

# KARDIOVASKULARNA MEDICINA: PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU I LEČENJE

---

Glavni i odgovorni urednik:  
Petar M. Seferović



EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY



KARDIOLOŠKA SEKCIJA  
SRPSKOG LEKARSKOG  
DRUŠTVA

Evropsko udruženje kardiologa

## PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU I LEČENJE HRONIČNE SRČANE INSUFICIJENCIJE

Radna grupa za dijagnostiku i lečenje hronične srčane insuficijencije

W.J. Remme i K. Swedberg (ko-predsednici),  
J. Cleland, A.W. Hoes, A. Gavazzi, H. Dargie, H. Drexler, F. Follath, A. Haverich,  
T. Jaarsma, J. Korewicki, M. Komajda, C. Linde, J. Lopez-Sendon, L. Pierard,  
M. Nieminen, S. Levy, L. Tavazzi, P. Toutouzas

Prevod uz saglasnost Evropskog udruženja kardiologa

Petar M. Seferović, Bojan Stojnić, Danijela Trifunović-Zamaklar, Dejan Simeunović

Original objavljen u Eur Heart J 2001; 22: 1527–60.



---

## Dijagnoza hronične srčane insuficijencije

### Uvod

#### Metodologija

Ove Preporuke su nastale na osnovu Preporuka za dijagnozu i lečenje srčane insuficijencije, koje su izašle iz štampe 1995, odnosno 1997. godine<sup>[1,2]</sup>, i koje su objedinjene u jednu celinu. Tamo gde su postojali novi podaci, oni su zamenjeni, dok su drugi delovi ili neizmenjeni ili minimalno prepravljani. Cilj Preporuka je da pruže praktična uputstva ne samo za dijagnozu, procenu i lečenje srčane insuficijencije već i da pomognu u toku epidemioloških istraživanja i kliničkih studija. One su namenjene kao pomoć lekarima i medicinskom osoblju koji leče bolesnike sa srčanom insuficijencijom. Preporuke su napisali članovi Radne grupe, koje je imenovala Komisija za izradu i primenu preporuka Evropskog udruženja kardiologa. Njih je poboljšalo jezgro Radne grupe za srčanu insuficijenciju i ponovo su dostavljene Komisiji koja ih je definitivno odobrila.

#### STEPEN POUZDANOSTI DOKAZA

Preporuke koje se odnose na lečenje zasnivaju se na stepenu dostupnih objektivnih dokaza

Stepen pouzdanosti dokaza	Raspoloživi podaci
A	Najmanje dve randomizirane studije na kojima se zasniva preporuka.
B	Jedna randomizirana studija i/ili meta analiza na kojima se zasniva preporuka.
C	Konsenzus eksperata zasnovan na studijama i kliničkom iskustvu

Pojedini zaključci (ili preporuke) su obeleženi zvezdicom da bi se naglasio njihov značaj.

### Epidemiologija

\* Postoji veliki broj podataka o epidemiologiji srčane insuficijencije u Evropi ali su etiologija, klinička slika i karakteristike srčane insuficijencije veoma različite u pojedinim zemaljama.

Prevalencija simptomatske srčane insuficijencije u opštoj populaciji evropskih zemalja se procenjuje između 0–4% i 2%<sup>[3]</sup>. Ona se povećava sa starenjem<sup>[4]</sup>, tako da prosečna dob ovih bolesnika iznosi 74 godine. Povećanje broja bolesnika sa srčanom insuficijencijom se delimično objašnjava povećanjem starosti populacije<sup>[5–7]</sup>. Za razliku od drugih kardiovaskularnih oboljenja, zbog uticaja starosne dobi, smrtnost zbog srčane insuficijencije izgleda da je u porastu. Evropsko udruženje kardiologa obuhvata zemlje sa ukupnim brojem stanovnika od preko 900 miliona, od kojih najmanje 10 miliona ima srčanu insuficijenciju. Procenjuje se da je sličan i broj bolesnika sa asimptomatskom disfunkcijom leve komore<sup>[8,9]</sup>. Prognoza srčane insuficijencije je uglavnom loša, dok se ne otklone etiološki uzroci. Polovina bolesnika sa dijagnozom srčane insuficijencije umreće u toku četiri godine, a više od 50% obolelih sa teškim oblikom ovog sindroma umreće u roku od jedne godine<sup>[5,7]</sup>. Najnovije studije ukazuju i na veoma lošu dugoročnu prognozu<sup>[10,11]</sup> kod asimptomatske disfunkcije miokarda<sup>[12]</sup>. Rezultati Framinghamske studije<sup>[6]</sup> ili projekta Rochester<sup>[11]</sup> ukazuju na slabo preživljavanje ovih bolesnika. Izveštaj iz Škotske, međutim, ukazuje na bolju prognozu i preživljavanje nakon otpusta iz bolnice (period od 1986. do 1995. godine)<sup>[13]</sup>.

Najnovije studije pokazuju da se dijagnoza srčane insuficijencije, naročito kod žena, starih osoba i gojaznih često ne postavlja na vreme<sup>[14,15]</sup>. Osnovni preduslov za uspešno razjašnjenje epidemiologije i prognoze, a posebno lečenja, jeste pravilna dijagnoza, pa je to neophodan preduslov za pravilan pristup sindromu.

### *Termini koji opisuju srčanu insuficijenciju*

#### *Akutna i hronična srčana insuficijencija.*

Hronična srčana insuficijencija, koja je često praćena akutnim pogoršanjima, je najčešći oblik srčane insuficijencije. Definicija hronične srčane insuficijencije je data u daljem tekstu. Termin akutna srčana insuficijencija se koristi, za akutnu (kardiogenu) dispneju koju karakterišu znaci plućne kongestije, uključujući edem pluća. Međutim, akutna srčana insuficijencija se može odnositi i na kardiogeni šok, sindrom koji karakteriše nizak arterijski pritisak, oligurija i hladni periferni delovi tela, koja se mora razlikovati od edema pluća. Preporučuje se da se termin akutna srčana insuficijencija ne koristi, već precizniji termini kao što su akutni edem pluća ili kardiogeni šok.

#### *Sistolna i dijastolna srčana insuficijencija*

Pošto je ishemično oboljenje srca najčešći uzrok srčane insuficijencije u industrijalizovanim sredinama, većina manifestacija srčane insuficijencije se povezuje sa pojavom sistolne disfunkcije leve komore, mada je dijastolna disfunkcija u mirovanju česta, ako ne i uvek prateća pojava. Smatra se da postoji dijastolna srčana insuficijencija kada se simptomi i znaci srčane insuficijencije javljaju u mirovanju u prisustvu očuvane sistolne funkcije leve komore (normalna ejijsiona frakcija/normalni enddijastolni volumen). Dominantna dijastolna disfunkcija je relativno retka u mlađih pacijenata, ali je značajna u starijih pacijenata kod kojih sistolna hipertenzija, kao i hipertrofija miokarda, doprinose srčanoj disfunkciji. Najveći broj pacijenata sa srčanom insuficijencijom i poremećenom dijastolnom funkcijom imaju, takođe, i sistolnu disfunkciju.

#### *Drugi termini koji se koriste u opisu srčane insuficijencije*

Insuficijencija desne i leve srčane komore manifestuje se uglavnom sindromom sistemske ili kongestije plućnih vena. Srčana insuficijencija sa malim ili velikim minutnim volumenom, manifestna, lečena ili zastojna su neki od opisnih termina koji se još uvek upotrebljavaju, mada ih treba bolje definisati. Termini ne moraju ukazivati koja je komora više oštećena.

Termini blaga, umerena ili teška srčana insuficijencija se koriste u kliničkoj praksi, gde se blaga odnosi na pacijente koji se kreću bez posebnih ograničenja, teška se odnosi na one u kojih su simptomi jasno vidljivi i kojima je potrebna česta medicinska pomoć, i umerena za sve ostale kategorije bolesnika.

Klinički sindrom srčane insuficijencije je posledica srčanog oboljenja i prepoznaje se po aktivaciji kompenzatornih kardijalnih i ekstrakardijalnih mehanizama, uključujući hemodinamske, bubrežne, neurogene i hormonalne manifestacije.

### ***Tabela 1 Definicija srčane insuficijencije. Kriterijumi 1. i 2. moraju biti ispunjeni u svim slučajevima***

- |  |   |
|--|---|
| 1. Simptomi srčane insuficijencije<br>(u mirovanju ili za vreme opterećenja) | i |
| 2. Objektivni nalaz srčane disfunkcije<br>(u mirovanju)                      | i |
| 3. Pozitivan odgovor na lečenje srčane insuficijencije                       |   |

#### *Definicija hronične srčane insuficijencije*

Postoji više definicija hronične srčane insuficijencije [16–19] od kojih većina označava samo pojedine aspekte ovog kompleksnog sindroma. Mada nijedna u potpunosti ne zadovoljava, prihvaćena je definicija da je hronična srčana insuficijencija patofiziološko stanje u kome je poremećena srčana funkcija uzrok nemogućnosti srca da obezbedi dovoljno snabdevanje krvlju da bi se zadovoljile potrebe organizma za kiseonikom.

Jednostavna i objektivna definicija hronične srčane insuficijencije je nemoguća jer ne postoji takav poremećaj valvularne ili ventrikularne funkcije, kao i promene u protocima, pritiscima, dimenzijama ili volumenima srca, koje bi mogle biti pouzdan pokazatelj srčane insuficijencije. Dijagnoza srčane insuficijencije zavisi od kliničke procene koja se zasniva na anamnezi, fizičkom pregledu i primeni odgovarajućih laboratorijskih metoda

Najvažnije kliničke manifestacije sindroma srčane insuficijencije su gušenje, sa tipičnim nedostatkom vazduha ili zamorom (u mirovanju ili prilikom napora) i otok članaka (tabela 1).

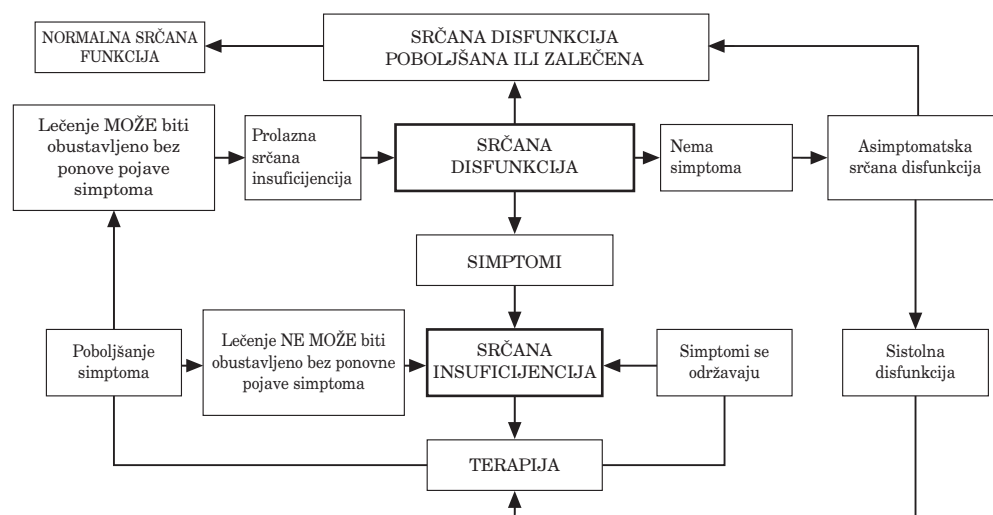
Pozitivna reakcija na lečenje srčane insuficijencije nije dovoljna za dijagnozu, iako se u bolesnika često može utvrditi poboljšanje simptoma i/ili znakova, npr. posle uzimanja diuretika ili nitrata. Neophodno je uzeti u obzir da lečenje može otežati postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije zbog smanjenja simptoma bolesti. Terapiju ne treba započinjati dok se sa sigurnošću ne utvrdi dijagnoza.

Razlike između srčane disfunkcije, asimptomatske, tranzitorne i perzistentne srčane insuficijencije prikazane su na šemi 1.

Važno je napomenuti da srčana disfunkcija pri naporu, koja nastaje zbog ishemijske miokarda, može dovesti do porasta pritiska punjenja leve komore i do smanjenja minutnog volumena, što će prouzrokovati simptome srčane insuficijencije, kao što je nedostatak vazduha. Međutim, patofiziologija i lečenje ovih stanja se znatno razlikuju od srčane insuficijencije zbog hronične srčane disfunkcije, pa se kod ovih bolesnika ne može postaviti dijagnoza hronične srčane insuficijencije.

#### *Etiologija srčane insuficijencije u Evropi*

\* Srčana insuficijencija nikada ne treba da bude konačna dijagnoza.



**Šema 1** Odnos između srčane disfunkcije, asimptomatske i manifestne srčane insuficijencije

U svakom individualnom slučaju treba razmotriti etiologiju srčane insuficijencije, prisustvo faktora koji je pogoršavaju, kao i drugih bolesti koje bi mogle imati značajan uticaj na lečenje.

Hronična srčana insuficijencija može biti posledica disfunkcije miokarda, aritmije, valvularnih mana, oboljenja perikarda, ili može biti izazvana poremećajem ritma. Anemija, bubrežna ili tiroidna disfunkcija, kao i kardiodepresivni lekovi, mogu da pogoršaju ili, mnogo ređe, da prouzrokuju srčanu insuficijenciju. Akutni edem pluća i kardiogeni šok imaju etiološku osnovu sličnu kao i hronična srčana insuficijencija, mada je edem pluća retko uzrokovan oboljenjem perikarda. U osnovnim kardiološkim udžbenicima može se naći mnogo više podataka o uzrocima srčane insuficijencije. U Evropi je disfunkcija miokarda u pacijenata mlađih od 75 godina<sup>[20]</sup> najčešće izazvana koronarnom bolešću, prvenstveno infarktom miokarda. Kod starijih bolesnika, utvrđivanje etiologije je otežano ne samo manjom motivacijom lekara da potpuno ispita ove bolesnike nego i prisustvom mnogobrojnih drugih oboljenja. Sistolna hipertenzija, hipertrofija miokarda, gubitak miocita i njihova fibroza su najčešći uzroci srčane insuficijencije u starijih osoba, koja se prevashodno manifestuje poremećajem dijastolne funkcije. Etiologija srčane insuficijencije takođe zavisi od etničkog porekla, socioekonomskog statusa i geografske lokacije. Najčešća oboljenja koja mogu dovesti do srčane insuficijencije su arterijska hipertenzija, oboljenja koronarnih arterija i valvularne mane.

#### *Vажnost identifikovanja potencijalno reverzibilnih egzacerbirajućih faktora*

Simptomi hronične srčane insuficijencije, plućnog edema i šoka mogu biti uzrokovani tahibradiaritmijama, ili ishemijskom miokarda, čak i u bolesnika bez značajne srčane disfunkcije.

Ishemija miokarda, promene u stepenu valvularne regurgitacije, embolija pluća, infekcija, aritmija, renalna

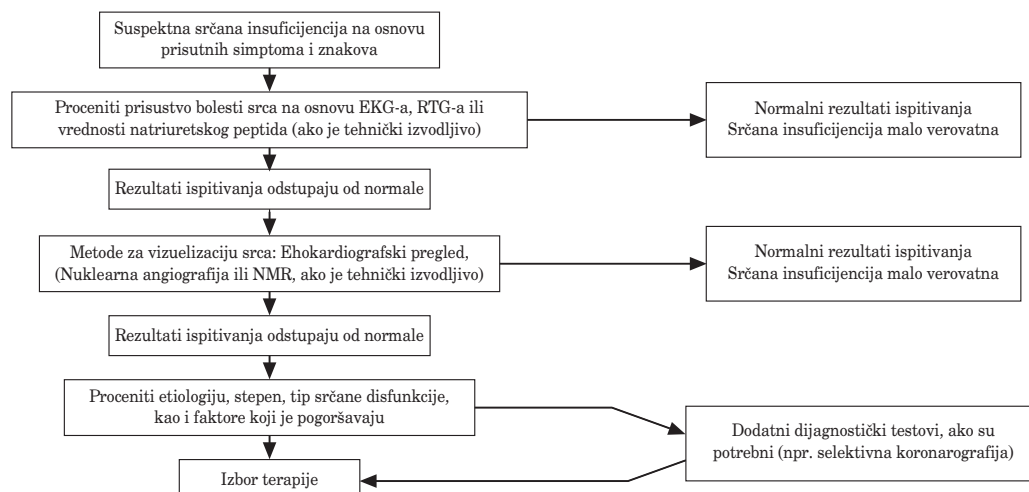
disfunkcija, neželjeni efekti lekova, kao i ekcesivna upotreba ili unos tečnosti, soli ili alkohola, mogu izazvati ili pogoršati simptome i/ili znake srčane insuficijencije u bolesnika kod kojih već postoji miokardna disfunkcija. Važno je prepoznati bilo koji od ovih faktora kako bi se odredila optimalna terapija srčane insuficijencije.

#### *Vажnost sveobuhvatnog pristupa postavljanju dijagnoze srčane insuficijencije*

Da bi se postavila ispravna dijagnoza moraju se uzeti u obzir i druga oboljenja sem srčanih, pogotovo kod starijih bolesnika koji boluju od više bolesti istovremeno. Oboljenja perifernih arterija i vena<sup>[21]</sup>, kao i drugih organa, uključujući bubrege i pluća, mogu imati veliki uticaj na postavljanje dijagnoze, kao i na izbor optimalnog lečenja. Na primer, u bolesnika sa hipertrofijom prostate obilna diureza može izazvati akutnu retenciju urina.

#### *Patofiziološki aspekti simptoma srčane insuficijencije značajni za dijagnozu*

Poreklo simptoma srčane insuficijencije nije potpuno razjašnjeno. Povećani kapilarni pritisak u plućima nedvosmisleno uzrokuje edem pluća, makar delimično, ali studije koje su ispitivale odnos kontrolisanog fizičkog opterećenja i hronične srčane insuficijencije ne ukazuju na jednostavan odnos između kapilarnog pritiska i stepena izlaganja naporu<sup>[22,23]</sup>. To ukazuje da povišeni kapilarni pritisak u plućima nije jedini faktor koji je odgovoran za nedostatak vazduha ili da sadašnji način određivanja plućnog kapilarnog pritiska nije adekvatan. Uzimajući u obzir ove činjenice, promene u stepenu mitralne regurgitacije takođe će uticati na izraženost gušenja. Poremećaji plućne difuzije, kao i perifernih ili respiratornih skeletnih mišića<sup>[24]</sup>, nedostatak kondicije ili prekomerna težina<sup>[25,26]</sup> mogu takođe uticati na izraženost gušenja. Zamor je još jedan veoma važan simptom srčane insuficijencije. Uzrok



Šema 2 Algoritam za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije

zamora još uvek je nedovoljno jasan, a teško je i kvantifikovati ovaj simptom<sup>[27]</sup>. Periferni edemi slabo koreliraju sa pritiscima u desnom srcu, a kapilarna propustljivost i hipoproteinemija, kao i redukovana fizička aktivnost, su važni dodatni faktori. Ekstrakardijalni uzroci edema, koji nisu povezani sa srčanom insuficijencijom, su česta pojava.

Iako je pogoršanje srčane funkcije glavni uzrok razvoja srčane insuficijencije, izmenjeni protoci krvi, naročito u bubregu i skeletnoj muskulaturi, su tipični i verovatno od najvećeg patofiziološkog značaja<sup>[28]</sup>. Slično tome, aktivacija većeg broja neuroendokrinih mehanizama je karakteristična za srčanu insuficijenciju<sup>[29,30]</sup>. Disfunkcija baroreceptora čini važnu vezu između vazomotornih i neuroendokrinih disfunkcija<sup>[31]</sup>. Razumevanje hronične srčane insuficijencije je evoluiralo od hemodinamskog koncepta do prihvatanja značaja neuroendokrinih mehanizama u patofiziologiji i terapiji srčane insuficijencije<sup>[32]</sup>. Aktivacija različitih citokina takođe može pogoršati srčanu funkciju, naročito u uznapredovalim stadijima<sup>[33]</sup>.

### Metode koje se koriste za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije u kliničkoj praksi

*Simptomi i znaci značajni u postavljanju dijagnoze srčane isuficijencije*

\* Simptomi i znaci su značajni jer upozoravaju lekara na mogućnost postojanja srčane insuficijencije. Klinička sumnja na postojanje srčane insuficijencije mora biti potvrđena određenim ispitivanjima koja se posebno odnose na procenu srčane funkcije (šema 2).

Nedostatak vazduha, otoci članaka i umor su karakteristični, ali ne i specifični simptomi srčane insuficijencije, pogotovo kod starijih pacijenata, gojaznih osoba i žena. U kliničkoj proceni može postojati neslaganje o prisustvu simptoma srčane insuficijencije<sup>[34]</sup>, naročito neposredno posle infarkta miokarda. Nema opšteprihvaćenog algo-

ritma za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije. Za potrebe kliničkih ili epidemioloških studija, koristi se nekoliko numeričkih (scoring) sistema koji zahtevaju dalju proveru i za sada nisu pouzdani za primenu u kliničkoj praksi<sup>[35]</sup>.

Periferni otoci, povećan venski pritisak i hepatomegalija su karakteristični znaci kongestije u sistemskim venama<sup>[36,37]</sup>. Klinički znaci srčane insuficijencije moraju biti procenjeni u toku pažljivog kliničkog pregleda, uključujući inspekciju, palpaciju i auskultaciju pacijenata. Nažalost, klinički pregled se često zanemaruje, a laboratorijske analize precenjuju. Periferni edemi i hepatomegalija imaju malu pozitivnu prediktivnu vrednost, dok određivanje jugularnog venskog pritiska može biti otežano. Periferni edema često nema kod dobro lečenih bolesnika sa srčanom insuficijencijom i primarnom disfunkcijom leve komore, čak i ukoliko je ona veoma izražena<sup>[37]</sup>. Iako se pri ponovljenim merenjima koje vrše kardiolozi često dobijaju identične vrednosti jugularnog venskog pritiska, ova merenja su znatno manje pouzdana ukoliko ih vrše lekari koji nisu kardiolozi<sup>[36]</sup>. Takođe, u mnogih bolesnika sa odmaklom srčanom insuficijencijom jugularni venski pritisak nije povišen, a tahikardija je nespecifična i ne mora biti prisutna, čak i kod teške srčane insuficijencije, posebno ukoliko je bolesnik lečen blokatorima beta receptora<sup>[37]</sup>.

Analiza ostalih znakova srčane insuficijencije zahteva značajno kliničko iskustvo. Treći srčani ton je obično prisutan kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom<sup>[37]</sup>, ali nije specifičan za srčanu insuficijenciju<sup>[38]</sup>. Poređenje nalaza više kardiologa o postojanju trećeg tona<sup>[36]</sup> ukazuju na veliku saglasnost, ali je ova saglasnost 50% manja kod lekara koji nisu kardiolozi<sup>[39]</sup>, a verovatno još manja u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Pulmonalne kreptacije takođe imaju malu pozitivnu prediktivnu vrednost, ali je visok stepen međusobne saglasnosti u otkrivanju ovog znaka<sup>[40]</sup>. Kada je prisutan šum na srcu, njegovo poreklo i uloga u simptomatologiji moraju biti identifikovani.

Kada postoji više znakova srčane insuficijencije, uključujući pomeren udar srčanog vrha, edeme, povišen venski pritisak i treći srčani ton, tada je klinička dijagnoza srčane insuficijencije relativno pouzdana. Na ovaj način postavljena, klinička dijagnoza može biti specifična, ali su propusti mogući. Najveće slabosti dijagnoze koja se zasniva samo na kliničkom pregledu su: subjektivnost kliničkog pregleda i nemogućnost direktnog registrovanja dobijenih nalaza.

#### *Simptomi i težina srčane insuficijencije*

\* Postoji slaba korelacija između simptoma i težine srčane disfunkcije<sup>[15,35]</sup> kao i između simptoma i prognoze<sup>[41]</sup>.

Nakon postavljene dijagnoze srčane insuficijencije, simptomi bolesti mogu biti korišćeni za klasifikaciju težine srčane insuficijencije i mogu poslužiti kao pokazatelj efekta terapije. New York Heart Association (NYHA) klasifikacija je u širokoj primeni u kliničkoj praksi (tabela 2). Praktične metode, kao što su vreme potrebno da se pređe određeno rastojanje ili broj stepenica, preporučuju se u proceni težine bolesti. Često se težina simptoma procenjuje kao blaga, srednje teška i ozbiljna. Pacijenti NYHA klase I moraju imati objektivne dokaze o srčanom disfunkciji i podatke o simptomima srčane slabosti koja je zahtevala primenu terapije za srčanu insuficijenciju, da bi se uopšte svrstali u ovu kategoriju pacijenata.

U akutnom infarktu miokarda koristi se klasifikacija po Killipu<sup>[42]</sup>. Upitnik koji se koristi za procenu kvaliteta života u okviru procene težine bolesti nije još opšteprihvaćen. Najčešće je korišćen upitnik „Minnesota Living With Heart Failure“<sup>[43]</sup>. Od najvećeg je kliničkog značaja razlikovanje težine simptoma i stepena stvarne disfunkcije miokarda. Težina simptoma zavisi od efikasnosti terapije, očekivanja pacijenata i medicinske interpretacije. Prisustvo blagih simptoma ne znači da je srčana disfunkcija minimalna..

#### *Elektrokardiogram*

\* Normalan EKG ukazuje da treba pažljivo razmotriti dijagnozu srčane insuficijencije.

EKG promene su česte kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Negativna prediktivna vrednost normalnog EKG za postojanje sistolne disfunkcije leve komore prelazi 90%<sup>[44-47]</sup>. S druge strane, prisustvo Q zupca na prednjem zidu i bloka leve grane kod pacijenata sa ishemičnim srčanim oboljenjem su dobri prediktori smanjene ejskacione frakcije<sup>[14]</sup>. EKG znaci opterećenja leve pretkomore ili hipertrofije leve komore mogu biti povezani sa sistolnom, kao i izolovanom dijastolnom disfunkcijom, ali imaju nisku prediktivnu vrednost. EKG je metoda izbora za dijagnozu atrijske fibrilacije ili flat-tera, ponekad i za komorsku aritmiju, koja može biti uzrok ili faktor koji doprinosi srčanom insuficijenciji. Dijagnostička vrednost EKG promena znatno je veća u prisustvu kliničkih simptoma i znakova srčane insuficijencije. Ponovljena EKG snimanja nisu neophodna ukoliko ne postoje promene u kliničkom statusu.

**Tabela 1. Normalne dimenzije aorte (za odrasle)**

Klasa I	Bez ograničenja, uobičajeno fizičko opterećenje ne dovodi do zamora, gušenja ili palpitacija
Klasa II	Manje ograničenje fizičke aktivnosti, pacijent se oseća dobro kada miruje ali uobičajene aktivnosti izazivaju zamor, gušenje ili palpitacije
Klasa III	Značajno ograničenje fizičke aktivnosti, pacijent se oseća dobro u stanju mirovanja, ali male uobičajene aktivnosti dovode do simptoma bolesti.
Klasa IV	I najmanja fizička aktivnost dovodi do tegoba, simptomi srčane insuficijencije su prisutni u mirovanju, i pogoršavaju se i pri i najmanjem fizičkom naporu.

#### *Rendgenski snimak grudnog koša*

\* Rendgenski snimak grudnog koša treba da bude deo inicijalne dijagnostičke procene srčane insuficijencije.

Visoka prediktivna vrednost rendgenskog snimka grudnog koša postiže se samo kada se snimak interpretira u kontekstu kliničkog nalaza i EKG promena<sup>[45]</sup>. Ovaj pregled je koristan u otkrivanju uvećanja srca i zastoja u plućima<sup>[48-51]</sup>. Uvećano srce obično nemaju pacijenti sa akutnom srčanom insuficijencijom, kao i sa dijastolnom disfunkcijom. Korisni su pokazatelji poremećene srčane funkcije, sa smanjenom ejskacionom frakcijom i i/ili povećanim pritiskom punjenja leve komore<sup>[52]</sup> kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom, uvećanom srčanom siluetom, procenjenim kardiorakalnim indeksom većim od 0,50, kao i zastojem u plućima. Intersticijalni i alveolarni plućni edem je, takođe, pouzdan i važan znak teške disfunkcije leve komore<sup>[53]</sup>. Međutim, izdvojen radiografski nalaz ne dozvoljava pouzdanu procenu plućnog kapilarnog pritiska i nije pogodan kao jedina informacija na kojoj bi se zasnivala odluka o terapiji<sup>[54]</sup>. Takođe, mogu postojati različite interpretacije radioloških promena u plućima<sup>[55,56]</sup>. Korelacija radioloških znakova i hemodinamskog nalaza zavisi od dužine trajanja kao i od stepena srčane disfunkcije<sup>[57]</sup>.

#### *Hematologija i biohemija*

\* Sledeća laboratorijska ispitivanja se preporučuju kao deo rutinske dijagnostičke procene pacijenta sa hroničnom srčanom insuficijencijom: kompletna krvna slika (Hb, leukociti, trombociti), serumski elektroliti, kreatinin, glukoza, enzimi jetre kao i analiza urina. Takođe treba razmotriti i C reaktivni protein (CRP), hormone štitaste žlezde (TSH), uričnu kiselinu i ureu. U akutnim pogoršanjima važno je, analizom specifičnih enzima miokarda, isključiti akutni infarkt miokarda.

Anemija može pogoršati postojeću srčanu insuficijenciju. Povišen hematokrit može ukazivati da je nedostatak kiseonika posledica plućnog oboljenja, urođene srčane mane sa cijanozom ili arteriovenskih malformacija u plućima.

Povišen serumski kreatinin može biti posledica primarnog bubrežnog oboljenja koje dovodi do simptoma srčane insuficijencije zbog volumnog opterećenja. Srčana

**Tabela 3 Procenjena funkcija bubrega na osnovu klirensa kreatinina prema Cockcroft and Gault<sup>[191]</sup>. Vrednosti za žene treba umanjiti za 15%.**

Klirens kreatinina =  $(140 - \text{godine}) \times \text{težina (kg)} \cdot 1,22/S\text{-kreatinin}$   
( $\mu\text{mol} \times \text{l}^{-1}$ )

insuficijencija i bubrežna disfunkcija često se sreću udruženo u okviru neke, već postojeće, bolesti, kao što je dijabetes ili arterijska hipertenzija, ili kao posledica izmenjene renalne perfuzije zbog smanjenog minutnog volumena. Takođe, i kod starijih osoba klirens kreatinina može biti smanjen. Za određivanje klirensa kreatinina pogledati tabelu 3.

Prekomerna upotreba diuretika i/ili ACE-inhibitora, ponekad, zajedno sa diureticima koji štede kalijum, mogući je razlog za visok nivo serumskog kreatinina. Nelečena srčana insuficijencija retko je udružena sa značajnim poremećajima elektrolita, ali su oni česti u pacijenata koji koriste diuretike. Enzimi jetre mogu biti uvećani zbog zastoja u jetri.

Analiza urina je korisna u otkrivanju proteinurije i glikozurije, što bi moglo da ukaže lekaru na mogućnost bubrežnog oboljenja ili postojanje dijabetesa mellitusa, bolesti koje mogu doprineti pojavi ili pogoršati srčanu insuficijenciju. Srčana insuficijencija kao posledica tireotoksikoze je često povezana sa brzom atrijskom fibrilacijom, koja može biti vodeći simptom tireotoksikoze kod starijih bolesnika. Hipotireoidizam se, takođe, može manifestovati kao srčana insuficijencija. Hiponatremia i bubrežna disfunkcija u prisustvu srčane insuficijencije ukazuju na lošu prognozu bolesti.

#### Ehokardiografija

\* Kako je, za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije, neophodan objektivan nalaz srčane disfunkcije u mirovanju, ehokardiografija je najpogodnija metoda za njeno dokumentovanje.

Transtorakalna ehokardiografija je brza, bezbedna i široko korišćena metoda za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije. Ona omogućava procenu dimenzija komora, debljinu zidova i geometriju komore, kao i analizu regionalne, globalne, sistolne i dijastolne komorske funkcije. Najvažniji i najjednostavniji parametar za procenu sistolne funkcije leve komore je ejskciona frakcija. Doppler ehokardiografija pruža podatke o funkciji svih valvula, što podrazumeva procenu regurgitacija i stenoza. Na osnovu brzine mlaza trikuspidne insuficijencije može se proceniti i pritisak u plućnoj arteriji.

Iako su merenja u jednodimenzionalnoj M-mod tehnici poboljšana boljom rezolucijom aparata, često nisu dovoljno pouzdana kod bolesnika sa sferično izmenjenom komorom kao i kod postojanja regionalne disfunkcije leve komore. Određivanje volumena leve komore biplanarnom metodom po Simpsonu<sup>[58]</sup>, je pouzdan način merenja, ali zahteva precizno obeležavanje endokarda. Iako kvantitativna vizuelna procena ima visoku senzitivnost i speci-

fičnost u utvrđivanju niske ejskcionone frakcije leve komore, ona je pouzdana samo kod iskusnih ehokardiografista. Druga merenja uključuju: frakciono skraćanje, indeks sferičnosti, procenu longitudinalnog skraćanja vlakana<sup>[59]</sup>, „index srčanog rada“<sup>[60]</sup> kao i „index regionalne pokretljivosti zidova“ leve komore<sup>[61]</sup>. Mada je vizuelna kvantifikacija sistolne disfunkcije leve komore na blagu, umerenu, ili značajnu - široko korišćena u kliničkoj praksi - standardizovana merenja je teško postići<sup>[62]</sup>. Tumačenje ejskcionone frakcije neposredno nakon akutnog miokarda, ili u prisustvu mitralne insuficijencije, je nepouzđano.

Među ehokardiografistima je slaba pouzdanost određivanja ejskcionone frakcije, čak i kada koriste isti način merenja. Sistolna funkcija leve komore se smatra očuvanom ukoliko je njena ejskcionona frakcija u mirovanju veća od 40–45%, ili ukoliko su, u odsustvu značajne mitralne regurgitacije, samo lako uvećani volumeni komore.

Doppler ehokardiografija pruža dodatne informacije o punjenju komora. Uobičajene metode merenja uključuju izovolumensko vreme relaksacije, odnos rane i atrijske faze punjenja leve komore, vreme deceleracije rane faze punjenja leve komore, trajanje atrijskog talasa i odnos sistolnog i dijastolnog protoka u plućnim venama. Normalne vrednosti ovih merenja zavise od starosti ispitanika. Ova merenja pružaju podatke o usporenoj relaksaciji ili smanjenoj komplijansi leve komore.

Analiza punjenja leve komore i protoka u plućnim venama, primenom pulsno Dopplera, zavisi od više fizioloških parametara, kao što su relaksacija i komplijansa leve komore, srčana frekvencija i starost bolesnika. Ovi parametri mogu biti pogrešno protumačeni zbog tehnoloških nedostataka opreme, ali i zbog postojanja srčane aritmije. U skorije vreme primena kolor M-mod Doppler tehnike, kao i merenje dijastolnih miokardnih brzina tkivnim Dopplerom, našle su svoje mesto u ispitivanju fenomena punjenja leve komore. U rukama iskusnog ehokardiografiste, Doppler ehokardiografija omogućava hemodinamska merenja, kao što su minutni i udarni volumen, gradijent pritiska i površina ušća kod stenotičnih valvula, volumen mitralne regurgitacije, kao i pritisak u arteriji pulmonalis u prisustvu trikuspidne i/ili pulmonarne regurgitacije.

Dijagnostičke kriterijume za srčanu insuficijenciju zbog dijastolne disfunkcije (uz očuvanu sistolnu funkciju) predložila je Evropska radna grupa za dijastolnu srčanu insuficijenciju<sup>[63]</sup>, ali nisu opšteprihvaćeni. Volumetrijsko određivanje leve pretkomore može biti od koristi<sup>[64]</sup>.

Kada je dijagnoza srčane insuficijencije potvrđena prisustvom srčane disfunkcije, ehokardiografija može biti od velikog značaja u određivanju njene etiologije. Primarna valvularna oštećenja mogu biti lako identifikovana. Regionalna akinezija, ili diskinezija, obično ukazuje na oboljenje koronarnih krvnih sudova, posebno u prisustvu istanjenog i/ili miokarda sa pojačanim eho odgovorom. Ehokardiografijom se može postaviti dijagnoza restriktivnog perikarditisa, amiloidoze srca ili hipertrofične kardiomiopatije.

Transezofagealna ehokardiografija se ne preporučuje kao rutinska metoda i može se koristiti samo kod bolesnika koji imaju nepovoljan ehokardiografski prozor, kod pacijenata sa komplikovanim valvularnim manama, kod bolesnika kod kojih se sumnja na disfunkciju mehaničke mitralne proteze ili kada je neophodno ustanoviti ili isključiti prisustvo tromba u aurikuli leve pretkomore.

Ponovljeni ehokardiogram se preporučuje samo kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom kod kojih je došlo do značajnih promena u kliničkom statusu, što može ukazivati na pogoršanje ili poboljšanje srčane funkcije.

#### *Dodatne neinvazivne metode*

U bolesnika kod kojih nije dobijeno dovoljno podataka ehokardiografskim pregledom u mirovanju, kao i kod bolesnika sa koronarnom bolešću i ozbiljnom srčanom insuficijencijom, mogu se primeniti i druge neinvazivne metode

#### STRES EHOKARDIOGRAFIJA

Farmakološka, ili stres ehokardiografija u naporu, je značajna za utvrđivanje ishemije koja može biti uzrok reverzibilne ili perzistentne disfunkcije leve komore, a važna je i u proceni postojanja ošamućenog i/ili hibernisanog segmenta miokarda<sup>[65]</sup>. Dozirana infuzija Dobutamina se koristi i za procenu kontraktilne rezerve<sup>[66]</sup>. Poboljšanje kontraktilnosti leve komore se registruje kada je koronarna rezerva očuvana, u prisustvu ošamućenog miokarda ili kod netransmuralnog infarkta miokarda. Bifazični odgovor ukazuje da je koronarna rezerva smanjena i da je miokard hibernisan. Mada je nekoliko manjih, nerandomiziranih studija pokazalo da revascularizacija miokarda može da popravi regionalnu funkciju, klinički status, kao i preživljavanje pacijenta sa hibernisanim miokardom<sup>[67,68]</sup>, sistematska procena vitalnosti miokarda kod koronarnih bolesnika sa srčanom insuficijencijom i sistolnom disfunkcijom ne može se, još uvek, preporučiti u rutinskoj praksi.

#### NUKLEARNA KARDIOLOGIJA

Radionukleotidna angiografija (RNA) omogućava precizno utvrđivanje ejsione frakcije leve, a nešto manje pouzdano, i desne komore, kao i merenje volumena srčanih šupljina. Moguća je i analiza dinamike punjenja leve komore. Sva ova merenja nisu pouzdana u prisustvu atrijalne fibrilacije. Planarna scintigrafija ili „single photon” emisiona kompjuterizovana tomografija (SPECT) se izvodi u miru ili u toku napora primenom Talijuma<sup>201</sup> ili 99m Tehnecijuma sestamibi. Ove metode omogućavaju otkrivanje i procenu rasprostranjenosti ishemije. Mada nuklearna kardiologija ima određenu dijagnostičku i prognostičku vrednost, njena rutinska upotreba se ne preporučuje. Kao i kod ehokardiografije, pouzdanost procene ejsione frakcije zavisi od tehnologije koja se koristi, međutim pouzdanost ponovljenih merenja radionukleotidnih metoda je mnogo veća od ehokardiografije.

#### MAGNETNA REZONANCIJA U KARDIOLOGIJI

Magnetna rezonancija (CMR) je najpouzdaniji metod za merenje volumena srca, debljine zidova i mase leve komore. Ovom metodom se pouzdano prikazuje zadebljanje perikarda, a može se odrediti i nekroza, perfuzija i funkcija miokarda. Kvantifikacija biohemijskih parametara, posebno onih vezanih za metabolizam miokarda, se analizira magnetnom rezonantnom spektroskopijom. Ovi podaci se uglavnom koriste samo u istraživačke svrhe. Za sada se CMR preporučuje kada druge metode ne daju zadovoljavajuće dijagnostičke podatke. Međutim, CMR je veoma značajna tehnika i za sada nije jasno definisano njeno mesto u dijagnostici bolesnika sa srčanom insuficijencijom<sup>[69]</sup>. Nije teško pretpostaviti da će razvoj savremene i skupe medicine usporiti progresiju srčanih oboljenja, ali će zato zahtevati precizniju kvantifikaciju srčane disfunkcije, što ova metoda i pruža.

#### ZNAČAJ VARIJABILNOSTI I POUZDANOSTI PONOVLJENIH MERENJA KOD RAZNIH METODA

Već je spomenut problem varijabilnosti različitih metoda. Dobra pouzdanost se registruje radionukleotidnim tehnikama, a verovatno najveća magnetnom rezonancijom. Pouzdanost različitih metoda se još uvek procenjuje i ispituje. U iste osobe, vrednosti ejsione frakcije su veće ako se koristi ehokardiografija, nego kad se koriste radionukleotidne tehnike, a vrednosti dobijene magnetnom rezonancijom su često i veće. Naglašava se potreba da svaka ustanova koja koristi neinvazivne metode za procenu srčane funkcije mora imati sopstvene referentne vrednosti utvrđene na sopstvenoj opremi, jer se u protivnom može desiti da apsolutne vrednosti ejsione frakcije budu različite pri primeni raznih metoda.

#### *Plućna funkcija*

\* Analiza plućne funkcije je od malog značaja u postavljanju dijagnoze hronične srčane insuficijencije. Međutim, ona može biti korisna kako bi se isključili respiratorni uzroci nedostatka vazduha.

Epidemiološke studije ukazuju da postoji značajna veza između hronične opstruktivne bolesti pluća i ishemičnog oboljenja srca, koje je jedno od glavnih uzroka srčane insuficijencije<sup>[70]</sup>. Forsirani vitalni kapacitet takođe je važan parametar procene težine i efekta primenjene terapije u bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom<sup>[71]</sup>. Forsirani vitalni kapacitet, kao i forsirani ekspiratorni volumen, koreliraju sa maksimalnom potrošnjom kiseonika (VO<sub>2</sub>max) kod ovih bolesnika. Maksimalni ekspiratorni protok i forsirani ekspiratorni volumen su sniženi u bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom, ali manje nego kod simptomatske opstruktivne bolesti pluća<sup>[72]</sup>. Ostali respiratorni parametri nisu značajni kod ovih bolesnika<sup>[73]</sup>. Dispneja i umor su glavni razlozi za ograničenu fizičku aktivnost pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom. Disfunkcija respiratornih mišića može takođe imati važnu ulogu<sup>[74]</sup>.

*Fizičko opterećenje*

\* U kliničkoj praksi, test fizičkog opterećenja ima ograničenu vrednost za dijagnostikovanje srčane insuficijencije. Međutim, normalan test pod maksimalnim opterećenjem kod bolesnika koji se ne leče od srčane insuficijencije isključuje srčanu insuficijenciju kao dijagnozu. Test opterećenja se kod ovih bolesnika primenjuje za procenu funkcionalnog stanja, kao i za procenu efekta lečenja i prognoze bolesti.

Preporuke za test opterećenja kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom je objavila Radna grupa za srčanu rehabilitaciju i fiziologiju fizičkog opterećenja, kao i Radna grupa za srčanu insuficijenciju Evropskog udruženja kardiologa<sup>[75]</sup>. Procena funkcionalnog kapaciteta zahteva da bolesnik potpuno upozna ono što se od njega zahteva. Idealno je da test bude prilagođen svakom bolesniku i da traje dok se ne postigne ciljno opterećenje u toku 8–12 minuta. Preporučuju se mali porasti opterećenja između fiksnih uvećanja, pri čemu se koristi pokretna traka ili bicikl ergometar. Potrošnja kiseonika je pouzdaniji pokazatelj podnošenja opterećenja nego samo vreme opterećenja. Značajno smanjenje saturacije kiseonikom, PaO<sub>2</sub>, arteriovenske razlike, smanjena ventilatorna rezerva, i normalan odnos između VO<sub>2</sub> i stepena opterećenja - ukazuje na oboljenje pluća.

U poslednje vreme test opterećenja se koristi u prognostičke svrhe, i stepen savladanog opterećenja je važna komponenta procene rizika u hroničnoj srčanoj insuficijenciji. Maksimalni VO<sub>2</sub> < 10 ml kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> ukazuje na visok rizik i lošu prognozu bolesti, a maksimalni VO<sub>2</sub> > 18 ml/kg/min govori o malom riziku i dobroj dugoročnoj prognozi. Vrednosti između ovih granica označene su kao „siva zona” pacijenata sa umerenim rizikom, bez mogućnosti dalje stratifikacije na osnovu VO<sub>2</sub>. Postojeći prognostički podaci za žene su nedovoljni da bi se izveo upotrebljiv zaključak. Za submaksimalno testiranje popularna je primena „hoda od šest minuta” koja može pružiti korisne prognostičke podatke kada je razdaljina hoda < 300 m<sup>[76,77]</sup>.

Do sada nisu zabeležene značajnije komplikacije za vreme izvođenja testa fizičkog opterećenja kod ovih bolesnika<sup>[75]</sup>.

*Invazivna ispitivanja*

\* Invazivne metode ispitivanja uglavnom nisu potrebne da bi se utvrdilo prisustvo srčane insuficijencije, ali mogu biti važne i u utvrđivanju njene etiologije i prognoze.

Najčešće se koriste tri dijagnostičke metode: selektivna koronarografija, hemodinamski monitoring i endomiokardijalna biopsija. Nijedna od navedenih metoda se ne primenjuje rutinski. Primenu kateterizacije srca i selektivne koronarografije treba razmotriti kada kod bolesnika postoji akutna ili akutizacija hronične srčane insuficijencije, kao i teška srčana insuficijencija (šok ili akutni edem pluća), a bolesnik ne reaguje na terapiju. Selektivnu koronarografiju treba uraditi i kod bolesnika sa jasnom

anginom pectoris ili nekom drugom manifestacijom ishemijske miokarda, ukoliko ne reaguje na uobičajnu terapiju. Ovu metodu treba primeniti i da bi se isključila koronarna bolest u bolesnika sa idiopatskom dilatativnom kardiomiopatijom. Ona je, takođe, indikovana kod bolesnika sa refrakternom srčanom insuficijencijom nepoznatog uzroka, kao i kod onih sa dokazanom značajnom mitralnom regurgitacijom ili oboljenjem aortnog zalistka. Kateterizacija srca i selektivna koronarografija se ne preporučuju kod bolesnika u terminalnoj fazi, kod onih koji nisu kandidati za revaskularizaciju miokarda ili operaciju na zalistcima, kao i kod bolesnika sa poznatom koronarnom anatomijom u odsustvu nove ishemijske epizode ili infarkta miokarda.

Korisno je praćenje hemodinamskih parametara pomoću Swan-Ganz katetera da bi se potvrdila dijagnoza, a isto tako i da bi se pratile reakcije i na primenu lekova kod sledećih grupa bolesnika: bolesni od akutne dekompenzacije koja ne reaguje povoljno na uobičajenu terapiju, od značajne mitralne regurgitacije koja se pogoršava u toku fizičkog opterećenja, u diferencijalnoj dijagnozi bolesnici sa hroničnim opstruktivnim oboljenjem pluća, bolesnici sa refrakternom srčanom insuficijencijom koji ne reaguju na odgovarajuće lečenje. Rutinsku kateterizaciju desnog srca ne treba koristiti da bi se započelo lečenje.

Endomiokardijalna biopsija je korisna za bolesnike sa srčanom insuficijencijom nepoznatog uzroka kod kojih je ishemijska isključena, a primarno oboljenje srčanog mišića veoma suspektno. Može biti značajna i u diferencijalnoj dijagnozi konstruktivnog perikarditisa i restriktivne kardiomiopatije.

*Natriuretski peptidi*

\* Merenje koncentracija natriuretskih peptida u plazmi može koristiti u postavljanju dijagnoze srčane insuficijencije, posebno kod nelečenih bolesnika.

U brojnim kliničkim i epidemiološkim studijama utvrđena je veza između smanjene funkcije leve komore i povećane koncentracije natriuretskih peptida u plazmi, što je otvorilo mogućnost biohemijske dijagnoze srčane insuficijencije<sup>[4,29,78]</sup>. Najpouzdaniji rezultati su dobijeni sa N terminalnim pretkomorskim natriuretskim peptidom (NT ANP)<sup>[29]</sup>, moždanim natriuretskim peptidom (BNP) i njegovim prethodnikom N terminalnim pro BNP (NT pro BNP).

Natriuretski peptidi su istraživani u manifestnoj srčanoj insuficijenciji, asimptomatskoj disfunkciji leve komore i akutnom infarktu miokarda. Određivanje ovih peptida je klinički značajno kao test za isključivanje dijagnoze srčane insuficijencije s obzirom na njihov visok negativni prediktivni značaj<sup>[3,78,79]</sup>.

Bolesnici za koje se sumnja da imaju srčanu insuficijenciju na osnovu povećane koncentracije natriuretskog peptida u plazmi, pogotovo prilikom prve posete, mogu se uputiti na dalja ispitivanja uključujući ehokardigrafiju ili druge testove za procenu srčane funkcije. Kod pacijenata sa normalnim koncentracijama, treba razmotriti druge

uzroke dispneje i pratećih simptoma. Prava klinička vrednost natriuretskih peptida još uvek nije u potpunosti ispitana. Epidemiološke studije ukazuju da oni imaju visoku negativnu prediktivnu vrednost, čak i kod bolesnika sa visokim rizikom od nastanka disfunkcije leve komore. Nove kliničke studije treba da utvrde pravu ulogu ovih peptida u postavljanju dijagnoze srčane insuficijencije.

Visok nivo natriuretskih peptida ukazuje da postoji veliki rizik za nastanak fatalnih kardiovaskularnih komplikacija, uključujući i smrtni ishod<sup>[80-82]</sup>. Smatra se, takođe, da ove supstance mogu imati i prognostički značaj jer postoje podaci da uspešno lečenje srčane insuficijencije dovodi do smanjenja nivoa natriuretskog peptida i koreliše sa poboljšanjem prognoze bolesti<sup>[83]</sup>.

#### LABORATORIJSKE ANALIZE

Razvoj skorašnjih laboratorijskih tehnika omogućuje primenu brzih, lako primenjivih metoda koji se mogu rutinski sprovesti u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Vreme i kliničko iskustvo će pokazati koja od ovih metoda je najuspešnija.

#### *Ostale neuroendokrine analize*

\* Drugi biohemijski testovi koji ukazuju na neuroendokrinu aktivaciju se ne preporučuju za rutinsko postavljanje dijagnoze ili procenu prognoze bolesnika.

Iako je značaj neuroendokrinih mehanizma u patogenezi srčane insuficijencije nesumnjiv, njihovo mesto u postavljanju dijagnoze ovog sindroma nije dovoljno ispitano. Postoje dokazi da, kod velikog broja bolesnika, nivo noradrenalina, renina, angiotensina II, aldosterona, endotelina-1 i adrenomedulina u plazmi koreliše sa težinom i prognozom srčane insuficijencije, ali kod pojedinih pacijenata ovi prediktori su ne samo nepouzdati već ih je i teško interpretirati. Diuretici, vasodilatatorni lekovi, ACE inhibitori i blokatori beta receptora menjaju koncentraciju neuroendokrinih supstanci u plazmi na kompleksan način, što ograničava njihovu dijagnostičku primenu. Porast noradrenalina u plazmi zabeležen je i kod zdravih osoba starijih od 75 godina, čak isto kao kod obolelih od srčane insuficijencije<sup>[84]</sup>.

#### *Holter elektrokardiografija (ambulantni EKG, 24- časovno snimanje EKG-om)*

\* Konvencionalni Holter monitoring nije značajan za postavljanje dijagnoze hronične srčane insuficijencije, iako je koristan za detekciju i kvantifikaciju tipa učestalosti i trajanja atrijalnih i ventrikularnih aritmija, koje mogu izazvati ili pogoršati simptome srčane insuficijencije. Ovu metodu treba primenjivati kod bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom i simptomatskim poremećajima ritma.

Visoka prevalencija ventrikularnih aritmija i ventrikularne tahikardije kod uznapredovale srčane insuficijencije je utvrđena u nekoliko velikih kliničkih studija, ali nije potvrđeno da li su ventrikularne aritmije siguran prediktor iznenadne smrti kod ovih bolesnika. U GESICA studiji,

kod bolesnika sa kratkotrajnom ventrikularnom tahikardijom utvrđeni su teži oblici srčane insuficijencije, povećana smrtnost, kao i veća incidencija iznenadne smrti<sup>[85]</sup>. Međutim, multivarijantna analiza CHF-STAT i PROMISE studija ukazuju na činjenicu da su ventrikularne aritmije nespecifičan prediktor smrtnosti. Na osnovu ovih podataka, može se zaključiti da izolovana interpretacija rezultata Holter monitoringa ne pruža dodatne podatke o prognozi<sup>[86]</sup>. Takođe, utvrđivanje asimptomatskih kompleksnih ventrikularnih aritmija pomoću ove metode, najčešće nema uticaja na odluku o primeni antiaritmične terapije ili terapije kardioverter defibrilatorom.

#### VARIJABILNOST SRČANE FREKVENCIJE

Varijabilnost srčane frekvencije je pokazatelj uravnoteženosti autonomnog nervnog sistema, a smanjena je u srčanoj insuficijenciji. Dijagnostičke i prognostičke vrednosti ove metode su opsežno analizirane<sup>[87-89]</sup>. Postoji korelacija između parametara varijabilnosti srčane frekvencije („time and frequency domain” analiza) i kliničkih i hemodinamskih varijabli<sup>[90,91]</sup>. Parametri varijabilnosti srčane frekvencije u „time domain” analizi mogu da prognoziraju mogućnost preživljavanja nezavisno od kliničkih i hemodinamskih podataka<sup>[86,92,93]</sup>. Iako su ova zapažanja potvrđena u velikim, prospektivnim, multicentričnim studijama<sup>[87]</sup> vrednost ove metode tek treba utvrditi u kliničkoj praksi.

#### *Kriterijumi za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije u kliničkoj praksi*

Po definiciji, za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije neophodno je postojanje simptoma srčane insuficijencije i objektivnog nalaza miokardne disfunkcije (tabela 1). Procena srčane funkcije je nedovoljna samo na osnovu kliničkih kriterijuma, već je neophodna primena objektivnih metoda. Ehokardiografija je najefikasnija metoda i ima široku primenu u kliničkom radu. Postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije podrazumeva, pre svega, prisustvo njenih simptoma i/ili znakova, i ne može se postaviti samo na osnovu laboratorijskih ispitivanja. Druge bolesti mogu biti slične srčanoj insuficijenciji, ali i pogoršati njene simptome i znake te moraju biti isključene (tabela 4).

Način postavljanja dijagnoze srčane insuficijencije kod bolesnika sa simptomima prikazan je na šemi 2 i mora se obavljati rutinski da bi se postavila pouzdana dijagnoza. Dodatna ispitivanja (tabela 5) moraju se sprovesti ili moraju biti ponovno razmatrana u slučajevima kada postoji dijagnostička dilema ili kad klinička slika ukazuje na reverzibilni uzrok srčane insuficijencije. Koronarna bolest je čest i potcenjen uzrok srčane insuficijencije. Ukoliko se proceni da bi bolesniku mogla koristiti revaskularizacija, treba uraditi selektivnu koronarografiju. Šema 2 predstavlja pojednostavljen način za procenu pacijenata sa simptomima srčane insuficijencije. Tabela 6. daje opšta uputstva o strategiji koja povezuje postavljanje dijagnoze i lečenje srčane insuficijencije.

**Tabela 4 Rutinske metode koje se primenjuju da bi se postavila dijagnoza i utvrdila etiologija srčane insuficijencije**

Metode	Dijagnoza srčane insuficijencije			Ukazuje na drugu ili alternativnu dijagnozu
	Neophodno	Potvrđuje	Ne potvrđuje	
Odgovarajući simptomi	+++		++ (ukoliko ne postoje)	
Odgovarajući znaci		+++	+ (ukoliko ne postoje)	
Dokazana srčana disfunkcija (najčešće eho-kardiografija)	+++		+++ (ukoliko ne postoje)	
Reakcija na terapiju		+++	+++ (ukoliko ne postoje)	
EKG			+++ (ukoliko je normalan)	
RTG grudnog koša		Ukoliko ima plućnu kongestiju ili postoji uvećanje srca	+ (ukoliko je normalan)	Plućno oboljenje
Krvna slika				Anemija/sekundarna policitemija
Biohemija i analiza urina				Oboljenje bubrega ili jetre/dijabetes
Koncentracija natriuretskog peptida u plazmi kod nelečenih pacijenata (ukoliko je dostupna)	+ (ukoliko je povećana)		+++ (ukoliko je normalna)	

+= od određene važnosti; +++=od velike važnosti

**Tabela 5 Dodatna ispitivanja radi potvrde dijagnoze ili postavljanja alternativne dijagnoze**

Ispitivanje	Dijagnoza srčane insuficijencije		Ukazuje na drugu ili alternativnu dijagnozu
	Potvrđuje	Ne potvrđuje	
Test opterećenja	+ (ukoliko pogoršava stajanje)	+++ (ukoliko je normalan)	
Ispitivanje funkcije pluća Ispitivanje tiroidne žlezde			Oboljenje pluća Oboljenje tiroidne žlezde
Invazivna dijagnostika i koronarografija Minutni volumen	+++ (ukoliko je snižen u mirovanju)	+++ (ukoliko je normalan prilikom opterećenja)	Koronarna arterijska bolest, ishemijska
Pritisak u levoj pretkomori	+++ (ukoliko je uvećan u mirovanju)	+++ (ukoliko je normalan u odsustvu terapije)	

## Lečenje srčane insuficijencije

### Uvod

U poslednjoj deceniji terapijski pristup srčanoj insuficijenciji je pretrpeo velike izmene. Savremeni terapijski pristup podrazumeva ne samo poboljšanje simptoma, već i prevenciju prelaska asimptomatske srčane disfunkcije u

simptomatsku srčanu insuficijenciju, zaustavljanje progresije srčane insuficijencije i smanjenje mortaliteta. Kako ovakva procena zahteva duži vremenski period, efekti novih preventivnih terapijskih postupaka biće poznati tek za nekoliko godina, za razliku od brzog terapijskog efekta simptomatskog lečenja. Ovakav pristup znači da se za svakog bolesnika mora postaviti kratkoročni i dugoročni terapijski plan i cilj. Osnovni terapijski

**Tabela 6 Način postavljanja dijagnoze i lečenje srčane insuficijencije**

1. Utvrditi da bolesnik ima srčanu insuficijenciju prema definiciji;
2. Utvrditi postojanje sledećih simptoma: edem pluća, gušenje pri fizičkom naporu, zamor, periferni edemi;
3. Odrediti ozbiljnost simptoma;
4. Utvrditi etiologiju srčane insuficijencije;
5. Utvrditi faktore koji izazivaju ili pogoršavaju tegobe bolesnika;
6. Utvrditi postojanje drugih bolesti koje mogu da izazivaju srčanu insuficijenciju i utiču na način lečenja;
7. Proceniti prognozu;
8. Predvideti komplikacije;
9. Posavetovati pacijenta i rodbinu;
10. Odabrati najprikladniji način lečenja;
11. Pratiti tok bolesti i prilagoditi način lečenja.

ciljevi u srčanoj insuficijenciji su sprečavanje remodeliranja srca, inhibicija aktivacije neuroendokrino sistema i citokina, sprečavanje zadržavanja tečnosti i renalne disfunkcije. Zbog kompleksnosti mehanizama aktiviranih u srčanoj insuficijenciji, terapijski pristup mora imati više strategija.

Mada je terapijski pristup srčanoj insuficijenciji složen (uključuje opšte mere, farmakološku terapiju, primenu različitih aparata i hirurške intervencije), sve metode se ne mogu primeniti na svakog bolesnika. Nepovoljni efekti i interakcije između raznih načina lečenja mogu dovesti do isključenja nekog njih. Kod ubrzanog pogoršanja kliničkog stanja mora se razmotriti promena terapijskog pristupa.

Postoje znatne regionalne razlike u pristupu lečenju srčane insuficijencije u Evropi. One su povezane sa etiološkim specifičnostima pojedinih podneblja i različitim mogućnostima raznih zdravstvenih sistema. Takođe, postoji nedovoljno i usporeno prihvatanje terapijskih principa čija je efikasnost dokazana multicentričnim randomiziranim megastudijama, što ukazuje na neophodnost stalne edukacije medicinskog kadra.

### Ciljevi u lečenju srčane insuficijencije

Ciljevi lečenja srčane insuficijencije su isti kao i ciljevi lečenja drugih bolesti i sadrže nekoliko opštih komponenti (tabela 7).

#### Prevenција srčane insuficijencije

Prevenција srčane insuficijencije je najvažniji i primarni cilj lečenja. Mnogi potencijalni uzroci oštećenja miokarda mogu se lečiti, pa se i stepen oštećenja miokarda može smanjiti. Na primer, kontrolisanje faktora rizika koji dovode do koronarne bolesti, lečenje ishemije, rano prepoznavanje akutnog infarkta miokarda, prevenција reinfarkta, precizna identifikacija i agresivno lečenje hipertenzije, prepoznavanje uzročnika specifičnih oboljenja

**Tabela 7 Ciljevi lečenja**

1. <i>Prevenција</i>
a) Prevenција i/ili kontrola oboljenja koje dovodi do srčane disfunkcije i insuficijencije
b) Prevenција progresije srčane insuficijencije nakon što je ustanovljena disfunkcija srca
2. <i>Morbiditet</i>
Održavanje ili poboljšanje kvaliteta života
3. <i>Mortalitet</i>
Produžen životni vek

srčanog mišića i blagovremena korekcija valvularnih i urođenih srčanih mana. Primarna prevenција srčane disfunkcije i srčane insuficijencije je široka oblast, koja prevazilazi obim ovih Preporuka.

Kada već postoji disfunkcija miokarda, prvi cilj je otklanjanje postojećeg uzroka srčane disfunkcije, ukoliko je to moguće (ishemija, toksične supstance, alkohol, droga, oboljenje tiroidne žlezde). Sledeći cilj savremene terapije je usporavanje progresije asimptomatske disfunkcije u srčanu insuficijenciju. Kako usporiti i/ili sprečiti progresiju asimptomatske disfunkcije leve komore, opisano je u poglavlju „Lečenje asimptomatske disfunkcije leve komore”.

### Lečenje hronične srčane insuficijencije

Terapijski pristup hroničnoj srčanoj insuficijenciji usled sistolne disfunkcije leve komore sastoji se od opštih saveta i drugih nefarmakoloških mera, farmakološke terapije, upotrebe aparata i hirurškog lečenja. Ovi terapijski principi prikazani su u tabeli 8.

Lečenje specifičnih podgrupa bolesnika, npr. starijih osoba, ili lečenje srčane insuficijencije zbog dijastolne disfunkcije, navedena su u zasebnim poglavljima ovog uputstva. Lečenje akutne srčane insuficijencije, edema pluća i kardiogenog šoka biće obrađeni u sledećoj verziji Preporuka.

### Nefarmakološko lečenje

#### Opšta uputstva i mere

(Stepen pouzdanosti dokaza C, ako nije drugačije navedeno)

#### EDUKACIJA PACIJENATA I PORODICE

Bolesnici sa hroničnom srčanom insuficijencijom i njihova bliža rodbina moraju dobiti opšta uputstva (tabela 9).

#### KONTROLA TEŽINE

Bolesnicima se preporučuje da težinu mere redovno (jednom dnevno, dva puta nedeljno) i u slučaju iznenađenog dobijanja u težini (preko 2 kg u toku tri dana) da odmah obaveste svog lekara, ili prilagode dozu diuretika, tj. povećaju dozu.

**Tabela 8 Načini lečenja - opšta uputstva i mere, fizička aktivnost i trening, farmakološka terapija, upotreba aparata i hirurško lečenje**


---

Nefarmakološko lečenje
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opšta uputstva i mere</li> <li>• Fizička aktivnost i trening</li> </ul>
Farmakološka terapija
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACE inhibitori</li> <li>• Diuretici</li> <li>• Blokatori beta receptora</li> <li>• Glikozidi digitalisa</li> <li>• Vazodilatatori (nitrati/hidralazin)</li> <li>• Pozitivno inotropni agensi</li> <li>• Antikoagulantna terapija</li> <li>• Antiaritmijski</li> <li>• Kiseonik</li> </ul>
Upotreba aparata i hirurško lečenje
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revaskularizacija, aortokoronarni baj pas, metode interventne kardiologije, druge hirurške metode</li> <li>• Pejsmejkeri</li> <li>• Implantabilni kardioverter defibrilator (ICD)</li> <li>• Transplantacija srca, privremena mehanička podrška leve komore, veštačko srce</li> <li>• Ultrafiltracija, hemodijaliza</li> </ul>

---

**DIJETETSKI REŽIM**

**Natrijum** - Kontrola količine soli u ishrani je važan problem, pre u teškim nego u blagim oblicima srčane insuficijencije. Zamene za so se moraju koristiti oprezno jer mogu sadržati kalijum, pa u velikoj količini, u kombinaciji sa ACE inhibitorima, mogu dovesti do hiperkalemije<sup>[94]</sup>.

**Tečnost** - Unos tečnosti kod bolesnika sa teškom srčanom insuficijencijom mora se smanjiti, bez obzira na nivo natrijuma. Koliko treba ograničiti unos tečnosti kod pojedinih bolesnika još uvek nije tačno utvrđeno. U praksi se preporučuje ograničenje unosa tečnosti na 1,5–2 l kod bolesnika sa teškom srčanom insuficijencijom.

**Alkohol** - Umereno uzimanje alkohola je dozvoljeno. Alkohol treba zabraniti bolesnicima kod kojih se sumnja na alkoholnu kardiomiopatiju. Pokazalo se da konzumiranje male do umerene količine alkohola poboljšava prognozu kod bolesnika sa disfunkcijom leve komore<sup>[95]</sup>.

**GOJAZNOST**

Lečenje hronične srčane insuficijencije podrazumeva smanjenje telesne težine kod prekomerno gojaznih osoba. Prekomerna težina postoji ukoliko je indeks telesne mase (trenutna težina u kg podeljena sa visinom u m<sup>2</sup>) između 25 i 30, a gojaznost ukoliko je on veći od 30.

**ABNORMALNI GUBITAK TEŽINE**

Klinička ili latentna neuhranjenost postoji u oko 50% bolesnika sa teškom srčanom insuficijencijom<sup>[4]</sup>. Totalni gubitak masnog tkiva, odnosno mala telesna masa koju prati dalji gubitak težine, naziva se kardijalna kaheksija<sup>[96]</sup>. Kardijalna kaheksija je važan prediktor loše prognoze<sup>[97]</sup>.

Svrha lečenja je uvećati telesnu težinu, najbolje uvećanjem mišićne mase uz adekvatnu fizičku aktivnost.

**Tabela 9 Teme o kojima treba razgovarati sa bolesnicima koji imaju srčanu insuficijenciju i sa njihovim porodicama**


---

Opšta uputstva
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Objasniti šta znači srčana insuficijencija i zašto se javljaju simptomi</li> <li>• Koji su uzroci srčane insuficijencije</li> <li>• Kako prepoznati simptome</li> <li>• Šta uraditi u slučaju pojave simptoma</li> <li>• Kontrola telesne težine</li> <li>• Racionalizacija lečenja</li> <li>• Važnost pridržavanja preporučene farmakološke i nefarmakološke terapije</li> <li>• Uzdržavanje od pušenja</li> <li>• Prognoza</li> </ul>
Savet o uzimanju lekova
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efekti</li> <li>• Doza i vreme uzimanja lekova</li> <li>• Nuspojave i kontraindikacije</li> <li>• Znaci intoksikacije</li> <li>• Kako postupiti u slučaju da se preskoči uzimanje leka</li> <li>• Samozbrinjavanje</li> </ul>
Odmor i fizička aktivnost
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odmaranje</li> <li>• Rad</li> <li>• Dnevne fizičke aktivnosti</li> <li>• Seksualne aktivnosti</li> <li>• Rehabilitacija</li> </ul>
Vakcine
Putovanja
Dijetalne i socijalne navike
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrolisati unos natrijuma kada je to potrebno, npr. kod bolesnika sa teškom srčanom insuficijencijom</li> <li>• Izbegavati prekomerni unos tečnosti u teškoj srčanom insuficijenciji</li> <li>• Izbegavati prekomerni unos alkohola</li> <li>• Prestati sa pušenjem</li> </ul>

---

Mali, česti obroci preporučuju se kada uzimanje hrane izaziva mučninu, gušenje i osećaj nadutosti.

**PUŠENJE**

Bolesnik bi trebalo obavezno da prestane sa pušenjem. Treba preporučiti svako sredstvo koje može pomoći da bolesnik prestane da puši, uključujući nikotinske zamene.

**PUTOVANJA**

Velike visine, velike vrućine i vlažna mesta treba izbegavati. Kraći letovi avionom manje zamaraju od dugih putovanja drugim sredstvima transporta. Kod bolesnika sa teškom srčanom insuficijencijom dugi letovi mogu prouzrokovati ozbiljne probleme (dehidracija, otok ekstremiteta i trombozu dubokih vena), te bolesnike treba blagovremeno upozoriti. Promenjena ishrana za vreme putovanja često dovodi do poremećaja gastrointestinalne ravnoteže. U toplim i vlažnim klimatskim uslovima korišćenje diuretika i vazodilatatora mora biti prilagođeno ekcesivnom gubitku natrijuma i tečnosti.

Razmotriti mogućnost prekomernog gubitka težine kada je

- a) telesna težina <90% od idealne telesne težine ili
- b) registrovan neželjen gubitak težine od bar 5 kg ili više od 7,5% od težine u proteklih šest meseci i/ili ako je indeks telesne mase (težina/visina<sup>2</sup>) manji od 22 kg/m<sup>2</sup>

#### SEKSUALNA AKTIVNOST

Nije moguće dati precizno uputstvo za najuspešnije upražnjavanje seksualne aktivnosti. Bolesnike koji nisu ozbiljno ugroženi, ali su uplašeni, treba ohrabrivati, kao i partnera koji je nekada čak i više uplašen, a moguće je uputiti par u specijalno savetovalište. Preporučiti, ukoliko je prikladno, sublingvalnu primenu nitroglicerina pre odnosa i upozoriti bolesnika da izbegava prevelika seksualna uzbuđenja. Pacijenti u NYHA klase II su umereno ugroženi, a pacijentima klase III i IV prethodi veliki rizik srčane dekompenzacije koji može biti izazvan seksualnom aktivnošću<sup>[98]</sup>.

#### UPUSTVA O IMUNIZACIJI

Nema dokaza o uticaju imunizacije na bolesnike sa srčanom insuficijencijom. Imunizacija od influence i pneumokoknih infekcija može umanjiti rizik od respiratornih infekcija, koje često pogoršavaju srčanu insuficijenciju.

#### SAVETOVANJE O KORIŠĆENJU LEKOVA

Treba podsticati bolesnika da (ukoliko je moguće) sam procenjuje doze diuretika. Procena se zasniva na poboljšanju simptoma i balansu tečnosti. U okvirima specifičnih i individualnih ograničenja, bolesnici mogu sami da prilagode dozu diuretika.

Bolesnik mora upoznati terapijske i sporedne (nepoželjne) efekte lekova. Neophodno je, takođe, bolesnika upoznati i sa ostalim neophodnim informacijama vezanim za delovanje lekova, kao što su: poboljšanja nastupaju postepeno i potpuna su tek posle nekoliko nedelja, a kod primene nekih lekova i posle više meseci lečenja; doziranje treba da bude obazrivo na početku primene leka, najmanje nekoliko nedelja, a kod nekih lekova i više meseci; doziranje ACE inhibitora i blokatora beta receptora se vrši postepeno do maksimalne doze koja neće direktno poboljšati simptome; ako dođe do dehidracije (proliv, prekomerno znojenje u toplim klimatskim uslovima) treba smanjiti dozu diuretika; ukoliko dođe do simptomatske hipotenzije promeniti terapiju (smanjiti diuretike i, ukoliko je potrebno, privremeno smanjiti ACE inhibitore); objasniti moguću pojavu kašlja i smanjenog osećaja ukusa u toku terapije ACE inhibitorima; izbegavati nesteroidne inflamatorne agense u kombinaciji sa ACE inhibitorima; objasniti moguće korišćenje nitrata, sublingvalno ili u obliku spreja, kao terapijsku meru kod akutne dispneje ili kao prevenciju u nekim situacijama.

#### LEKOVI KOJE TREBA IZBEGAVATI ILI BITI OPREZAN PRILIKOM NJIHOVE UPOTREBE

Kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom, bez obzira na težinu bolesti, neke lekove treba obazrivo koristiti ili izbegavati<sup>[99]</sup>. Tu spadaju:

1. Nesteroidni antiinflamatorni lekove
2. Antiaritmici I klase
3. Antagonisti kalcijuma (verapamil, diltiazem, prva generacija dihidropiridinskih derivata)
4. Triciklični antidepresivi
5. Kortikosteriodi
6. Litijum

#### Mirovanje, fizičko opterećenje i trening

##### MIROVANJE

Bolesnici sa stabilnom formom srčane insuficijencije ne bi trebalo da miruju. Kada se javi akutna srčana insuficijencija ili destabilizacija hronične srčane insuficijencije, treba izbegavati bilo kakvu fizičku aktivnost i što više se odmarati. Pasivne vežbe se izvode radi sprečavanja neželjenih efekata dužeg ležanja i smanjenja rizika od nastanka venske tromboze. Kada se kliničko stanje pacijenta poboljša, treba pristupiti vežbama disanja i aktivnoj mobilizaciji.

##### FIZIČKO OPTEREĆENJE

Kada je bolesnik stabilan, treba ga ohrabriti da obavlja dnevne fizičke aktivnosti, kako bi održao fizičku kondiciju i mišićni tonus. Naporne ili izometrijske vežbe, kao i takmičarske sportove, treba zabraniti. Ukoliko je pacijent zaposlen, treba pažljivo razmotriti radne uslove i dati preporuku o nastavku ili modifikaciji profesionalne aktivnosti.

##### FIZIČKO VEŽBANJE

Vežbanje se preporučuje stabilnim pacijentima u II i III NYHA klasi. Smanjena tolerancija napora u slučajevima hronične srčane insuficijencije ima multifaktorsku etiologiju. Promene perifernog muskularnog sistema su isto tako važne kao i smanjena inotropna rezerva srca. Nekoliko manjih kliničkih, kao i neke randomizirane studije, su pokazale da redovno vežbanje može da poboljša fizički kapacitet ovih bolesnika za 15–25%, redukuje simptome i da povoljno utiče na kvalitet života kod stabilnih pacijenata u II i III NYHA klasi. Nije utvrđeno značajno pogoršanje simptoma ili nepovoljan efekat na srce tokom fizičkog vežbanja.

Evropsko udruženje kardiologa publikovalo je nedavno Standardne preporuke za vežbanje pacijenata sa srčanom insuficijencijom<sup>[100]</sup>.

Vežbe se mogu izvoditi u intervalima ili redovno, uz poželjnu srčanu frekvencu, koja treba da bude 60–80% od maksimalne pretpostavljene srčane frekvence. Vežbanje u intervalima može dovesti do bolje stimulacije perifernih mišića kontinuirano vežbanje, uz minimalno kardiovaskularno naprezanje. Prilikom vežbanja treba voditi računa o trajanju, frekvenciji i intenzitetu vežbi. Detelji su dati u tabeli 10.

**Tabela 10 Fizičko vežbanje****Redovno vežbanje**

*Frekvencija izvođenja:* Kraće vežbanje (5–10 minuta) više puta dnevno treba preporučiti težim bolesnicima, duže (20–30 minuta) vežbanje 3–5 puta nedeljno treba savetovati bolesnicima sa dobrim funkcionalnim kapacitetom.

*Intenzitet vežbanja:* Početno poboljšanje aerobnog kapaciteta i simptoma u tradicionalnim programima javlja se nakon četiri nedelje.

Maksimalno vreme koje je potrebno da bi se bolesnik utrenirao i fizički i kardiopulmonalni parametri stabilizovali iznost 16–26 nedelja;

Uočene su tri faze napredovanja u postizanju fizičke utreniranosti: početna faza, povećanje fizičke sposobnosti i faza održanja.

Početna faza: intenzitet treba držati na niskom nivou (40–50% od max. VO<sub>2</sub>), produžavati trajanje vežbi od 5 do 15 minuta. Trajanje i frekvencija vežbanja povećava se u skladu sa simptomima i kliničkim statusom.

U fazi povećanja fizičke sposobnosti, postepeno povećavati intenzitet vežbanja - primarni cilj (50%, 60%, 70%, čak i 80% od max. VO<sub>2</sub>, ukoliko se toleriše), produžetak vežbanja na 15–20, pa čak i 30 minuta - sekundarni cilj.

Faza održavanja u programu vežbanja obično počinje nakon šest meseci od početka vežbanja. Dalja poboljšanja mogu biti minimalna, ali nastavak vežbanja je važan. Efekti tronedeljnog kućnog vežbanja gube se nakon tri nedelje ako se aktivnost smanji, zbog čega treba primeniti program dugoročnog vežbanja kao deo terapije hronične srčane insuficijencije.

**Vežbanje u intervalima**

*Bicikl ergometrija:* Kod ove metode faza vežbanja od 30 sekundi i faza oporavka od 60 sekundi mogu biti korisne, ukoliko je intenzitet 50% maksimalnog kratkoročnog kapaciteta vežbanja. Maksimalni kapacitet vežbanja određuje se na taj način što pacijent počinje okretanjem pedale „na prazno” tri minuta, nakon čega se opterećenje povećava za 25 W svakih 10 sekundi. Za vreme faze oporavka pacijent okreće pedale pri opterećenju od 10 W.

*Pokretna traka:* Na pokretnoj traci preporučuju se faze vežbanja i oporavka u trajanju od po 60 sekundi.

**Farmakološka terapija***Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima*

- \* ACE inhibitori se preporučuju kao lekovi za bolesnika sa smanjenom sistolnom funkcijom leve komore i ejakcionom frakcijom manjom od 40 do 45% (videti neinvazivne metode za vizuelizaciju srca strana 1532) (dokaz stepena pouzdanosti A).
- \* Dozu ACE inhibitora treba postepeno povećavati do doze koja se pokazala efikasnom u velikim, kontrolisanim studijama o srčanoj insuficijenciji (dokaz stepena pouzdanosti A), a ne samo do simptomatskog poboljšanja stanja bolesnika (dokaz stepena pouzdanosti C).

## ACE INHIBITORI U ASIMPTOMATSKOJ DISFUNKCIJI LEVE KOMORE

Asimptomatski bolesnici sa potvrđenom disfunkcijom leve komore imaju koristi od dugotrajne terapije ACE inhibitorima. Podaci iz studija SOLVD Prevention Study, SAVE i TRACE pokazali su da asimptomatski bolesnici sa disfunkcijom leve komore na terapiji ACE inhibitorima imaju manju incidenciju manifestnih srčanih dekompenzacija i hospitalizacija zbog srčane insuficijencije<sup>[12,101]</sup> (dokaz stepena pouzdanosti A).

ACE INHIBITORI U SIMPTOMATSKOJ SRČANOJ INSUFICIJENCIJI  
Svi bolesnici sa simptomatskom srčanom insuficijencijom zbog sistolne disfunkcije leve komore treba da budu na terapiji ACE inhibitorom (dokaz stepena pouzdanosti A).

Primena ACE inhibitora značajno poboljšava preživljavanje, simptome i smanjuje broj hospitalizacija bolesnika sa umerenom i teškom srčanom insuficijencijom i sistolnom disfunkcijom leve komore. U odsustvu retencije tečnosti, ACE inhibitori bi trebalo da budu lekovi izbora u terapiji srčane insuficijencije. U bolesnika sa retencijom tečnosti treba ih dati zajedno sa diureticima (dokaz stepena pouzdanosti B)

Skorašnja meta-analiza 12763 bolesnika sa disfunkcijom leve komore i/ili srčanom insuficijencijom iz pet velikih randomiziranih studija, uključujući tri koje su obuhvatile bolesnike u ranom postinfarktnom periodu, pokazala je da ACE inhibicija značajno smanjuje mortalitet, prijeme u bolnicu zbog srčane insuficijencije i reinfarkta, nezavisno od godina, pola i prethodne upotrebe diuretika, aspirina i blokatora beta receptora. Primena ACE inhibitora je imala veoma povoljne efekte kod bolesnika sa različitim stepenom oštećenja funkcije leve komore<sup>[102]</sup>.

Najveća korist od terapije ACE inhibitorima dokazana je u bolesnika sa najtežim stepenom srčane insuficijencije. ACE inhibicija značajno poboljšava preživljavanje bolesnika sa znacima ili simptomima srčanog popuštanja tokom akutne faze infarkta miokarda, čak i kada su simptomi srčane insuficijencije prolazni<sup>[103]</sup>. Pored uticaja na mortalitet, ACE inhibitori poboljšavaju i funkcionalnu sposobnost bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Nasuprot ovim, ubedljivo povoljnim efektima, skromno je poboljšanje tolerancije fizičkog opterećenja terapijom ACE inhibitorima. Štaviše, dok ACE inhibitori mogu sprečiti pogoršanje funkcije leve komore i smanjiti dalju dilataciju srca, oni ne dovode do konzistentnog smanjenja

**Tabela 11 Doze ACE inhibitora koje su se pokazale efikasnim u velikim, kontrolisanim studijama o srčanoj insuficijenciji ili disfunkciji leve komore**

	Studije mortaliteta		
	Lek	Ciljna doza	Prosečna dnevna doza
<i>Studije o hroničnoj srčanoj insuficijenciji</i>			
Consensus Trial Study Group, 1978 <sup>[192]</sup>	Enalapril	20 mg dva puta dnevno	18,4 mg
Cohn <i>et al.</i> (V-HeFT II, 1991) <sup>[142]</sup>	Enalapril	10 mg dva puta dnevno	15,0 mg
The SOLVD Investigators, 1991 <sup>[193]</sup>	Enalapril	10 mg dva puta dnevno	16,6 mg
ATLAS <sup>[109]</sup>	Lisinopril	Visoka doza: Niska doza:	32,5–35 mg dnevno 2,5–5 mg dnevno
<i>Studije sa disfunkcijom leve komore nakon infarkta miokarda sa ili bez srčane insuficijencije</i>			
Pfeffer <i>et al.</i> (SAVE, 1992) <sup>[194]</sup>	Kaptopril	50 mg tri puta dnevno	(podaci nisu dostupni)
AIRE <sup>[103]</sup>	Ramipril	5 mg dva puta dnevno	(podaci nisu dostupni)
TRACE <sup>[101]</sup>	Trandolapril	4 mg dnevno	(podaci nisu dostupni)

veličine srca<sup>[104,105]</sup>. Povoljni terapijski učinak može se brzo izgubiti nakon prekida terapije ACE inhibitorima<sup>[104,106]</sup>.

Dozu ACE inhibitora treba uvek postepeno povećavati do ciljne doze korišćene u velikim kontrolisanim studijama (ukoliko je bolesnik podnosi), a radi poboljšanja dugoročnog preživljavanja bolesnika. Dozu ACE inhibitora ne treba određivati samo na osnovu poboljšanja simptoma. Značajna neželjena dejstva terapije ACE inhibitorima su: hipotenzija, sinkopa, bubrežna insuficijencija, hiperkalemija i angioedem. Iako kašalj može često biti simptom samog srčanog popuštanja ili istovremene druge bolesti (npr. bolesti respiratornog sistema), suvi kašalj može biti izazvan ACE inhibitorima. Težak kašalj može biti razlog da se lečenje ACE inhibitorima prekine. Neki bolesnici pri ponovnom uvođenju ACE inhibitora manje kašlju. Najbolja zamena za ACE inhibitore kod ovih bolesnika su antagonisti angiotenzinskih receptora ili, ako su oni kontraindikovani, kombinacija visokih doza nitrata i hidralazina. Empirijski podaci govore protiv upotrebe nesteroidnih antiinflamatornih lekova da bi se suprimirao kašalj, jer se srčana insuficijencija može pogoršati. Natrijum hromoglikat ili inhibitori tromboksana sintetaze mogu suprimirati kašalj tokom terapije ACE inhibitorima<sup>[107]</sup>.

Promene sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, kao i povećanje kreatinina u serumu, najčešće su beznačajni u normotenzivnih bolesnika. Umerena bubrežna insuficijencija i relativno nizak pritisak (kreatinin u serumu do 250  $\mu\text{mol/l}$  i sistolni pritisak do 90 mmHg) nisu kontraindikacije za terapiju ACE inhibitorom. Nivo kreatinina u serumu može se povećati za 10–15% u bolesnika sa teškom srčanom insuficijencijom, nezavisno od početnih vrednosti serumskog kreatinina<sup>[108]</sup>. Kod najvećeg broja ovih bolesnika nivo kreatinina će, tokom kontinuiranog lečenja ACE inhibitorima, ili ostati stabilan ili će se smanjiti na vrednosti pre ACE inhibicije. Mortalitet je veći u bolesnika sa povišenim vrednostima kreatinina i oni imaju najviše koristi od ove terapije. Rizik od hipotenzije i disfunkcije bubrega povećan je u bolesnika sa teškom srčanom insuficijencijom, bolesnika pod terapijom visokim dozama

diuretika, starijih bolesnika i bolesnika sa renalnom disfunkcijom ili hiponatremijom. Promene u nivou kalijuma u serumu su najčešće male (0,2 mmol/l). Blaga hiperkalemija nije, ako su vrednost kalijuma u serumu veće od 5,5 mmol/l kontraindikacija za upotrebu ACE inhibitora. Ako bolesnik uzima diuretike koji štede kalijum, treba ih prekinuti tokom uvođenja ACE inhibitora.

Apsolutne kontraindikacije za početak terapije ACE inhibitorom su bilateralna stenoza renalne arterije i angioedem tokom prethodne terapije ACE inhibitorima.

Povoljan uticaj ACE inhibicije u srčanoj insuficijenciji je potvrđen za doze koje su često veće od onih u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U studiji ATLAS, morbiditet, izražen kod hospitalizacije zbog srčane insuficijencije, bio je snižen u bolesnika koji su primali veće doze u odnosu na one koji su dobijali manje doze ACE inhibitora<sup>[109]</sup>. Doze održavanja, za koje je u mnogim studijama pokazano da su efikasne prikazane su u tabeli 11.

Preporučene početne i doze održavanja ACE inhibitora koje su odobrene za lečenje srčane insuficijencije u Evropi prikazane su u tabeli 12. Terapiju ACE inhibitorima treba uvek početi malim dozama, a potom ih postepeno povećavati do ciljne doze. Preporuke za početak terapije ACE inhibitorom date su u tabeli 13.

#### POČETAK TERAPIJE ACE INHIBITORIMA

Dok rezultati studija koje su u toku ne budu poznati, smatra se da dozu odabranog ACE inhibitora treba postepeno povećavati do maksimalne ciljne doze korišćene u kliničkim studijama. Na početku terapije posebnu pažnju treba obratiti na uputstvo za upotrebu leka.

Redovno praćenje bubrežne funkcije se savetuje: (1) pre početka terapije, 1–2 nedelje nakon svakog povećanja doze, posle 3 meseca, i nakon svakih 6 meseci; (2) pri promeni terapije koja može uticati na bubrežnu funkciju; (3) u bolesnika sa prethodnom ili sadašnjom bubrežnom disfunkcijom ili poremećajima elektrolita, kada su potrebne i češće kontrole.

Posebnu pažnju treba obratiti na bolesnike sa niskim sistolnim krvnim pritiskom ili serumskim kreatininom

**Tabela 12 Preporučene doze održavanja u lečenju ACE inhibitorima\***

Lek	Početna doza	Doza održavanja
Benazepril	2,5 mg	5–10 mg dva puta dnevno
Kaptopril	6,25 mg tri puta dnevno	25–50 mg tri puta dnevno
Enalapril	2,5 mg dnevno	10 mg dva puta dnevno
Lisinopril	2,5 mg dnevno	5–20 mg dnevno
Kvinapril	2,5–5 mg dnevno	5–10 mg dnevno
Perindopril	2 mg dnevno	4 mg dnevno
Ramipril	1,25–2,5 mg dnevno	2,5–5 mg dva puta dnevno
Cilazapril	0,5 mg dnevno	1–2,5 mg dnevno
Fosinopril	10 mg dnevno	20 mg dnevno
Trandolapril	1 mg dnevno	4 mg dnevno

\*Preporuke proizvođača

preko 250  $\mu\text{mol/l}$ . Bolesnici sa sistolnim pritiskom manjim od 100 mmHg treba da započnu terapiju pod nadzorom kardiologa. Nizak krvni pritisak (manji od 90 mmHg) tokom terapije ACE inhibitorima je prihvatljiv ako je bolesnik asimptomatski.

### Diuretici

DIURETICI HENLEOVE PETLJE, TIAZIDI, METOLAZON

\* Diuretici su esencijalni lekovi u terapiji simptomatske srčane insuficijencije sa retencijom tečnosti, koja se manifestuje kao plućna kongestija ili periferni edemi (dokaz stepena pouzdanosti A), iako ne postoje kontrolisane, randomizirane studije koje bi procenile uticaj ovih lekova na preživljavanje. Upotreba diuretika dovodi do naglog poboljšanja dispoje i povećanja tolerancije fizičkog opterećenja (dokaz stepena pouzdanosti B)<sup>[110,111]</sup>.

\* Diuretici, ako je to moguće, treba uvek da se daju u kombinaciji sa ACE inhibitorima (dokaz stepena pouzdanosti C).

Detaljne preporuke i glavna neželjena dejstva prikazani su u tabelama 14. i 15.

Diuretici Henleove petlje, tiazidi i metolazon koriste se u različitim oblicima srčane insuficijencije. Blaga srčana insuficijencija uspešno se leči tiazidnim diuretikom, ali kada se srčana insuficijencija pogorša diuretici Henleove petlje najčešće postaju neophodni. U ekvivalentnim dozama, svi diuretici Henleove petlje povećavaju diurezu. Bolesnici sa teškom srčanom insuficijencijom često zahtevaju povećanje doze diuretika Henleove petlje. Ovo može biti posledica pogoršanja renalne funkcije ili smanjenja gastrointestinalne apsorpcije furosevida. Intravenska primena diuretika i, naročito, kontinuirana intravenska infuzija, često uspevaju da prevaziđu rezistenciju na diuretike<sup>[112]</sup>.

Tiazidni diuretici su manje efikasni kada je jačina glomerulske filtracije manja od 30 ml/min, što je često kod starijih bolesnika sa srčanom insuficijencijom. U teškoj srčanoj insuficijenciji tiazidi imaju sinergistički efekat sa diureticima Henleove petlje i mogu se kombinovati<sup>[113]</sup>. Verovatno je da je ova kombinacija efikasnija i da se bolje podnosi u odnosu na povećanje doze diuretika Henleove petlje. Metolazon je snažan diuretik, često se koristi kada prethodno upotrebljeni lekovi ne deluju i dodaje se diureticima Henleove petlje. Metolazon nije dostupan u svim evropskim zemljama.

### Diuretici koji štede kalijum

\* Diuretici koji štede kalijum treba uvesti u terapiju srčane insuficijencije samo ako se hipokalijemija održava uprkos ACE inhibiciji ili u slučaju teške srčane insuficijencije koja ne reaguje na kombinovanu terapiju ACE inhibitora i niskih doza spironolaktona (dokaz stepena pouzdanosti C).

\* Suplementacija kalijumom je manje efikasna u ovoj kliničkoj situaciji (dokaz stepena pouzdanosti B).

**Tabela 13 Preporuke za početak terapije ACE inhibitorom u lečenju srčane insuficijencije**

1. Razmotriti potrebu za primenom diuretika i vazodilatatora i utvrditi njihove doze
2. Izbegati prekomernu diurezu pre terapije. Smanjiti ili obustaviti diuretike, ako se koriste, za 24 h.
3. Uputno je započeti terapiju uveče, kada je bolesnik u ležećem položaju, kako bi se izbegao potencijalni hipotenzivni efekat (nema podataka koji bi potvrdili postojanje ovog fenomena u srčanoj insuficijenciji) (Dokaz stepena pouzdanosti C). Kada se terapija počinje ujutro, preporučuje se posmatranje bolesnika tokom nekoliko sati i praćenje krvnog pritiska.
4. Početi sa niskom dozom (tabela 12) i povećavati je do doze održavanja koja se pokazala efikasnom u velikim studijama (tabela 11).
5. Ako se značajno pogoršava bubrežna funkcija, obustaviti terapiju.
6. Izbegavati diuretike koji štede kalijum u početku terapije ACE inhibitorom.
7. Izbegavati nesteroidne antiinflamatorne lekove.
8. Kontrolisati krvni pritisak, bubrežnu funkciju i elektrolite 1–2 nedelje nakon svakog povećanja doze, posle 3 meseca i posle svakih 6 meseci.

Bolesnici koji bi trebalo da budu pod nadzorom kardiologa:

1. Bolesnici sa nepoznatim uzrokom srčane insuficijencije
2. Ukoliko je sistolni krvni pritisak manji od 100 mmHg
3. Sa nivoom kreatinina u serumu većim od 150  $\mu\text{mol/l}$
4. Sa nivoom natrijuma u serumu većim od 135 mmol/l
5. Sa teškom srčanom insuficijencijom
6. Sa valvularnom manom kao primarnim uzrokom

**Tabela 14 Diuretici**

Početna terapija diureticima

- Diuretici Henleove petlje ili tiazidi.

Uvek se primenjuju uz terapiju ACE inhibitorom.

- Ako je jačina glomerulske filtracije manja od 30 ml/min ne primenjivati tiazidne diuretike, osim kada se daju istovremeno sa diureticima Henleove petlje.

Ukoliko je efekat lečenja nezadovoljavajući:

1. povećati dozu diuretika
2. primeniti istovremeno tiazidne i diuretike Henleove petlje
3. ukoliko se retencija tečnosti održava primeniti diuretik Henleove petlje dva puta dnevno
4. u teškoj hroničnoj srčanoj insuficijenciji dodati metolazon i često kontrolisati nivo kreatinina i elektrolita.

Diuretici koji štede kalijum: triamteren, amilorid, spironolakton

- Primeniti ih samo ukoliko se hipokalijemija održava nakon početka terapije sa ACE inhibitorima i diureticima.
- Početi niskom dozom tokom prve nedelje, kontrolisati nivo kalijuma i kreatinina u serumu nakon 5–7 dana i prilagoditi dozu prema dobijenim vrednostima. Ponovo kontrolisati navedene parametre svakih 5–7 dana do stabilizacije nivoa kalijuma.

**Tabela 15 Diuretici (oralni): doze i neželjena dejstva**

	Inicijalna doza (mg)		Maksimalna preporučena dnevna doza (mg)		Glavna neželjena dejstva
	+ACE-I	–ACE-I	+ACE-I	–ACE-I	
<b>Diuretici Henleove petlje</b>					
Furosemid	20–40		250–500		Hipokalemija, hipomagnezemija, hiponatremija
Bumetanid	0,5–1,0		5–10		Hiperurikemija, intolerancija glukoze,
Torasemid	5–10		100–200		Poremećaj acido-bazne ravnoteže
<b>Tiazidi</b>					
Hidrohlorotiazid	25		50–75		Hipokalemija, hipomagnezemija, hiponatremija
Metolazon	2,5		10		Hiperurikemija, intolerancija glukoze,
Indapamid	2,5		2,5		Poremećaj acido-bazne ravnoteže
<b>Diuretici koji štede kalijum</b>					
Amilorid	2,5	5	20	40	Hiperkalemija, raš
Triamteren	25	50	100	200	Hiperkalemija
Spironolakton	25	50	50	100–200	Hiperkalemija, ginekomastija

ACE-I: inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima

Većina bolesnika sa srčanom insuficijencijom na terapiji diureticima takođe prima i ACE inhibitor. Do skora se smatralo da je kombinacija diuretika koji štede kalijum i ACE inhibitora potencijalno opasna. Rezultati jedne male kontrolisane studije sugerisali su da spironolakton u dozama koje dovode do diureze i natriureze, tj. 50–100 mg, u bolesnika u kojih kombinovana terapija diureticima Henleove petlje i ACE inhibitorom nije dovela do poboljšanja, može brzo smanjiti telesnu težinu i to bez hiperkalijemije<sup>[114]</sup>. Ipak, danas je preporuka da terapiju diureticima koji štede kalijum, kao što su triamteren, amilorid i relativno visoke doze spironolaktona, treba razmotriti samo ako postoji perzistentna diureticima indukovana hipokalijemija uprkos istovremenoj upotrebi ACE inhibitora, ili u teškoj srčanoj insuficijenciji, koja se održava uprkos istovremenoj primeni ACE inhibitora i niskih doza spironolaktona (dokaz stepena pouzdanosti C). Održavanje ukupne količine kalijuma u organizmu tokom terapije diureticima, oralnom suplementacijom kalijuma manje je efikasno od terapije diureticima koji štede kalijum<sup>[115]</sup>. Generalno, upotreba svih diuretika koji

štede kalijum trebalo bi da je kontrolisana čestim merenjem nivoa kreatinina i kalijuma. U svakodnevnoj kliničkoj praksi preporučuje se merenje serumskog kreatinina i kalijuma svakih 5–7 dana nakon početka terapije dok se vrednosti ne stabilizuju. Potom se ove analize mogu ponavljati svakih 3–6 meseci.

#### Blokatori beta receptora

- \* Blokatori beta receptora preporučuju se u terapiji svih bolesnika sa stabilnom, blagom, umerenom i teškom srčanom insuficijencijom uzrokovanom ishemijskom ili neishemijskom kardiomiopatijom i smanjenom ejectionom frakcijom leve komore, NYHA klase II do IV, pored standardne terapije, uključujući diuretike i ACE inhibitore, osim ako ne postoje kontraindikacije (dokaz stepena pouzdanosti A).
- \* U bolesnika sa sistolnom disfunkcijom leve komore, sa ili bez simptomatske srčane insuficijencije, nakon akutnog infarkta miokarda, dugotrajna beta-blokada preporučuje se pored ACE inhibicije, radi smanjenja mortaliteta (dokaz stepena pouzdanosti B).

**Tabela 16** *Preporuke za početak lečenja blokatorima beta receptora u srčanoj insuficijenciji*

1. Bolesnici bi trebalo da budu na prethodnom, hroničnom lečenju ACE inhibitorom, ukoliko ne postoje kontraindikacije
2. Bolesnik treba da bude u relativno stabilnom stanju, bez potrebe za intravenskom primenom inotropnih lekova i bez znakova značajne retencije tečnosti
3. Započeti sa veoma malim dozama (tabela 17) i postepeno povećavati do doze održavanja koja se pokazala efikasnom u velikim studijama. Doza se može dvostruko povećati svake 1–2 nedelje ako se prethodna doza dobro podnosi. Kod većine bolesnika terapija se može regulisati u ambulantnim uslovima.
4. Prolazno pogoršanje srčane insuficijencije, hipotenzija ili bradikardija se mogu javiti tokom titracionog perioda ili nakon toga:
  - Pratiti da li će se u bolesnika pojaviti simptomi srčanog popuštanja, retencija tečnosti, hipotenzija ili bradikardija
  - Ukoliko se simptomi pogoršavaju, prvo povećati dozu diuretika ili ACE inhibitora; privremeno smanjiti dozu blokatora beta receptora ako je neophodno
  - U slučaju hipotenzije, prvo smanjiti dozu vazodilatatora; smanjiti dozu blokatora beta receptora ako je neophodno
  - U slučaju bradikardije smanjiti dozu ili obustaviti lekove koji mogu smanjiti srčanu frekvenciju; smanjiti dozu blokatora beta receptora ako je neophodno, ali terapiju blokatora beta receptora prekinuti samo ako je to neophodno
  - Uvek razmotriti ponovno uvođenje i/ili povećanje doze blokatora beta receptora kada bolesnik postane stabilan
5. Ako je terapija inotropnim lekovima potrebna u lečenju dekompenzovanog bolesnika koji je na terapiji blokatorima beta receptora, preporučuju se inhibitori fosfodiesteraze jer njihove hemodinamske efekte ne pogoršavaju blokatori beta receptora

*Bolesnici koji bi trebalo da budu pod nadzorom kardiologa:*

- Sa teškom srčanom insuficijencijom NYHA III/IV
- Sa nepoznatim uzrokom srčane insuficijencije
- Sa relativnim kontraindikacijama: bradikardija, nizak krvni pritisak
- Koji ne podnose ni niske doze blokatora beta receptora
- Kod kojih je prethodno pokušana upotreba blokatora beta receptora, ali je morala biti obustavljena zbog pogoršanja simptoma
- Kod kojih se sumnja na astmu ili hroničnu opstruktivnu bolest pluća

*Kontraindikacije za primenu blokatora beta receptora u bolesnika sa srčanom insuficijencijom*

- Astma bronhiale
- Teška hronična opstruktivna bolest pluća
- Simptomatska bradikardija ili hipotenzija

Prva preporuka o upotrebi blokatora beta receptora u terapiji srčane insuficijencije zasnovana je na podacima dobijenim iz velikih i malih studija, kojima je obuhvaćeno preko 15000 bolesnika<sup>[116–127]</sup>. Novije preporuke bazirane su na nedavno objavljenoj studiji CAPRICORN sa karvedilolom<sup>[195]</sup>. U nekoliko velikih, randomiziranih, placebo kontrolisanih studija terapija karvedilolom<sup>[121,124,196]</sup>, bisoprololom<sup>[125]</sup> i metoprololom<sup>[126,127]</sup> bila je povezana sa dugotrajnim smanjenjem ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta, naprasne srčane smrti i smrti zbog progresije srčane insuficijencije u bolesnika sa srčanom insuficijencijom funkcionalne klase II–IV. U ovim studijama, terapija blokatorima beta receptora takođe je smanjila hospitalizacije (ukupne, zbog kardiovaskularnih događaja i pogoršanja srčane insuficijencije), poboljšala funkcionalnu klasu i doprinela manjem pogoršanju srčane insuficijencije u odnosu na placebo. Ovi korisni efekti zapaženi su kod grupa bolesnika različite starosne dobi, pola, funkcionalne klase, ejskione frakcije leve komore i različite etiologije srčane insuficijencije (ishemijske i neishemijske) (dokaz stepena pouzdanosti A).

Iako je efikasnost blokatora beta receptora u smanjenju mortaliteta i hospitalizacije pokazana za nekoliko preparata u terapiji hronične srčane insuficijencije, nije jasno da li svi lekovi ove grupe imaju ovakav efekat. U jednoj velikoj studiji nije pokazan povoljan efekat bucindolola na preživljavanje (BEST)<sup>[128]</sup>. Shodno tome, do danas samo bisoprolol, karvedilol i metoprolol mogu biti

preporučeni za terapiju srčane insuficijencije. Direktno poređenje efikasnosti različitih beta blokatora trenutno se ispituje u studiji COMET (metoprolol i karvedilol). U manjoj, kontrolisanoj studiji terapija blokatorima beta receptora je poboljšala funkciju leve komore<sup>[120,129,130]</sup>. Nasuprot ovim efektima, tolerancija fizičkog opterećenja najčešće se nije poboljšala. Potrebni su dodatni podaci kako bi se ustanovio uticaj ovih lekova na određene demografske grupe, kao što su stariji bolesnici (stariji od 75 godina), određene rasne podgrupe i bolesnici sa atrijalnom fibrilacijom. U toku je studija SENIORS, koja ispituje efekte beta-blokade (nebivolol) na starije bolesnike sa srčanom insuficijencijom.

#### POČETAK TERAPIJE BLOKATORIMA BETA RECEPTORA

Znajući da dejstvo beta-blokade može biti bifazično (hronično poboljšanje kojem može prethoditi inicijalno pogoršanje), terapiju ovim lekovima treba započeti pažljivo, čestim kontrolama. Početna doza leka treba da bude mala, a povećanje doze sporo i progresivno do ciljane doze koja je korišćena u velikim kliničkim studijama. Postepeno povećanje doze leka treba prilagoditi individualnom odgovoru. Blokatori beta receptora mogu smanjiti srčanu frekvenciju, mogu privremeno delovati negativno inotropno i pogoršati srčanu insuficijenciju. Pored toga, oni mogu izazvati ili pogoršati astmu i indukovati perifernu vazokonstrikciju. U tabeli 16. prikazane su

**Tabela 17 Početne doze, ciljne doze i šema za titriranje blokatora beta receptora na osnovu podataka iz skorašnjih, kontrolisanih studija**

Blokator beta receptora	Prva doza (mg)	Povećanje (mg/dan)	Ciljna doza (mg/dan)	Titracioni period
Bisoprolol <sup>[125]</sup>	1,25	2,5; 3,75; 5; 7,5; 10	10	Nedelje - meseci
Metoprolol tartrate <sup>[119]</sup>	5	10; 15; 30; 50; 75; 100	150	Nedelje - meseci
Metoprolol succinate CR <sup>[126]</sup>	12,5/25	25; 50; 100; 200	200	Nedelje - meseci
Carvedilol <sup>[121,196]</sup>	3,125	6,25; 12,5; 25; 50	50	Nedelje - meseci

Dnevna doza leka je kao u gore navedenim studijama

preporuke za upotrebu ovih lekova u kliničkoj praksi i kontraindikacije za njihovu primenu. U tabeli 17. prikazane su šeme za njihovo titriranje, korišćene u većini relevantnih studija.

#### Antagonisti receptora aldosterona - spironolakton

\* Aldosteronski antagonisti se preporučuju u uznapređaloj srčanoj insuficijenciji (NYHA III–IV), kao dodatak ACE inhibitorima i diureticima, a radi poboljšanja preživljavanja i smanjenja morbiditeta (dokaz stepena pouzdanosti B).

Iako je spironolakton u većim dozama primenjivan prvobitno samo kao diuretik, danas je sagledana nova važna uloga aldosterona u patofiziologiji srčane insuficijencije. On izaziva vaskularnu fibrozu i fibrozu miokarda, depleciju kalijuma i magnezijuma, simpatičku aktivaciju, parasimpatičku inhibiciju i disfunkciju baroreceptora <sup>[131,132]</sup>. ACE inhibitori nedovoljno suprimiraju cirkulišući aldosteron <sup>[133]</sup>.

Studija mortaliteta RALES pokazala je da spironolakton u niskoj dozi (12,5–50 mg), dodat prethodnoj terapiji ACE inhibitorom i diureticima Henleove petlje, značajno i progresivno poboljšava preživljavanje bolesnika sa uznapređalom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa III ili IV), nezavisno od etiologije <sup>[134]</sup>. Veruje se da, u ovoj dozi, spironolakton nema značajniji diuretski efekat. Smrt zbog progresivne srčane insuficijencije, kao i naprasna smrt, bile su smanjene u studiji RALES. Iako je samo 11% bolesnika dobijalo blokator beta receptora, smanjenje mortaliteta bilo je značajno i u ovoj podgrupi. Da li antagonisti aldosterona mogu biti korisni i za bolesnike NYHA II klase ili u asimptomatskoj disfunkciji leve komore, tek treba da se utvrdi.

Način primene i doze spironolaktona prikazane su u tabeli 18.

#### NEŽELJENA DEJSTVA SPIRONOLAKTONA

U slučaju pojave bolne ginekomastije (10% u studiji RALES), terapiju spironolaktonom možda treba obustaviti. Novi selektivni antagonist aldosteronskih receptora, eplerenon, u odnosu na spironolakton ima niži afinitet za androgenske i progesteronske receptore. On može smanjiti rizik razvoja ginekomastije, ali je za njegovu svakodnevnu kliničku primenu potrebno dalje ispitivanje. Studije koje su u toku proceniće efekte eplerenona na morbiditet i mortalitet.

**Tabela 18 Primena i doziranje spironolaktona**

1. Razmotriti da li je bolesnik u teškoj srčanoj insuficijenciji (NYHA III–IV) i pored terapije ACE inhibitorima/diureticima
2. Proveriti u serumu nivo kalijuma (<5,0 mmol/l) i kreatinina (<250 mol/l)
3. Dodati 25 mg spironolaktona dnevno
4. Proveriti u serumu nivo kalijuma i kreatinina nakon 4–6 dana
5. Ako je u bilo kom trenutku nivo kalijuma u serumu >5–5,5 mmol/l, smanjiti dozu za 50%. Prekinuti ako je nivo kalijuma u serumu >5,5 mmol/l.
6. Ako se i posle mesec dana simptomi održavaju a normokalemija postoji, povećati dozu na 50 mg dnevno. Proveriti u serumu nivo kalijuma/kreatinina nakon 1 nedelje.

#### Antagonisti angiotenzin II receptora

- \* Terapija antagonistima angiotenzin II receptora (blokatora receptora angiotenzina II - BRA) mogla bi da se razmatra u bolesnika koji ne podnose ACE inhibitore u terapiji radi poboljšanja simptoma srčane insuficijencije (dokaz stepena pouzdanosti C).
- \* Ipak, nije sasvim jasno da li su blokatori receptora angiotenzina II podjednako efikasni kao i ACE inhibitori u smanjenju mortaliteta (dokaz stepena pouzdanosti B).
- \* U kombinaciji sa ACE inhibitorima, blokatori receptora angiotenzina II mogu poboljšati simptome srčane insuficijencije i smanjiti broj hospitalizacija zbog pogoršanja srčane insuficijencije (dokaz stepena pouzdanosti B)

#### SIGURNOST UPOTREBE I PODNOŠLJIVOST

Neželjeni efekti, posebno kašalj, značajno su ređi nego kod terapije ACE inhibitorima <sup>[135]</sup>. U većini studija, koje su uglavnom obuhvatile bolesnike sa hipertenzijom, neželjeni efekti blokatora receptora angiotenzina II su slični placebo. Studija ELITE, koja je poredila sigurnost i podnošljivost losartana sa kaptoprilom u starijih bolesnika sa srčanom insuficijencijom, nije utvrdila razliku u incidenci renalne disfunkcije između ova dva leka nakon jedne godine praćenja <sup>[136]</sup>. Monitoring bubrežne funkcije je podjednako važan i pri terapiji blokatorima receptora angiotenzina II i pri terapiji ACE inhibitorima. Blokatori receptora angiotenzina II koji su ispitani ili su u ispitivanju prikazani su u tabeli 19.

**Tabela 19 Danas dostupni antagonisti receptora angiotenzina II**

Lek	Dnevna doza (mg)
Losartan	50–100
Valsartan	80–320
Irbesartan	150–300
Candesartan cilexetil	4–16
Telmisartan	40–80
Eprosartan	400–800

## KOMPARATIVNE STUDIJE BLOKATORA RECEPTORA

ANGIOTENZINA I ACE INHIBITORA U SRČANOJ INSUFICIJENCIJI  
Do sada, nije pokazano da su blokatori receptora angiotenzina II efikasniji u odnosu na ACE inhibitore, iako neželjena dejstva mogu biti manja u terapiji blokatorima receptora angiotenzina II<sup>[137]</sup>. U studiji ELITE II uočena je moguća negativna interakcija losartana i blokatora beta receptora. Dalja ispitivanja/studije su u toku.

## KOMBINOVANJE ACE INHIBITORA I BLOKATORA RECEPTORA ANGIOTENZINA U SRČANOJ INSUFICIJENCIJI

Angiotenzin II se može sintetisati i nezavisno od angiotenzin konvertujućeg enzima. Tokom blokade receptora angiotenzina II, nivo angiotenzina raste kompetitivno u odnosu na antagonistu. Ova zapažanja su bila osnov za ideju da kombinovana terapija ACE inhibitorima i blokatorima receptora angiotenzina II može biti korisna. U studiji VAL-HeFT, bolesnici su bili randomizirani da primaju placebo ili valsartan pored standardne terapije, koja je uključivala i ACE inhibitor kod skoro svih bolesnika. Rezultati nisu pokazali razliku u ukupnom mortalitetu, ali je postojalo smanjenje kombinovanog ciljnog događaja, ukupnog mortaliteta ili morbiditeta izraženog kroz hospitalizacije zbog pogoršanja srčane insuficijencije<sup>[138]</sup>. U bolesnika koji su dobijali blokator beta receptora uočen je trend prema negativnim efektima blokatora receptora angiotenzina II. Da li moguća interakcija zaista postoji između ovih lekova tek treba da se razjasni u daljim studijama. U studiji CHARM - dodatna studija, koja je u toku, bolesnici sa srčanom insuficijencijom i disfunkcijom leve komore randomizirani su u grupe na placebo ili candesartan cilexetil, pored redovne terapije ACE inhibitorom.

*Srčani glikozidi*

- \* Srčani glikozidi su indikovani kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom i bilo kojim stepenom simptomatske srčane insuficijencije, čak i ako je funkcija leve komore očuvana. Oni se primenjuju da bi usporili frekvenciju srca, i poboljšali funkciju komora i simptome (dokaz stepena pouzdanosti B)<sup>[139]</sup>.
- \* Kombinacija digoksina i blokatora beta receptora je najverovatnije efikasnija od monoterapije bilo kojim od ova dva leka (dokaz stepena pouzdanosti C)<sup>[140]</sup>.

Kod bolesnika u sinusnom ritmu, terapija digoksinom se preporučuje radi poboljšanja kliničkog statusa samo u slučaju perzistentnih simptoma srčane insuficijencije

uzrokovane sistolnom disfunkcijom leve komore, uprkos terapiji ACE inhibitorom i diuretikom (dokaz stepena pouzdanosti B). Nepotpuni su podaci za bolesnike sa srčanom insuficijencijom usled sistolne disfunkcije leve komore, u sinusnom ritmu, koji primaju kombinovanu terapiju ACE inhibitorom, blokatorom beta receptora, diuretikom i spironolaktonom, u slučaju teške srčane insuficijencije.

Digoksin i digitoksin su najčešće korišćeni srčani glikozidi. Oni imaju identične farmakodinamske efekte, ali različite farmakokinetičke profile. Digoksin se izlučuje iz organizma preko bubrega. Nasuprot njemu, digitoksin se metaboliše u jetri i manje zavisi od bubrežne funkcije, što može koristiti u slučaju disfunkcije bubrega i kod starijih bolesnika.

U DIG studiji koja je obuhvatala 6800 bolesnika sa ishemijskom i neishemijskom kardiomiopatijom i blagom do umerenom srčanom insuficijencijom, dugotrajna terapija digoksinom nije poboljšala preživljavanje, a malo smanjenje rizika umiranja zbog srčane insuficijencije je bilo anulirano povećanim rizikom umiranja zbog drugih razloga<sup>[141]</sup>. Primarna indikacija za digoksin u srčanoj insuficijenciji je, dakle, smanjenje simptoma i poboljšanje kliničkog statusa, što smanjuje rizik hospitalizacije, ali ne utiče na preživljavanje.

Kontraindikacije za primenu srčanih glikozida uključuju: bradikardiju, AV blok drugog i trećeg stepena, sindrom bolesnog sinusnog čvora i karotidnog sinusa, Wolf-Parkinson-White sindrome, hipertrofičnu opstruktivnu kardiomiopatiju, hipokalijemiju i hiperkalcemiju.

## DIGOKSIN

Uobičajna dnevna doza oralno datog digoksina je 0,25–0,375 mg ako je nivo serumskog kreatinina normalan (u starijih bolesnika 0,0625–0,125 mg, povremeno 0,25 mg). Doza opterećenja nije potrebna u terapiji hroničnog stanja. Lečenje može biti započeto sa 0,25 mg dva puta dnevno tokom dva dana. Kontrola bubrežne funkcije i nivoa kalijuma u plazmi je neophodna pre početka terapije. U bubrežnoj insuficijenciji, dnevne doze treba adekvatno smanjiti. Kako klirens digoksina približno odgovara klirensu kreatinina, klirens kreatinina treba odrediti ili merenjem ili računanjem prema formuli po Cockroftu i Gaultu, koja je data u tabeli 3.

*Vazodilatatori u hroničnoj srčanoj insuficijenciji*

- \* Ne postoji specifična uloga vazodilatatora u terapiji srčane insuficijencije (dokaz stepena pouzdanosti A), iako se oni mogu koristiti kao dodatna terapija za anginu ili istovremeno prisutnu hipertenziju (dokaz stepena pouzdanosti C).
- \* U slučaju nepodnošenja ACE inhibitora, blokatori receptora angiotenzina II su bolja alternativa nego kombinacija hidralazin-nitrata (dokaz stepena pouzdanosti A).

**HIDRALAZIN-ISOSORBID DINITRAT**

Vazodilatatori se mogu koristiti kao dodatna terapija u lečenju srčane insuficijencije. U prethodnoj preporuci za lečenje srčane insuficijencije, kombinacija hidralazin-izosorbid dinitrat bila je sugerisana kao alternativna terapija u slučaju kontraindikacija na ACE inhibitore ili intolerancije ACE inhibitora<sup>[2,142]</sup>. Skorašnji podaci ukazuju da u ovoj situaciji treba koristiti antagoniste receptora angiotenzina-II, tip-1 (dokaz stepena pouzdanosti B, videti stranu 19).

Relativno visoke doze hidralazina (do 300 mg) u kombinaciji sa visokim dozama izosorbid dinitrata (do 160 mg) bez ACE inhibicije mogu imati korisne efekte na mortalitet, ali ne i na hospitalizaciju zbog srčane insuficijencije<sup>[143]</sup>. Kombinacija ovih doza lekova poboljšava toleranciju fizičkog opterećenja više nego enalapril. Ne postoje dokazi o povoljnim efektima kada se koristi ili samo nitrat ili samo hidralazin uz ostalu terapiju srčane insuficijencije.

Nitrati se mogu koristiti u lečenju postojeće angine ili radi olakšavanja akutne dispnoje. Rani razvoj hemodinamske tolerancije (tahifilaksa) na nitate može se javiti kod čestog doziranja (svakih 4–6 h), ali je manja kada se lek daje u intervalima 8–12 h<sup>[144]</sup> ili zajedno sa ACE inhibitorima ili hidralazinom<sup>[145]</sup>.

**ALFA-ADRENERGIČKI BLOKATORI**

Ne postoje dokazi koji bi podržali upotrebu alfa-adrenergičkih blokatora u srčanoj insuficijenciji (dokaz stepena pouzdanosti B).

**ANTAGONISTI KALCIJUMSKIH KANALA**

Generalno, kalcijumski antagonisti se ne preporučuju u terapiji srčane insuficijencije uslovljene sistolnom disfunkcijom. Diltiazem i verapamilski tip kalcijumskih antagonista jasno se ne preporučuju u terapiji srčane insuficijencije usled sistolne disfunkcije i kontraindikovani su kao dodatna terapija uz blokatore beta receptora (dokaz nivoa C).

Noviji kalcijumski antagonisti (felodipin, amlodipin) dodati osnovnoj terapiji srčane insuficijencije, koja uključuje ACE inhibitore i diuretike, nisu pokazali bolji uticaj na preživljavanje u poređenju sa placebo<sup>[146,147]</sup> (dokaz stepena pouzdanosti A).

Kako podaci o sigurnosti dugotrajne upotrebe felodipina i amlodipina ne ukazuju na značajan uticaj ovih lekova na preživljavanje, oni se mogu razmatrati samo kao dodatna terapija za istovremeno prisutnu arterijsku hipertenziju ili anginu.

*Pozitivno-inotropna terapija*

\* Inotropni lekovi se često koriste u terapiji teških epizoda srčane insuficijencije ili kao „most” do transplantacija srca u terminalnoj fazi srčane insuficijencije (dokaz stepena pouzdanosti C). Ipak, uz ovu terapiju mogu se javiti komplikacije i njihov uticaj na prognozu nije precizno utvrđen.

\* Ponavljano ili produženo lečenje sa oralnim inotropima povećava mortalitet (dokaz stepena pouzdanosti A).

\* Danas još uvek ne postoje jasne preporuke za upotrebu dopaminergičkih lekova u terapiji srčane insuficijencije.

**POZITIVNO-INOTROPNI LEKOVI**

Intravenska terapija pozitivno-inotropnim lekovima se koristi da koriguje hemodinamske poremećaje teških epizoda pogoršanja srčane insuficijencije. Najčešće korišćen lek iz ove grupe je dobutamin. Ipak, njegovo kliničko delovanje, kao i efekti na prognozu su nedovoljno dokazani u kontrolisanim studijama. Problemi u vezi sa upotrebom dobutamina su: tahifilaksa, povećanje srčane frekvencije i često neadekvatan vazodilatatorni efekat. Slične nedostatke imaju i drugi cAMP-zavisni inotropi, npr. inhibitori fosfodiesteraze kao što su amrion, milrion ili enoksimon.

U akutnoj srčanoj insuficijenciji, intravenska primena milriona u odnosu na placebo ne smanjuje broj hospitalizacija niti broj kardiovaskularnih događaja, ali povećava incidencu komplikacija ovakve terapije, kao što su atrijalna fibrilacija i hipotenzija<sup>[147]</sup>. U studijama sa peroralnom primenom, milrion, enoksimon, vesnarion i amrion su povećavali učestalost i težinu aritmija i mortalitet.

Za akutno pogoršanje srčane insuficijencije, kratkotrajna terapija levosimendanom, novim inotropnim lekom sa osobinom da povećava osetljivost na kalcijum, pokazala se sigurnijom nego terapija dobutaminom<sup>[148]</sup>. Takođe, u akutnoj srčanoj insuficijenciji nakon infarkta miokarda, levosimendan je poboljšao simptome i smanjio mortalitet za 50% u toku prvih 72 h, a razlika u mortalitetu se održavala tokom sledećih 6 meseci<sup>[149]</sup>. Ipak, ovaj efekat na mortalitet zahteva dalju potvrdu podacima iz studija.

**DOPAMINERGIČKI LEKOVI**

Danas još uvek ne postoje potpuni podaci koji bi preporučili oralnu primenu analoga dopamina u terapiji srčane insuficijencije. Dopaminergički lek ibopamin, koji takođe ima simpatomimetske osobine, nije preporučen u terapiji hronične srčane insuficijencije zbog pogoršanja sistolne disfunkcije leve komore (dokaz stepena pouzdanosti B)<sup>[150]</sup>.

Intravenska primena dopamina se koristi za kratkotrajnu korekciju hemodinamskih poremećaja u teškim epizodama pogoršanja srčane insuficijencije. U malim dozama (3–5 µg/kg/min) on može poboljšati protok krvi kroz bubrege. Njegova upotreba nije do sada ispitana u prospektivnim kontrolisanim studijama i njegovi efekti na prognozu nisu jasno definisani.

*Antitrombotična terapija*

\* Postoji malo podataka koji pokazuju da antitrombotična terapija utiče na rizik od umiranja, ili vaskularnih događaja u bolesnika sa srčanom insuficijencijom osim ako bolesnik ima atrijalnu fibrilaciju, gde je

antikoagulantna terapija indikovana (dokaz stepena pouzdanosti C)<sup>[151]</sup>, i u slučaju prethodnog infarkta miokarda kada ili aspirin ili oralnu antikoagulantnu terapiju treba koristiti u sekundarnoj prevenciji.

Bolesnici sa srčanom insuficijencijom su pod povećanim rizikom za tromboembolijske događaje. Ishemijska bolest srca je najčešći uzrok srčane insuficijencije i okluzija koronarnih arterija je najčešći vaskularni događaj u ovoj populaciji. Bolesnici sa srčanom insuficijencijom su takođe pod značajno povećanim rizikom za moždani udar, kao i druge vaskularne događaje<sup>[152]</sup>. Mnogi slučajevi naprasne smrti su izazvani pre primarnim vaskularnim događajem nego poremećajem ritma<sup>[153]</sup>.

U kontrolisanim studijama srčane insuficijencije navedeno je da je rizik za moždani udar 1–2%, a rizik za infarkt miokarda je 2–5,4%. Godišnji rizik za moždani udar u studiji Stroke Prevention of Atrial Fibrillation (SPAF) bio je 10,3% u bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i predhodnom srčanom insuficijencijom i 17,7% u bolesnika sa skorašnjim srčanim popuštanjem<sup>[154]</sup>.

Oralna antikoagulantna terapija smanjuje rizik od moždanog udara u bolesnika sa srčanom insuficijencijom i atrijalnom fibrilacijom<sup>[155]</sup>. Ipak, postoji nedostatak dokaza koji bi potvrdili da je upotreba antitrombotične terapije indikovana u bolesnika u sinusnom ritmu, čak i onda kada su oni preležali prethodni vaskularni događaj ili imaju dokazan intrakardijalni tromb. Malo je dokaza koji bi sugerisali da su bolesnici sa slojevitim trombom u levoj komori pod povećanim rizikom od tromboembolijskih komplikacija. Postoje dokazi da su bolesnici sa mobilnim intrakardijalnim trombom pod povećanim rizikom za tromboembolijski događaj, ali ne postoje definitivni dokazi da hirurška intervencija ili antitrombotična terapija smanjuju ovaj rizik.

Nema dokaza, iz randomiziranih, kontrolisanih studija o antitrombotičnoj terapiji u srčanoj insuficijenciji, koji dokazuju njen povoljan efekat, kao ni razliku između različitih antitrombotičnih lekova. Nejasno je takođe postoji li nepovoljna interakcija između aspirina i ACE inhibitora<sup>[102,156]</sup>. U zaključku, u odsustvu jasnih dokaza, ne preporučuje se hronična primena antiagregacione i antikoagulantne terapije kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom u sinusnom ritmu.

Veliki broj bolesnika sa akutnom dekompenzacijom treba da se leči u bolnici i da miruje. Randomizirane kliničke studije koje su uključile ovakve bolesnike sugerišu da bi primena niskomolekularnog heparina mogla smanjiti rizik od duboke venske tromboze, posebno kada se ovaj lek koristi u visokim dozama<sup>[157]</sup>. Nijedna studija nije uspela da pokaže da ova terapija smanjuje rizik od plućnog embolizma, iako je trend ka smanjenju mortaliteta bio vidljiv. Takođe nema dokaza koji podržavaju upotrebu nefrakcioniranog heparina kao ni komparativnih studija ova dva oblika heparina. Niskomolekularni heparin trebalo bi da se koristi profilaktički u bolesnika sa teškom srčanom insuficijencijom koji su vezani za postelju (dokaz stepena pouzdanosti C).

### *Antiaritmici*

\* Ne postoje indikacije za upotrebu antiaritmijских lekova u srčanoj insuficijenciji (dokaz stepena pouzdanosti C). Indikacije za terapiju antiaritmiciima u pojedinim bolesnika obuhvataju atrijalnu fibrilaciju (retko flater), kratkotrajnu ili dugotrajnu ventrikularnu tahikardiju.

#### ANTIARITMICI I KLAZE

Upotrebu antiaritmika prve klase treba izbegavati jer ovi lekovi imaju proaritmijско dejstvo na nivou komora i nepovoljne efekte na hemodinamiku i prognozu u srčanoj insuficijenciji (dokaz stepena pouzdanosti C).

#### ANTIARITMICI II KLAZE

Blokatori beta receptora smanjuju naprasnu smrt u srčanoj insuficijenciji (dokaz stepena pouzdanosti A) (videti stranu 18). Oni takođe mogu biti indikovani sami ili u kombinaciji sa amiodaronom ili nefarmakološkom terapijom u lečenju kratkotrajne ili dugotrajne ventrikularne tahiaritmije (dokaz stepena pouzdanosti C)<sup>[158]</sup>.

#### ANTIARITMICI III KLAZE

Amiodaron je efikasan u lečenju većine ventrikularnih i supraventrikularnih aritmija (dokaz stepena pouzdanosti B). On može bolesniku sa srčanom insuficijencijom, atrijalnom fibrilacijom i uvećanom levom pretkomorom uspostaviti i održati sinusni ritam, ili poboljšati uspeh električne kardioverzije. Zbog toga je za ova stanja lek izbora<sup>[159]</sup>. Amiodaron je, takođe, jedini antiaritmik bez značajnog negativnog inotropnog dejstva.

Velike studije su pokazale da profilaktička upotreba amiodarona u bolesnika sa kratkotrajnom, asimptomatskom ventrikularnom tahikardijom i srčanom insuficijencijom ne utiče na ukupni mortalitet<sup>[160]</sup>. Rizik od neželjenih dejstava, kao što su hipertireoidizam i hipotireoidizam, hepatitis, plućna fibroza i neuropatije, mora se proceniti, mada su skorašnje, velike, placebo-kontrolisane studije pokazale da su ove komplikacije relativno retke. Niže doze (100–200 mg/dan) mogu smanjiti rizik. Rutinska terapija amiodaronom u bolesnika sa srčanom insuficijencijom nije opravdana (dokaz stepena pouzdanosti B). Dofetilid, novi lek III klase antiaritmika, se pokazao kao siguran u bolesnika sa srčanom insuficijencijom, iako nije uočen uticaj na ukupni mortalitet<sup>[161]</sup> (dokaz stepena pouzdanosti C).

### *Terapija kiseonikom*

Terapija kiseonikom se koristi u lečenju bolesnika sa akutnom, ali ne i hroničnom srčanom insuficijencijom. Primena kiseonika u bolesnika sa teškim oblikom srčane insuficijencije dovodi do hemodinamskog pogoršanja<sup>[162]</sup>. Međutim, pokazano je da dugotrajna primena kiseonika u lečenju bolesnika sa srčanom insuficijencijom udruženom sa hroničnom respiratornom insuficijencijom i cor pulmonale smanjuje mortalitet<sup>[163]</sup>.

## Hirurško lečenje i metode interventne kardiologije

*Revaskularizacija, hirurške intervencije na mitralnoj valvuli, kardiomioplastika, parcijalna ventrikulektomija leve komore*

\* Hirurško lečenje se primenjuje u bolesnika koji imaju srčanu insuficijenciju poznate etiopatogeneze, na primer, sa aortnom stenozom. Kada je kod njih indikovana revaskularizacija, od najveće je kliničke važnosti da se hirurška intervencija izvrši pre nego što uznapreduje disfunkcija leve komore.

### REVASKULARIZACIJA

Kliničke studije su pokazale da revaskularizacija nije efikasna u smanjenju simptoma srčane insuficijencije, ali pojedini bolesnici sa srčanom insuficijencijom ishemijskog porekla, nakon revaskularizacije, imaju simptomatsko poboljšanje (dokaz stepena pouzdanosti C)

Revaskularizacija bolesnika sa srčanom insuficijencijom ishemijske etiologije je efikasnija ukoliko hronična disfunkcija leve komore nije dovela do permanentnog ili ireverzibilnog oštećenja miokarda. Hronično hipoperfundovani ili ošamućeni miociti ostaju u funkciji, ali su hipokinetični ili akinetični. Ova vrsta disfunkcije zove se „hibernisani miokard“<sup>[164]</sup>. Međutim, dalja prognoza bolesti zavisi od preostale funkcionalne sposobnosti ili kontraktilne rezerve miokarda<sup>[165]</sup>.

Udruženje torakalnih hirurga (WWW.CTSNET.ORG/doc1727) u svojim studijama posebno ističe postojanje negativne korelacije između operativnog mortaliteta i ejeckione frakcije leve komore. Operativni mortalitet je veći ukoliko ejeckiona frakcija leve komore niža (<25%). Takođe, bolesnici sa blagom ili umerenom srčanom insuficijencijom imaju niži operativni mortalitet od bolesnika sa izraženim simptomima srčane insuficijencije (NYHA IV).

Studije koje proučavaju nezavisni uticaj simptomatske srčane insuficijencije i disfunkcije leve komore na operativni mortalitet pokazale su bolju korelaciju NYHA klase nego ejeckione frakcije leve komore sa operativnim mortalitetom<sup>[166]</sup>.

Aortokoronarno premošćenje na kucajućem srcu smanjuje operativni rizik za bolesnike sa srčanom insuficijencijom kod kojih postoji indikacija za hiruršku revaskularizaciju<sup>[167]</sup>. Buduće kontrolisane studije treba da razjasne ovu kontroverzu.

### HIRURŠKE INTERVENCIJE NA MITRALNOJ VALVULI

U nekih bolesnika sa srčanom insuficijencijom, koji imaju tešku disfunkciju leve komore i izraženu insuficijenciju mitralne valvule, operativni zahvat na mitralnoj valvuli može da dovede do simptomatskog poboljšanja (dokaz stepena pouzdanosti C).

Isto važi i za mitralnu insuficijenciju nastalu zbog dilatacije leve komore. Nekoliko studija ukazuju na odličnu ranu i kasniju prognozu kod bolesnika sa terminalnim

stadijumom kardiomiopatije kojima je urađena rekonstrukcija mitralne valvule<sup>[168,169]</sup>.

### KARDIOMIOPLASTIKA

Kardiomioplastika se ne preporučuje u terapiji srčane insuficijencije (dokaz stepena pouzdanosti C). Ova metoda se primenjuje kod malog broja bolesnika i još je u fazi kliničkog ispitivanja. Bolesnici koji pripadaju NYHA IV klasi nisu indikovani za ovu vrstu intervencije zbog visokog operativnog mortaliteta. Kardiomioplastika ne može da zameni transplantaciju srca (dokaz stepena pouzdanosti C).

### PARCIJALNA VENTRIKULEKTOMIJA LEVE KOMORE

#### (BATISTA OPERACIJA)

Parcijalna ventrikulektomija leve komore se ne preporučuje u terapiji srčane insuficijencije (dokaz stepena pouzdanosti C).

Parcijalna lateralna resekcija leve komore, sa ili bez hirurške intervencije na mitralnoj valvuli, u početku je bila interesantna mogućnost u lečenju terminalnog stadijuma srčane insuficijencije. Međutim, poslednje studije pokazuju da je, nakon neuspeha intervencije, veliki broj bolesnika indikovani za transplantaciju srca<sup>[170]</sup>. Batista operacija ne može da zameni standardnu transplantaciju srca<sup>[171]</sup>.

### Pejsmejkeri

\* Pejsmejkeri nemaju dokazan terapijski efekat u lečenju srčane insuficijencije, izuzev kod bolesnika sa bradikardnim sindromom.

\* Terapija resinhronizacijom sa korišćenjem biventrikularnog pejsinga može da poboljša simptome i toleranciju napora kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom (dokaz stepena pouzdanosti B), ali je njen uticaj na mortalitet i morbiditet još uvek nepoznat.

### KONVENCIONALNE INDIKACIJE

Pesmejkeri nemaju dokazanu terapijsku efikasnost kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom ako nije prisutan i bradikardni sindrom.

U retrospektivnim studijama pokazan je niži morbiditet i produženo preživljavanje bolesnika sa ugrađenim AV sinhronizovanim pejsingom, koji imaju hronično visok stepen AV bloka ili bolest sinusnog čvora i pridruženu srčanu insuficijenciju<sup>[172,173]</sup>. Zbog toga, ugradnja AV sinhronizovanog pejsinga primenjuje se uvek kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom, koji imaju pridružene bradiaritmije.

### TERAPIJA RESINHONIZACIJOM

Tokom resinhronizacione terapije sa dvokomorskim pejsingom, obe komore se stimulišu skoro istovremeno. Ustanovljeno je da 30% bolesnika sa teškom srčanom insuficijencijom imaju poremećaje u interventrikularnom sprovođenju, što dovodi do asinhronih ventrikularnih kontrakcija<sup>[174]</sup>. Ovaj elektromehanički poremećaj može

**Tabela 20 Kontraindikacije za transplantaciju srca**

- Alkoholizam i narkomanija
- Nedostatak iskrene saradnje
- Hronična mentalna bolest, koja se ne može adekvatno kontrolisati
- Maligno oboljenje u remisiji u toku poslednjih pet godina
- Sistemska bolest vezivnog tkiva koja zahvata više organa
- Nekontrolisane infekcije
- Teška bubrežna insuficijencija (klirens kreatinina < 50 ml/min) ili kreatinin > 250 µmol/l; neki centri prihvataju bolesnike na hemodijalizi
- Fiksirana plućna vaskularna rezistencija (6–8 jedinica po Wood-u i srednji transpulmonarni gradijent > 15 mmHg i sistolni pritisak u plućnoj arteriji > 60 mmHg)
- Skorašnja tromboembolijska komplikacija
- Aktivni peptički ulkus
- Hepatična insuficijencija
- Druge bolesti sa lošom prognozom

da bude delimično otklonjen primenom biventrikularnog pejsinga, što dovodi do bolje koordinacije komorskih kontrakcija<sup>[174–177]</sup>.

Akutni i kratkotrajni hemodinamski terapijski efekat stimulacije leve ili obe komore ogleda se u smanjenju pritiska punjenja, smanjenju mitralne regurgitacije, poboljšanju dijasnog punjenja i povećanju minutnog volumena<sup>[175,177]</sup>. Međutim, ostaje nerešeno pitanje kako da se produži trajanje ovog kratkotrajnog hemodinamskog poboljšanja.

Nekoliko malih randomiziranih studija o primeni biventrikularnog pejsinga ukazuju na poboljšanje simptoma i bolju toleranciju napora. Nedavno započete kontrolisane studije treba da daju odgovor da li biventrikularni pejsing značajno utiče na mortalitet i morbiditet u bolesnika sa srčanom insuficijencijom.

#### *Hirurško lečenje aritmija*

##### IMPLANTIBILNI KARDIOVERTER DEFIBRILATOR (ICD)

\* Još uvek nije definisana terapijska efikasnost implantabilnog kardiovertera defibrilatora (ICD) u lečenju hronične srčane insuficijencije (dokaz stepena pouzdanosti C). Podaci dobijeni kontrolisanim studijama nisu ukazali na korist primene ICD-a u bolesnika sa srčanom insuficijencijom.

Upotreba ICD-a u bolesnika sa dugotrajnom ventrikularnom tahikardijom ili ventrikularnom fibrilacijom predupređuje njihovu ponovnu pojavu primenom anti-tahikardijalnog pejsinga ili kardioverter defibrilacijom, što smanjuje morbiditet i rehospitalizaciju.

ICD poboljšava preživljavanje u bolesnika koji su imali srčani zastoj ili dugotrajnu ventrikularnu tahikardiju koja se loše toleriše ili koja je udružena sa smanjenom sistolnom funkcijom leve komore (dokaz stepena pouzdanosti A).

ICD je efikasan i u terapiji bolesnika koji imaju visok rizik od iznenadne srčane smrti, kao što su bolesnici sa preležanim infarktom miokarda i smanjenom funkcijom leve komore<sup>[177–179]</sup>. Iako su studije koje su proučavale terapijski efekat primene ICD-a, uključivale i značajan procenat bolesnika sa srčanom insuficijencijom, kod njih nije pokazana direktna terapijska efikasnost.

Nekoliko započelih studija o terapijskoj primeni ICD-a sada uključuje i bolesnike koji imaju sistolnu disfunkciju obe komore i srčanu insuficijenciju.

##### RADIOFREKVENTNA KATETER ABLACIJA

Kateter ablacija se primenjuje kod bolesnika koji imaju srčanu insuficijenciju i recidivantne tahikardije ili kod bolesnika sa pretkomorskom fibrilacijom. Međutim, nema dovoljno podataka o terapijskoj primeni ablacije kod bolesnika sa dugotrajnom ventrikularnom tahikardijom i srčanom insuficijencijom. Kod bolesnika koji imaju indicaciju za ugradnju kardioverter defibrilatora, ablacija se koristi kao privremena terapija do hirurške intervencije.

#### *Transplantacija srca, hemodinamska potpora leve komore, veštačko srce*

##### TRANSPLANTACIJA SRCA

\* Transplantacija srca je prihvaćena hirurška metoda za lečenje terminalnog stadijuma srčane insuficijencije. Iako nema kontrolisanih studija, smatra se da ova intervencija, u poređenju sa konvencionalnim lečenjem, značajno povećava preživljavanje, toleranciju napora, radnu sposobnost i kvalitet života (dokaz stepena pouzdanosti C).

Rezultati skorašnjih studija pokazuju da je petogodišnje preživljavanje bolesnika koji primaju tri imunosupresivna leka posle transplantacije oko 70–80%<sup>[180]</sup>. U studijama sa najboljim rezultatima, oko 2/3 bolesnika već posle godinu dana nakon transplantacije srca se vraća na puno ili skraćeno radno vreme ili traži posao<sup>[181]</sup>.

Kombinovana terapija sa ACE inhibitorima i blokatorima beta receptora značajno je poboljšala prognozu i kvalitet života bolesnika sa teškom srčanom insuficijencijom, pa je znatan broj bolesnika povučen sa liste čekanja za transplantaciju srca.

Transplantacija srca je indikovana u bolesnika sa terminalnim stadijumom srčane insuficijencije i bez mogućnosti za alternativnu terapiju. Za sve bolesnike treba da se razmotre prediktori preživljavanja, a sami bolesnici moraju da budu spremni i sposobni da se podvrgnu intenzivnom medicinskom lečenju, kao i emocionalno stabilni u slučaju eventualnih komplikacija pre i posle trans-

**Tabela 21a Hronična srčana insuficijencija - izbor farmakološke terapije**

Sistolna disfunkcija LK	ACE inhibitori	Diuretici	Blokatori beta receptora	Antagonisti aldosterona
Asimptomatska disfunkcija leve komore	Indikovani	Nisu indikovani	Posle infarkta miokarda	Nisu indikovani
Simptomatska srčana insuficijencija (NYHA II)	Indikovani	Indikovani u slučaju retencije tečnosti	Indikovani	Nisu indikovani
Pogoršanje srčane insuficijencije (NYHA III–IV)	Indikovani	Indikovani, kombinacija diuretika	Indikovani (pod nadzorom kardiologa)	Indikovani
Terminalna srčana insuficijencija (NYHA IV)	Indikovani	Indikovani, kombinacija diuretika	Indikovani (pod nadzorom kardiologa)	Indikovani

**Tabela 21b Hronična srčana insuficijencija - izbor farmakološke terapije**

Sistolna disfunkcija leve komore	Antagonisti receptora angiotenzina II	Srčani glikozidi	Vazodilatator (hidralazin/ isosorbid dinitrat)	Diuretik koji šteti kalijum
Asimptomatska disfunkcija leve komore	Nisu indikovani	Sa atrijalnom fibrilacijom	Nisu indikovani	Nisu indikovani
Simptomatska srčana insuficijencija (NYHA II)	Kod intolerancije ACE inhibitora i bez blokatora beta receptora u terapiji	(a) Kada je prisutna atrijalna fibrilacija (b) Kod poboljšanja teške srčane insuficijencije u sinusnom ritmu	Kod intolerancije ACE inhibitora i antagonista angiotenzina II	Ako se hipokalijemija održava
Pogoršanje srčane insuficijencije (NYHA III/IV)	Kod intolerancije ACE inhibitora i bez blokatora beta receptora u terapiji	Indikovani	Kod intolerancije ACE inhibitora i antagonista angiotenzina II	Ako se hipokalijemija održava
Terminalna srčana insuficijencija (NYHA IV)	Kod intolerancije ACE inhibitora i bez blokatora beta receptora u terapiji	Indikovani	Kod intolerancije ACE inhibitora i antagonista angiotenzina II	Ako se hipokalijemija održava

plantacije. Na tabeli 20. prikazane su kontraindikacije za transplantaciju srca. Pored malog broja donora, glavni problem transplantacije srca predstavlja odbacivanje alografta, što je uzrok visoke smrtnosti u prvoj godini posle operacije. Na dugoročnu prognozu operisanih bolesnika utiču posledice imunosupresivne terapije (infekcija, hipertenzija, renalna insuficijencija, malignitet) kao i koronarna bolest samog transplantata.

**HEMODINAMSKA POTPORA LEVE KOMORE - VEŠTAČKO SRCE**  
Glavne indikacije za hemodinamsku potporu leve komore (LVAD) u bolesnika sa srčanom insuficijencijom su preoperativni period do transplantacije srca, akutni miokarditis i, kod nekih bolesnika, stalna hemodinamska potpora leve komore (dokaz stepena pouzdanosti C).

Danas je ugradnja biventrikularne hemodinamske potpore jedino moguća primenom ekstrakorporalne cirkulacije. Ovaj terapijski pristup se koristi samo u kratkom intervalu do transplantacije srca, zbog pojave infekcije.

LVAD se primenjuje kod sve većeg broja bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Kod bolesnika koji ispunjavaju sve kriterijume za srčanu transplantaciju, LVAD se ugrađuje u preoperativnom periodu do intervencije. Međutim, zbog malog broja donora, danas je veliki broj bolesnika na hemodinamskoj potpori duže od jedne godine. Sem pomenutih, u budućnosti je moguće očekivati i nove indikacije za implantaciju LVAD. Šira primena ove metode, u smislu ugradnje stalnog implantata, limitirana je komplikacijama infektivne ili tromboembolijske etiologije i predmet je stalnog kliničkog ispitivanja.

#### Ultrafiltracija

Ultrafiltracija se primenjuje u bolesnika sa edemom pluća i/ili teškom refrakternom srčanom insuficijencijom. Ova metoda je efikasna u terapiji edema pluća rezistentnog na medikamentnu terapiju<sup>[182]</sup>. Kod većine bolesnika sa teškim oblikom bolesti postize se privremeno poboljšanje<sup>[183]</sup>.

	Lekovi koji poboljšavaju simptome	Lekovi koji poboljšavaju preživljavanje/morbiditet <i>Obavezna terapija</i>	Lekovi koji poboljšavaju simptome u slučaju nepodnošenja ACE inhibitora ili blokatora beta receptora
NYHA I	Smanjiti/prekinuti diuretike	Nastaviti terapiju ACE inhibitorima ako je bolesnik asimptomatičan. Dodati blokatore beta receptora ako je stanje nakon infarkta miokarda	
NYHA II	+/- diuretici zavisno od retencije tečnosti	<b>ACE inhibitori kao lek prvog izbora</b> Dodati blokatore beta receptora, ako se simptomi održavaju	Blokator receptora angiotenzina II ukoliko se ne podnose ACE inhibitori ili ACE inhibitori + Blokator receptora angiotenzina II ukoliko se ne podnose blokatori beta receptora
NYHA III	+ diuretici + digitalis ako se simptomi održavaju +nitrat/hidralazin ako se podnose	ACE-inhibitori i blokatori beta receptora dodati spironolakton,	Blokator receptora angiotenzina II ukoliko se ne podnose ACE inhibitori ili ACE inhibitori + Blokator receptora angiotenzina II ukoliko se ne podnose blokatori beta receptora
NYHA IV	Diuretici + digitalis +nitrat/hidralazin ako se podnose +privremeno lečenje inotropnim lekovima	ACE inhibitori Blokatori beta receptora Spironolakton	Blokator receptora angiotenzina II ukoliko se ne podnose ACE inhibitori ili ACE inhibitori + Blokator receptora angiotenzina II ukoliko se ne podnose blokatori beta receptora

**Šema 3 Farmakološka terapija simptomatske hronične srčane insuficijencije uzrokovane sistolnom disfunkcijom leve komore.**

### *Izbor i primena farmakološke terapije*

Izbor farmakološke terapije u raznim stadijumima srčane insuficijencije zbog sistolne disfunkcije prikazan je tabelama 21a i 21b. Pre početka terapije potrebno je postaviti tačnu dijagnozu, a terapijski postupci su prikazani u tabeli 6.

#### *Asimptomatska sistolna disfunkcija leve komore*

Rizik od nastanka srčane insuficijencije je veći ukoliko je niža ejectiona frakcija leve komore. ACE inhibitori se primenjuju u bolesnika sa redukovanom sistolnom funk-

cijom i sniženom ejectionom frakcijom leve komore. U terapiju bolesnika sa asimptomatskom disfunkcijom leve komore i preležanim akutnim infarktomiokarda treba uključiti i blokatore beta receptora.

#### *Simptomatska sistolna disfunkcija leve komore- NYHA II (šema 3)*

Kada nema retencije tečnosti: koriste se ACE inhibitori. Titracija doze lekova do ciljane doze prikazana je na tabeli 11. Dodavanje blokatora beta receptora i titracija do ciljane doze prikazani su na tabeli 17.

Ako bolesnici i dalje imaju simptome bolesti:

Razmotriti alternativnu dijagnozu.

Kada postoji sumnja na ishemiju, razmotriti primenu nitrata ili mogućnost revaskularizacije pre dodavanje diuretika u terapiju.

Razmotriti eventualnu korist od primene drugih hirurških procedura, na primer aneurizmektomiju, operaciju ventila (ako su primenljive).

Dodati diuretike.

Kada postoji retencija tečnosti: primenjuju se diuretici u kombinaciji sa ACE inhibitorima i blokatorima beta receptora.

Prvo, ACE inhibitori i diuretici treba da se primene zajedno. Kada dođe do simptomatskog poboljšanja, odnosno kada se povuku znaci kongestije, smanjuje se doza diuretika, ali optimalna doza ACE inhibitora se održava. Da bi se izbegla hiperkalijemija, pre upotrebe ACE inhibitora iz terapije se isključuju diuretici koji štede kalijum. Ukoliko postoji hipokalijemija, u terapiju se

**Tabela 22 Najčešći uzroci pogoršanja srčane insuficijencije**

#### *Nesrčani*

- nepridržavanje terapijskog režima (so, tečnost, lekovi)
- novi lekovi u terapiji (svi antiaritmici sem amiodarona, blokatori beta receptora, nesteroidni antireumatici, verapamil, diltiazem)
- upotreba alkohola
- renalna disfunkcija (ekstenzivna primena diuretika)
- infekcija
- plućna embolija
- disfunkcija štitne žlezde (primena amiodarona)
- anemija (skriveno krvarenje)

#### *Srčani*

- atrijalna fibrilacija
- druge supraventrikularne i ventrikularne aritmije
- bradikardija
- pojava ili pogoršanje mitralne ili trikuspidne regurgitacije
- miokardna ishemija (najčešće asimptomatska) uključujući i infarkt miokarda
- veliko smanjenje preloada (diuretici + ACE inhibitori)

dodaju diuretici koji štede kalijum. Davanje blokatora beta receptora do ciljnih doza prikazano je u tabeli 17. Bolesnici koji su u sinusnom ritmu i na terapiji glikozidima, a koji imaju poboljšanje iz teške u blažu formu srčane insuficijencije, treba da nastave sa terapijom glikozidima. U slučaju intolerancije ACE inhibitora ili blokatora beta receptora, treba da se razmotri primena antagonista angiotenzin II receptora (BRA) uz ostalu terapiju. Ako su u terapiji već primenjeni ACE inhibitori i blokatori beta receptora, treba izbegavati primenu blokatora receptora angiotenzina II.

#### *Srčana insuficijencija u pogoršanju (šema 3)*

Najčešći uzroci koji dovode do pogoršanja srčane insuficijencije su prikazani na tabeli 22. Ako u poslednjih 6 meseci nastupi poboljšanje osnovne bolesti i bolesnici pređu iz NYHA IV u NYHA III klasu, ili ako su i dalje u NYHA IV klasi, u terapiju treba da se dodaju male doze spironolaktona (12,5–50mg/dan). Često se dodaju i kardiotonični glikozidi. Doze jakih diuretika mogu da se povećavaju. Kombinacije diuretika (jaki diuretici sa tiazidima) su često efikasne. Uvek treba razmišljati o transplantaciji srca ili ponovo razmotriti korist od koronarne revaskularizacije, aneurizmektomije ili operacije valvula.

#### *Terminalni stadijum srčane insuficijencije (bolesnici su i dalje u NYHA IV klasi uprkos pravilnom lečenju i tačnoj dijagnozi, šema 3)*

Kod pacijenata koji se nalaze u terminalnom stadijumu srčane insuficijencije, potrebno je da se ponovo razmotri mogućnost srčane transplantacije. Uz opisanu medikamentoznu terapiju, kod ovih bolesnika se povremeno koriste i inotropni lekovi (intravenozni simpatikomimetici, dopaminergici i/ili fosfodiasterazni agensi).

Ukoliko je neophodno, bolesnici koji su na listi čekanja za transplantaciju srca mogu da se leče intraaortnom balon pumpom ili ventrikularnom hemodinamskom potporom, hemofiltracijom ili dijalizom. Ove metode mogu da se primene samo ako se planira dugotrajno lečenje bolesnika.

Za palijativno lečenje terminalnog stadijuma bolesti, radi ublaženja simptoma koriste se opijati.

#### *Lečenje srčane insuficijencije sa dijastolnom disfunkcijom*

Još uvek nema dovoljno kliničkih studija koje se bave lečenjem dijastolne disfunkcije leve komore. Takođe, nepoznata je prevalenca srčane insuficijencije koja nastaje u toku izolovane dijastolne disfunkcije leve komore. Mada nedavna epidemiološka istraživanja ukazuju da postoji visok procenat starijih bolesnika (i do 35–45%) koji su na bolničkom lečenju zbog simptoma srčane insuficijencije, a imaju normalnu sistolnu funkciju leve komore, postoji neslaganje oko prevalencije dijastolne disfunkcije kod ovakvih bolesnika.

Srčana insuficijencija sa očuvanom sistolnom funkcijom leve komore nije sinonim za srčanu insuficijenciju sa dijastolnom disfunkcijom. Za dijagnozu srčane insuficijencije sa očuvanom sistolnom funkcijom leve komore

najvažnije je da se ustanovi ejekciona frakcija leve komore, što ne uključuje i njenu dijastolnu disfunkciju. Dijagnoza izolovane dijastolne srčane insuficijencije postavlja se na osnovu patološke dijastolne funkcije, što se teško dokazuje ako je udružena sa atrijalnom fibrilacijom.

Uzroci dijastolne srčane insuficijencije uključuju: miokardnu ishemiju, hipertenziju, hipertrofiju miokarda i miokardnu/perikardnu konstrikciju. Kod ovakvih stanja neophodna je pravovremena dijagnoza i adekvatno lečenje. Faktori koji pogoršavaju ovo stanje treba da se otkriju na vreme i koriguju, a naročito je važna prevencija tahiaritmija i uspostavljanje sinusnog ritma.

#### FARMAKOTERAPIJA DIJASTOLNE SRČANE INSUFICIJENCIJE

Pouzdanost sledećih preporuka je skromna zbog malog broja podataka o bolesnicima sa očuvanom sistolnom funkcijom leve komore ili dijastolnom disfunkcijom (dokaz stepena pouzdanosti dokaza C) i zato što je većina ovakvih bolesnika isključena iz velikih kontrolisanih studija o srčanoj insuficijenciji.

- 1) Blokatori beta receptora se koriste za smanjenje srčane frekvencije i produženje perioda dijastolnog punjenja.
- 2) Verapamil, antagonist kalcijumovih kanala, primenjuje se u terapiji iz istih razloga. Neke studije sa verapamilom su pokazale funkcionalno poboljšanje ako bolesnici imaju hipertrofičnu kardiomiopatiju<sup>[184]</sup>.
- 3) ACE inhibitori mogu direktno da poboljšaju relaksaciju i rastegljivost leve komore i da imaju dugotrajn efekat na regresiju hipertrofije, kao i na sniženje hipertenzije.
- 4) Diuretici su neophodni kada postoji opterećenje tečnošću, ali moraju oprezno da se koriste jer mogu naglo da smanje preload (prethodno opterećenje srca) i dovedu do pada minutnog i udarnog volumena.

Lečenje ovih stanja je teško i često neuspešno. Jedan od glavnih problema je što se izolovana dijastolna disfunkcija retko javlja, a takvo stanje je najčešće udruženo sa određenim stepenom sistolne disfunkcije. Kako su uslovi pod kojima nastaje dijastolna disfunkcija različiti od bolesnika do bolesnika i kako nema kontrolisanih studija o tome, nema ni standardnog terapijskog pristupa za individualno lečenje ovih bolesnika.

#### *Lečenje srčane insuficijencije starijih bolesnika*

Srčana insuficijencija se predominantno javlja u starosnoj grupi od oko 75 godina. Kako je starost najčešće praćena i drugim oboljenjima, ovakvi bolesnici imaju i druge bolesti kao što su renalna insuficijencija, obstruktivna bolest pluća, dijabetes, moždani udar i anemija. Takvi bolesnici obično uzimaju više lekova, zbog čega je povećan rizik od neželjenih interakcija lekova i njihove manje efikasnosti.

Terapijski pristup u starijih bolesnika sa sistolnom disfunkcijom u principu je identičan onom koji se sprovodi u mlađih bolesnika, uzimajući u obzir izbor lekova. Zbog promenjenih farmakokinetičkih i farmakodinamskih svojstava kardiovaskularnih lekova kod starijih

bolesnika, potrebna je veća opreznost pri uvođenju terapije. Ponekad je neophodno da se smanji doza leka. Posebno je značajno prisustvo renalne disfunkcije, zato što se neki od kardiovaskularnih lekova koji se često koriste, kao što je većina ACE inhibitora i digoksin, izlučuju u aktivnom obliku putem urina (za izračunavanje klirensa kreatinina vidi tabelu 3). Ostale moguće komplikacije kod starijih su dijastolna disfunkcija, poremećaj receptorske funkcije i poremećaj ortostatske regulacije krvnog pritiska.

Inaktivni način života sa lošom kondicijom i smanjenom mišićnom masom kao i promene u režimu ishrane dovode do smanjenja kalorijsko/proteinskog unosa što dovodi do daljih komplikacija u lečenju starijih bolesnika sa srčanom insuficijencijom.

#### *ACE inhibitori*

ACE inhibitori su efikasni i uglavnom ih dobro tolerišu stariji bolesnici. Preporučuju se niže doze ovih lekova zbog mogućnosti nastanka hipotenzije, kao i produženog vremena izlučivanja. Početne doze ACE inhibitora moraju se uvoditi pažljivo, uz kontrolu krvnog pritiska u uspravnom i ležećem položaju, kao i uz praćenje renalne funkcije i nivoa kalijuma u serumu. Ova terapija može da se sprovodi u vanbolničkim uslovima.

#### *Diuretici*

Kod starijih bolesnika, tiazidni diuretici su obično neefikasni zbog smanjene glomerularne filtracije. Smanjen nivo apsorpcije i bioraspodivnost ili povećan nivo izlučivanja tiazida i jakih diuretika, može da dovede do zakasnelog ili produženog dejstva, a ponekad i do smanjenog efekta lekova. S druge strane, diuretici često dovode do ortostatske hipotenzije i/ili pogoršanja renalne funkcije.

Diuretici koji štede kalijum, kao što su amilorid i triamteren, imaju produženu eliminaciju. Kod starijih bolesnika, hiperkalijemija je češća ako se u terapiji zajedno koriste diuretici koji štede kalijum i ACE inhibitori ili nesteroidni antireumatski lekovi.

#### *Blokatori beta receptora*

Terapija blokatorima beta receptora se kod starijih osoba dobro toleriše, ako nema kontraindikacija, kao što su bolest sinusnog čvora, AV blok i opstruktivna bolest pluća.

Pošto se blokatori beta receptora izlučuju putem metabolizma u jetri, nije potrebna redukcija njihove doze u bolesnika sa smanjenom renalnom funkcijom. U početku se daju u malim dozama sa produženim periodom titracije.

#### *Srčani glikozidi*

Stariji bolesnici su osetljiviji na neželjena dejstva digoksina. Ovaj glikozid se uglavnom izlučuje u aktivnom obliku putem bubrega i zbog toga mu se poluzivot produžava dva do tri puta kod bolesnika preko 70 godina starosti. Početne niske doze se preporučuju za bolesnike sa povišenim kreatininom u serumu.

#### *Vazodilatatori*

Vazodilatatori, kao što su nitrati, hidralazin i kombinacije ovih lekova, moraju oprezno da se uvode u terapiju zbog rizika od nastanka hipotenzije. Mali je broj podataka koji se odnose na efikasnost i sigurnost primene ovih lekova za lečenje srčane insuficijencije kod starijih bolesnika.

#### *Aritmije*

\* U lečenju aritmija najvažnije je da se prepoznaju i koriguju faktori koji ih izazivaju, da se poboljša srčana funkcija i da se smanji neuroendokrina aktivnost primenom blokatora beta receptora, ACE inhibitora i antagonista aldosteronskih receptora (dokaz stepena pouzdanosti C).

Ventrikularne i supraventrikularne aritmije čest su klinički nalaz u srčanoj insuficijenciji. Iznenađna srčana smrt čini 40–50% svih uzroka smrti i smanjuje se u relativnoj proporciji sa uznapredovalim stadijumom srčane insuficijencije. U ovome učestvuju različiti mehanizmi, kao što su strukturne promene u srcu, miokardna ishemija i neurohumoralna aktivnost. Faktori koji izazivaju pojavu aritmija uključuju elektrolitske poremećaje (hipokalijemija, hipomagnezija i hiperkalijemija), interakciju lekova sa srčanom funkcijom ili poremećaj električne stabilnosti (antagonisti kalcijuma i neki antiaritmici), toksičnost digitalisa i interkurentna oboljenja, kao što su hipertireoidizam i respiratorna oboljenja.

#### *Ventrikularne aritmije*

\* U bolesnika sa teškim, simptomatskim dugotrajnim ventrikularnim tahikardijama opravdana je upotreba antiaritmika a amiodaron je lek izbora (dokaz stepena pouzdanosti B)<sup>[85,160]</sup>.

Rutinska upotreba antiaritmika za lečenje asimptomatskih ventrikularnih ekstrasistola ili kratkotrajnih ventrikularnih tahikardija se ne preporučuje. Indikacije za terapiju implantabilnim kardioverter defibrilatorom u bolesnika sa srčanom insuficijencijom su ograničene na bolesnike sa ventrikularnim aritmijama koje ih životno ugrožavaju, npr ventrikularna fibrilacija ili dugotrajna ventrikularna tahikardija, kao i na određene bolesnike koji su preležali infarkt, a kod kojih je prisutan visok rizik od iznenadne srčane smrti (dokaz stepena pouzdanosti A)<sup>[177–179]</sup>.

Elektrofiziološka ispitivanja se primenjuju kod određenih visokorizičnih bolesnika sa disfunkcijom leve komore i koronarnom bolešću praćenom kratkotrajnom ventrikularnom tahikardijom (dokaz stepena pouzdanosti B).

#### *Atrijalna fibrilacija*

Električna kardioverzija uvek treba da se primeni kod uporne fibrilacije pretkomora, mada uspeh njenog izvođenja najviše zavisi od trajanja fibrilacije i veličine leve pretkomore. Međutim, nije dokazano da kod bolesnika sa perzistentnom atrijalnom fibrilacijom i srčanom insuficijencijom uspostavljanje sinusnog ritma ima prednost u odnosu na kontrolu srčane frekvence.

Amiodaron može da atrijalnu fibrilaciju konvertuje u sinusni ritam i poveća uspešnost električne kardioverzije.

Kod bolesnika sa fibrilacijom pretkomora i srčanom insuficijencijom i/ili depresijom leve komorske funkcije, upotreba antiaritmika radi uspostavljanja sinusnog ritma je ograničena na primenu amiodarona (dokaz stepena pouzdanosti C) i eventualno na primenu dofetilida (dokaz stepena pouzdanosti B)<sup>[161]</sup>. Antikoagulantna terapija warfarinom uvek može da se primeni za lečenje hronične atrijalne fibrilacije ukoliko nije kontraindikovana kod bolesnika sa stalnom atrijalnom fibrilacijom udruženom sa hroničnom srčanom insuficijencijom (dokaz stepena pouzdanosti C).

Za atrijalnu fibrilaciju koja se održava (neuspešna kardioverzija) neophodna je kontrola srčane frekvence. Kod asimptomatskih bolesnika mogu se u terapiji primeniti blokatori beta receptora, glikozidi digitalisa ili njihova kombinacija, dok je kod simptomatskih bolesnika lek izbora digitalis (dokaz stepena pouzdanosti C). Ukoliko se digoksin ili warfarin koriste u kombinaciji sa amiodaronom, potrebno je da se koriguju njihove doze.

### *Simptomatska sistolna disfunkcija leve komore sa pridruženom anginom ili hipertenzijom*

Specijalne preporuke kao dodatak opštoj terapiji za lečenje srčane insuficijencije sa sistolnom disfunkcijom leve komore.

Ako postoji angina pectoris:

1. Primeniti optimalnu terapiju, npr. blokatore beta receptora.
2. Razmotriti mogućnost koronarne revaskularizacije.
3. Dodati nitrata se produženim dejstvom.
4. Ako nije efikasna: dodati drugu generaciju dihidropiridinskih lekova.

Ako postoji hipertenzija:

1. Primeniti optimalne doze ACE inhibitora, blokatora beta receptora i diuretika.
2. Dodati spironolakton ili blokatore receptora angiotenzina II ako već nisu primenjeni u terapiji.
3. Ako nije efikasna: dodati drugu generaciju dihidropiridinskih lekova.

### **Tabela 23 Preporučeni delovi programa (dokaz stepena pouzdanosti C)**

- timski pristup
- redovne kontrole, prva kontrola u prvih 10 dana po otpustu
- planiranje otpusta
- intenzivna zdravstvena nega
- optimalna terapija prema preporukama SZO
- rad na edukaciji i stručnom savetovanju hospitalizovanih i ambulantnih bolesnika
- posebno obratiti pažnju na režim života
- rano otkrivanje simptoma bolesti
- fleksibilna primena diuretika

### *Praćenje i nega bolesnika (tabela 23)*

Opšti nefarmakološki programi se koriste radi poboljšanja kvaliteta života, smanjenja učestalosti novih hospitalizacija kao i smanjenja troškova lečenja (dokaz stepena pouzdanosti B). Međutim, nije razjašnjeno koji je najbolji organizacioni pristup u realizaciji sadržaja ovakvih programa. Različite vrste programa (npr. ambulantno lečenje bolesnika sa srčanom insuficijencijom, specijalizovane sestre za negu ovih bolesnika, specijalizovano medicinsko osoblje na regionalnom nivou, telemonitoring bolesnika) se primenjuju u zavisnosti od stadijuma bolesti, populacije bolesnika i nacionalnog budžeta (dokaz stepena pouzdanosti C).

Rehospitalizacija obolelih od srčane insuficijencije zavisí od kliničkog stanja bolesnika (nekontrolisana hipertenzija, infekcije), spoljašnjih faktora (neadekvatna socijalna pomoć), ponašanja bolesnika (nepridržavanje propisanog terapijskog režima, dijete ili načina života) ili planiranja hospitalizacije (prevremeno otpuštanje iz bolnice, nepotpuno savetovanje bolesnika u vezi sa oboljenjem)<sup>[185]</sup>.

Uglavnom se sprovode različiti, nefarmakološki i delimično kontrolisani terapijski programi radi optimalnog individualnog lečenja bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Za većinu takvih programa, smatra se da efikasno poboljšavaju kvalitet života, smanjuju broj rehospitalizacija, kao i da smanjuju troškove lečenja<sup>[186,187]</sup>. Mali je broj studija koje nisu pokazale potpun uspeh i pozitivne rezultate ovakvog terapijskog pristupa<sup>[188-190]</sup>.

U načelu, opšte smernice u praćenju i nezi bolesnika sa srčanom insuficijencijom podrazumevaju potpuno prilagođavanje potrebama bolesnika u okvirima finansijskih mogućnosti zdravstvenog budžeta.

Zavisno od organizacije zdravstvene službe, važno je da se odrede najadekvatniji vidovi zdravstvene zaštite. Medicinsko osoblje ima važnu ulogu u realizaciji navedenih terapijskih programa.

