heart Failure During the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). Circulation 1997; 96: 2197–2205.
 39. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The New England journal of medicine 1999; 341: 709–17.
 40. Uradna spletna stran Evropske agencije za zdravila: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/home/Home_Page.jsp&mid=. Povzetki glavnih značilnosti zdravila: Zestril®. Dostopano: 28. marec 2013.

8 PRILOGA

Priloga 1: Prva stran obrazca o bolniku.

ZAPOREDNA ŠTEVILKA BOLNIKA:					
Ime in priimek _____			Zaporedna št. _____		
Spol _____			Matični indeks _____		
Datum rojstva _____ leta			Oddelek _____		
Lečeči zdravnik _____ soba			Vodja oddelka _____		
Datum sprejema _____ ura			Datum odpusta _____		

ITM		Teža 1		Teža 2	
-----	--	--------	--	--------	--

Laboratorijske vrednosti ob sprejemu			
RR sistol.			
RR diastol.			
HR			
S-Kalij			
S-Natrij			
S-Glukoza			
S-Sečnina			
S-Kreatinin			
oGF			
S-Sečna kisl.			
S-NT-proBNP			
S-holesterol	S-HDL		
S-trigliceridi	S-LDL		
S-digoksin			
S-teofilin			
S-sat. Transf.	S-feritin		
K-Lkc	K-Erc		
K-hemoglobin	K-Trc		
Ka-Sat. O ₂			
LVEF	EDD		
NYHA			
FEV ₁	% norme		
VC	% norme		
FEV ₁ /VC			

Laboratorijske vrednosti ob odpustu			
RR sistol.			
RR diastol.			
HR			
S-Kalij			
S-Natrij			
S-Glukoza			
S-Sečnina			
S-Kreatinin			
oGF			
S-Sečna kisl.			
S-NT-proBNP			
S-holesterol	S-HDL		
S-trigliceridi	S-LDL		
S-digoksin			
S-teofilin			
S-sat. Transf.	S-feritin		
K-Lkc	K-Erc		
K-hemoglobin	K-Trc		
Ka-Sat. O ₂			
LVEF	EDD		
NYHA			
FEV ₁	% norme		
VC	% norme		
FEV ₁ /VC			

Priloga 2: Druga stran obrazca o bolniku.

EKG: DA / NE UZ srca: DA / NE Vitalogram/pljučne funkc.: DA / NE																																																																	
Datum:	Datum:																																																																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Zdravila ob sprejemu</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">(odmerek)</th> </tr> <tr><td>1</td><td></td></tr> <tr><td>2</td><td></td></tr> <tr><td>3</td><td></td></tr> <tr><td>4</td><td></td></tr> <tr><td>5</td><td></td></tr> <tr><td>6</td><td></td></tr> <tr><td>7</td><td></td></tr> <tr><td>8</td><td></td></tr> <tr><td>9</td><td></td></tr> <tr><td>10</td><td></td></tr> <tr><td>11</td><td></td></tr> <tr><td>12</td><td></td></tr> <tr><td>13</td><td></td></tr> <tr><td>14</td><td></td></tr> <tr><td>15</td><td></td></tr> </table>	Zdravila ob sprejemu	(odmerek)	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Zdravila ob odpustu</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">(odmerek)</th> </tr> <tr><td>1</td><td></td></tr> <tr><td>2</td><td></td></tr> <tr><td>3</td><td></td></tr> <tr><td>4</td><td></td></tr> <tr><td>5</td><td></td></tr> <tr><td>6</td><td></td></tr> <tr><td>7</td><td></td></tr> <tr><td>8</td><td></td></tr> <tr><td>9</td><td></td></tr> <tr><td>10</td><td></td></tr> <tr><td>11</td><td></td></tr> <tr><td>12</td><td></td></tr> <tr><td>13</td><td></td></tr> <tr><td>14</td><td></td></tr> <tr><td>15</td><td></td></tr> </table>	Zdravila ob odpustu	(odmerek)	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15	
Zdravila ob sprejemu	(odmerek)																																																																
1																																																																	
2																																																																	
3																																																																	
4																																																																	
5																																																																	
6																																																																	
7																																																																	
8																																																																	
9																																																																	
10																																																																	
11																																																																	
12																																																																	
13																																																																	
14																																																																	
15																																																																	
Zdravila ob odpustu	(odmerek)																																																																
1																																																																	
2																																																																	
3																																																																	
4																																																																	
5																																																																	
6																																																																	
7																																																																	
8																																																																	
9																																																																	
10																																																																	
11																																																																	
12																																																																	
13																																																																	
14																																																																	
15																																																																	
Anamneza <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> ☐ Koronarna arterijska bolezen ☐ Hipertenzija ☐ Aortna stenoza ☐ Kardiomiopatija ☐ Disfunkcija srčnih zaklopk ☐ Diabetes ☐ Miokardni infarkt ☐ Ishemična bolezen srca ☐ Atrijska fibrilacija ☐ Kronična ledvična bolezen ☐ Drugo: _____ </td> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> ☐ KOPB ☐ hiperlipidemija ☐ protin ☐ CVI/TIA ☐ Bolezen ščitnice ☐ Bypass-CABG ☐ Umetna zaklopka ☐ Stent ☐ Pacemaker </td> </tr> </table>		☐ Koronarna arterijska bolezen ☐ Hipertenzija ☐ Aortna stenoza ☐ Kardiomiopatija ☐ Disfunkcija srčnih zaklopk ☐ Diabetes ☐ Miokardni infarkt ☐ Ishemična bolezen srca ☐ Atrijska fibrilacija ☐ Kronična ledvična bolezen ☐ Drugo: _____	☐ KOPB ☐ hiperlipidemija ☐ protin ☐ CVI/TIA ☐ Bolezen ščitnice ☐ Bypass-CABG ☐ Umetna zaklopka ☐ Stent ☐ Pacemaker																																																														
☐ Koronarna arterijska bolezen ☐ Hipertenzija ☐ Aortna stenoza ☐ Kardiomiopatija ☐ Disfunkcija srčnih zaklopk ☐ Diabetes ☐ Miokardni infarkt ☐ Ishemična bolezen srca ☐ Atrijska fibrilacija ☐ Kronična ledvična bolezen ☐ Drugo: _____	☐ KOPB ☐ hiperlipidemija ☐ protin ☐ CVI/TIA ☐ Bolezen ščitnice ☐ Bypass-CABG ☐ Umetna zaklopka ☐ Stent ☐ Pacemaker																																																																