

Farmakoterapija srčnega popuščanja

Jurij Fürst

Zavod za zdravstveno zavarovanje
Oddelek za zdravila

Univerza v Ljubljani
Fakulteta za farmacijo

Definicija srčnega popuščanja

- Popuščanje srca je stanje, v katerem je zaradi nepravilnosti njegovega delovanja srčni minutni volumen premajhen za presnovne potrebe perifernih organov ali pa zadošča le za ceno povečanega polnitvenega tlaka (1, 2).
- Večino znakov popuščanja srca ugotavljamo na drugih organih
- Simptomi in znaki so enaki ne glede na vzroke, je pa od vzrokov odvisna hitrost pojavljanja in njihova izraženost
- O srčnem popuščanju govorimo, kadar se pojavlja:
 - utrujenost, dispneja in/ali edemi zaradi
 - povečanja volumna plazme z
 - akumulacijo tekočine v pljučih, abdominalnih organih in perifernih tkivih (edemi)

1. Kocijančič A, Mrevlje F, ured. Interna medicina. Ljubljana: EWO, 1998

2. Walker R, Edwards C, eds. Clinical Pharmacy and Therapeutics, Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999

Epidemiologija

- Prevalenca: 1% populacije
- 3-5% v populaciji >65 let
- 10% >80 let
- 5% vseh sprejemov v bolnišnice

Slaba prognoza!

- preživetje v povprečju le 5 let!
- pri simptomatski bolezni enoletno preživetje okrog 45% (komorbidnost!)

Klinični pristop (kronični bolnik)

- Anamneza – podatki, ki jih da bolnik, simptomi:
 - dušenje-dispneja ob naporih
 - nočno dušenje, kašelj, višje vzglavje
 - sedenje na postelji, vstajanje - ortopneja
 - paroksizmalna nočna dispneja (nenaden napad dušenja s kašljem sredi spanja s hudo prestrašenostjo)
 - utrujenost
 - otekanje
 - hujšanje
 - depresivno razpoloženje
- Status – klinični pregled (akutno stanje):
 - hladne okončine
 - polne vratne vene
 - tahikardija
 - hitro dihanje
 - cianoza-pomodrelost ustnic
 - nad pljuči slišni poki
 - vtisljiv edem nog (gležnji, goleni)

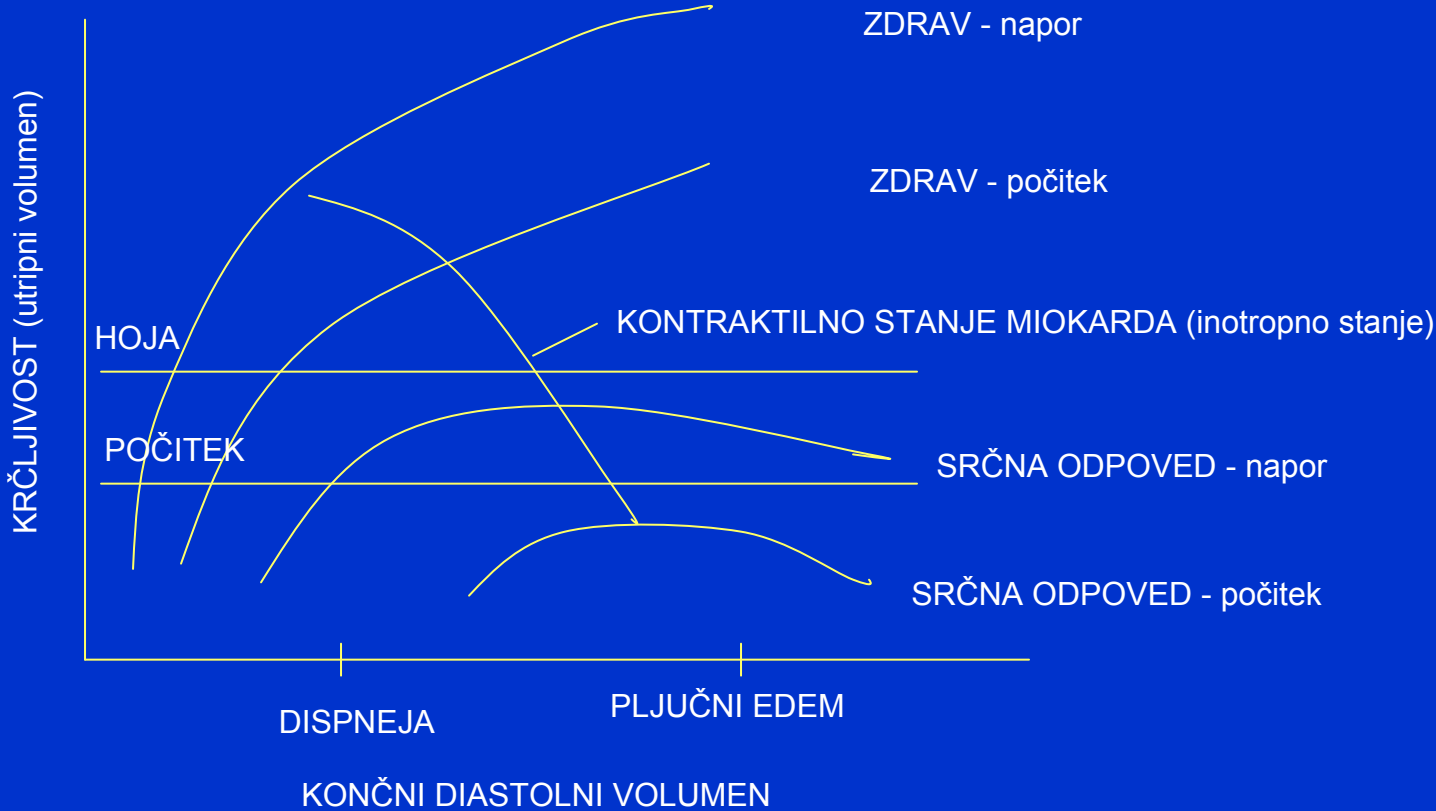
Klinični pristop 2

- Laboratorijski izvidi
- Diagnostične preiskave (EKG, ev. Rtg, UZ srca, ev. obremenitveni test itd.)
- Ugotovitev osnovne bolezni in ev. povoda
- Klinična (funkcionalna) ocena (razredi New York Heart Assotiation):
 - I. brez težav
 - II. blaga omejitev zmogljivosti z dispnejo ob zmernih naporih
 - III. zmerno zmanjšanje aktivnosti, bolnik zmore le blage napore
 - IV. dispneja ob mirovanju
- Zdravljenje povodov in osnovne bolezni
- Zdravila
- Sprva počitek, omejitev natrija (1-3 g) in tekočin
- Počasno, a stalno povečevanje telesne aktivnosti (izjemno pomembno!)

Fiziologija

- Utripni volumen določajo naslednji vplivi:
 - polnitev ob pričetku kontrakcije (preload)
 - inotropno stanje miokarda (krčljivost, iztisni delež))
 - tlak, potreben za iztis (afterload, sistolni tlak)
- Minutni volumen (= utripni volumen x frekvenca)
- Srce prilagaja v fizioloških okvirih zadosten minutni volumen s prilagajanjem frekvence
- Srčna rezerva:
 - ↑ utripni volumen (sistolični in diastolični) → nižja frekvenca, atleti)
 - disociacijska krivulja oksihemoglobina (↑ ekstrakcija Hb)

Frank-Starlingov zakon



Polnitev prekatov

Vplivi na polnitev ob pričetku kontrakcije (preload):

- volumen krvi (krvavitev, dehidracija)
- razporeditev (distribucija krvi):
 - gravitacija
 - intratorakalni, intraperikardni tlak
 - tonus venoznega sistema (aktivna regulacija, nevronalni in humoralni vplivi)
 - mišična pumpa (telesna aktivnost)
- krčljivost atrijev (motnje ritma)

Kontraktilnost (inotropno stanje)

- adrenergična aktivnost
 - lokalno sproščanje noradrenalina, delovanje na beta receptorje (najpomembnejši fiziološki mehanizem za prilagajanje inotropnega stanja)
 - sistemsko sproščanje adrenalina (sredica nadledvične žleze)
- srčna frekvenca (povečuje kontraktilnost)
- izguba miokarda
 - prehodna, funkcionalna - ishemija
 - stalna - infarkt, fibroza
- fiziološka stanja (ishemija, acidoza, hipoksija, ↓kontraktilnost)
- zdravila (antiaritmiki, beta blokatorji, alkohol, verapamil, anestetiki)

Patofiziologija

- zmanjšanje minutnega volumna →
 - ↓ oskrba krvi in oksigenacija tkiv (npr. mišic) in organov (jetra, ledvica)
 - zastoj v pljučih → dušenje, ortopneja, pljučni edem
 - popuščanje desnega srca s perifernim zastojem in edemi
 - redistribucija krvnega obtoka (nujno: možgani, miokard) → utrujenost, zmedenost
- sistolično (↓ iztisni delež) /diastolično (motena relaksacija) popuščanje
- tlačna (koncentrična hipertrofija)/volumska obremenitev (ekcentrična hipertrofija)
- high output (anemija, A-V fistula)/low output failure (ishemična bolezen, zaklopke, hipertenzija)

Prilagoditveni mehanizmi

Srčno popuščanje



↓ kontraktilnosti,
↓ minutnega volumna



aktivacija simpatika, RAAS, atrijskega natriuretičnega peptida,
endotelina, citokinov (tumor necrosis factor) itd.



ledvična retenca Na^+ in vode,
vazokonstrikcija,
hipertrofija, prestrukturiranje miokarda

Vzroki/povodi

- Pomembno je razlikovati med osnovnimi vzroki (stanji) in povodi. Prirojene ali pridobljene motnje (npr. okvara zaklopke, kardiomiopatija, hipertenzivna srčna bolezen) so lahko prisotne dolgo brez težav, klinično pa se pojavijo šele ob akutni motnji, povodu.
- Povodi običajno ne privedejo do popuščanja pri zdravem srcu
- Čimprejšnja razjasnitev povoda popuščanja in ustrezno zdravljenje (praviloma hospitalno)!
- Samo srčno popuščanje pa predstavlja veliko tveganje za
 - tromboembolije (možg. kap - CVI), zlasti ob atrijski fibrilaciji
 - ishemijo (motnje ritma, nenadno smrt)

Povodi, ki lahko povzročijo srčno popuščanje

- Povodi za nastanek srč. popuščanja so:
 - okužba (npr. pljučnica)
 - anemija (povečan minutni volumen)
 - tirotoksikoza (-"-)
 - nosečnost (-"-)
 - motnje ritma (pogosto!)
 - miokarditis (virusno, revmatično vnetje srčne mišice)
 - okoljske obremenitve (vročina, visoka vlaga)
 - nenadne telesne obremenitve
 - ukinitvev zdravil
 - miokardni infarkt (↓ kontraktilne sposobnosti)
 - pljučna embolija (zapora obtoka)

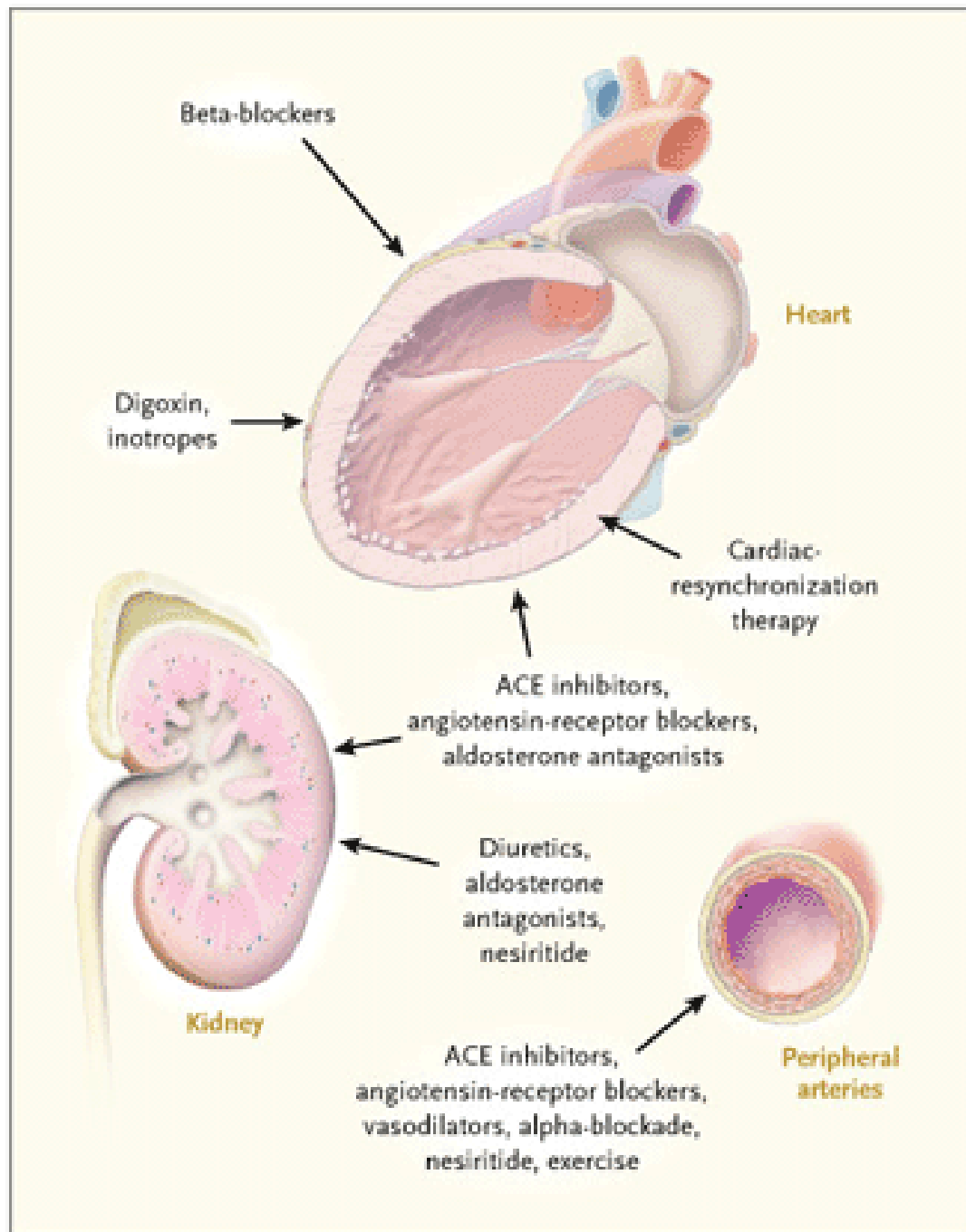
Zdravljenje

- Cilji:
 - zmanjševanje simptomov
 - zavreti napredovanje bolezni
 - izboljšati kakovost življenja
 - zmanjšati število hospitalizacij
 - izboljšati preživetje
- Zdravljenje osnovnih/spremljajočih bolezni
 - zdravljenje ishemije
 - zdravljenje arterijske hipertenzije
 - ureditev ritma (konverzija/ureditev frekvence) pri atrijski fibrilaciji
 - antiagregacijska/antikoagulacijska terapija
 - zdravljenje okužbe (npr. pljučnica)
 - zdravljenje bolezni ščitnice
 - ugotavljanje drugih vzrokov in povodov in zdravljenje
 - ukinitvev nenujnih zdravil (NSAR, antiaritmikov za asimptomatske aritmije)
 - cepljenje proti gripi in pnevmokokni pljučnici

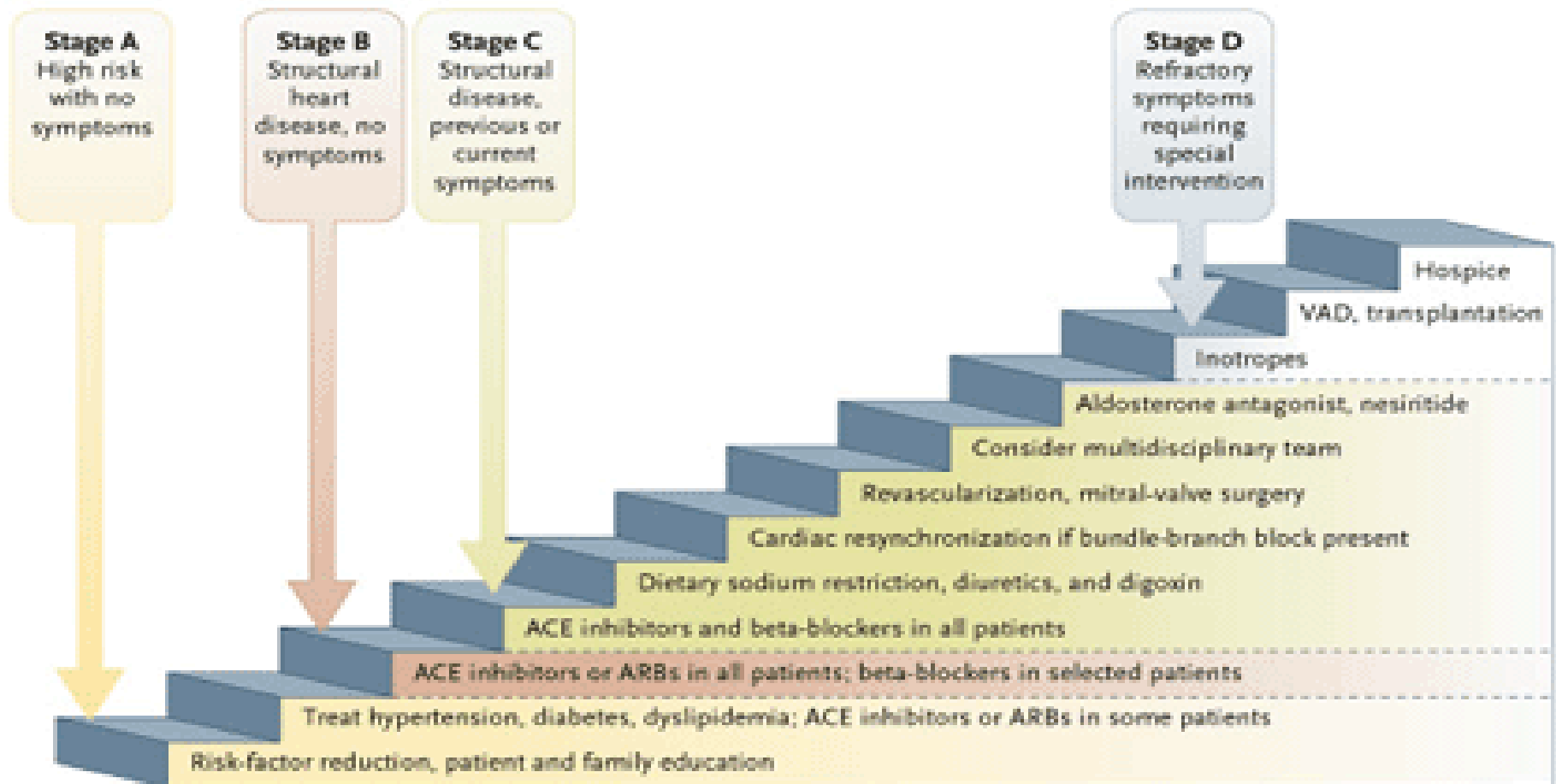
Zdravljenje 2

- Skupine zdravil:
 - zaviralci angiotenzinske konvertaze / AT II receptorjev
 - diuretiki
 - zaviralci adrenergičnih receptorjev beta
 - glikozidi digitalisa
 - antiaritmiki
 - druga zdravila
- Ostalo:
 - srčna resinhronizacija
 - transplantacija srca

Prijemališča zdravil



Stopenjsko zdravljenje



Zaviralci angiotenzinske konvertaze

- Patofiziološka osnova: kronična aktivacija RAAS s posledično vazokonstrikcijo perifernega žilja in hipervolemijo
- Delovanje:
 - zavirajo RAAS in lokalno-tkivne RA sisteme (gl. predavanje Art. hipertenzija)
 - znižujejo sistemski žilni upor (arterijska in venska dilatacija) in s tem
 - znižujejo afterload
 - znižujejo preload
 - zvišujejo minutni volumen srca
 - potencirajo delovanje diuretikov
- Indikacije:
 - akutno in kronično srčno popuščanje
 - asimptomatska sistolična disfunkcija levega prekata po miokardnem infarktu (podaljšanje preživetja) brez simptomov in znakov

Zaviralci angiotenzinske konvertaze

- Previdnost:

- praviloma uvajanje z najnižjimi odmerki
- previdnost pri bolnikih z nizkim tlakom
- možnost poslabšanja ledvične insuficience, kontrola K^+ in kreatinina
- padec RR ob uvajanju, zlasti ob diuretikih

Zaviralci angiotenzinskih receptorjev A II

- dosedanje raziskave so pokazale ugodne, vendar glede na zaviralce konvertaze slabše terapevtske učinke pri bolnikih z zastojno srčno odpovedjo
- zato so indicirani le v primerih slabšega prenašanja zaviralcev konvertaze

Diuretiki

- Le simptomatsko zdravljenje v kombinaciji z drugimi zdravili, diuretiki ne podaljšujejo življenja!
- ob blagih zastojnih znakih z ohranjeno ledvično funkcijo: tiazidi
- pri edemih so potrebni diuretiki zanke
- pri težjih bolnikih sprva odmerjanje 2x dnevno
- redno dajanje le toliko časa, kot je nujno potrebno, nato le "po potrebi" (npr. 1-3x tedensko)

Spironolakton, eplerenon

- antagonist aldosterona, zadržuje K^+ in Mg^{2+}
- neodvisno od diuretičnega učinka lahko izboljšata preživetje bolnikov s hudim srčnim popuščanjem (NYHA razred 4)

Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta

- mehanizem delovanja - splošni (gl. predavanje o art. hipertenziji):
 - ↓ kontraktilnosti miokarda in frekvence (antiaritmično delovanje -
↓ malignih aritmij in nenadne srčne smrti)
 - ↓ sekrecije renina
 - ↓ centralne simpatične aktivnosti
 - karvedilol dodatno blokira receptorje α v žilni steni → vazodilatacija
- specifični za srčno popuščanje (izboljšanje prognoze bolnikov!):
 - izboljšanje strukture l. prekata, funkcije in iztisnega deleža
 - zaviranje apoptoze celic miokarda
 - dokazi za: karvedilol, metoprolol, bisoprolol
- Previdnost:
 - zelo previdno titriranje odmerkov začeni z najnižjimi (poslabšanje!)
 - ev. uvajanje v bolnišnici

Glikozidi digitalisa

V uporabi že stoletja

V klinični rabi v Sloveniji le še metildigoksin (Lanitop)

Mehanizmi delovanja:

- zavira Na^+ , K^+ -ATPazo (natrijeva črpalka) v membrani miocitov
 - $\uparrow \text{Na}^+$ v celici
 - zaradi elektrolitskega ravnotežja povečana aktivnost Ca^{2+} črpalke, ki črpa Ca^{2+} v sarkoplazmatski retikulum (vezava na kalsekvestrin), kjer je razpoložljiv za kontraktilne elemente
- \rightarrow pozitivno inotropno delovanje (\uparrow kontraktilnost)
- elektrofiziološko delovanje na prevodni sistem
 - \uparrow tonusa vagusa (holinergično delovanje)
 - vpliv na sinu-atrijski in atrio-ventrikularni nodus (\downarrow prevodnosti, \uparrow refraktarne periode \rightarrow upočasnitev srčne frekvence)
 - \downarrow tonusa simpatika
- posebej koristen za sistolično srčno popuščanje z atrijsko fibrilacijo
- **zmanjšuje smrtnost in ponovne hospitalizacije** (Eur Heart J. 2006 Jan;27(2):178-86)

Metildigoksin

- Farmakokinetika:
 - $t_{1/2}$ 36-48 h
 - eliminacija skozi ledvice
 - merjenje plazemske koncentracije!
 - odmerjanje glede na ocenjeno mišično maso, ne na TT!
- Interakcije so pogoste in nevarne!
 - antiaritmiki, npr. propafenon, amiodaron (↓ odmerkov digoksina za 50%!)
 - verapamil
 - zaviralci beta adrenergičnih receptorjev
- Toksičnost:
 - proaritmčno delovanje, srčni bloki, smrt
 - poslabšanje srčnega popuščanja
 - hujšanje
 - povečanje toksičnosti:
 - hipokaliemija, hipomagneziemija
 - ledvična insuficienca
 - starost
 - hipoksemija

Ostala zdravila

- Organski nitrati (gl. predavanje Koronarna bolezen)
 - primerni v akutnih in kroničnih stanjih, ko ostala zdravila ne zadostujejo (vazodilatacija)
- Zaviralci fosfodiesteraze
 - glikozidom podobna zdravila, ki delujejo pozitivno inotropno in vazodilatatorno
 - le za akutno, intravensko uporabo
 - amrinon, milrinon
- Simpatikomimetični amini
 - izboljšajo kontraktilnost miokarda
 - le za akutno, intravensko uporabo za najtežje bolnike
 - dopamin, dobutamin
- Morfij
 - le za zdravljenje pljučnega edema
- Kisik
 - za izboljšanje oksigenacije ob zdravljenju akutnih stanj

Ostala zdravljenja

- Revaskularizacija miokarda
- Resinhronizacijska terapija
 - zdravljenje s srčnim vzpodbujevalcem (pace-maker)
 - zagotavljanje boljše elektromehanske koordinacije in sinhronnega delovanja miokarda
 - le pri bolnikih s hudo obliko popuščanja in srčnim blokom
- Transplantacija srca (kadaversko srce, alograft)
 - 1-5 letna prognoza: 85-70%
 - na svetu približno 2.500 transplantacij letno
 - bolniki s težko, ireverzibilno obliko srčne odpovedi
 - prognoza < 2letni
 - brez drugih resnejših bolezni
 - primeren psihološki profil
 - dobra socialna podpora
 - pooperativno sledi trajno imunosupresivno zdravljenje
- Transplantacija srca in pljuč
 - za bolnike s prirojenimi okvarami in primarno pljučno hipertenzijo
- Umetno srce
 - eksperimentalna metoda

Literatura

- Kocijančič A, Mrevlje F, ured. Interna medicina. Ljubljana: EWO, 1998
- Walker R, Edwards C, eds. Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone 1999.
- Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
- Jessup M, Brozena S. Heart failure. N Engl J Med 2003; 348: 2007-18.