

MESTO DIURETIKA U TERAPIJI HFrEF PREMA SMERNICAMA EVROPSKIH UDRUŽENJA ZA LEČENJE AKUTNE I HRONIČNE SRČANE INSUFICIJENCIJE

THE PLACE OF DIURETICS IN HFrEF THERAPY ACCORDING TO THE GUIDELINES OF EUROPEAN ASSOCIATIONS FOR THE TREATMENT OF ACUTE AND CHRONIC HEART FAILURE

Milenko Čanković^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Doc. dr Milenko Čanković

Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Institutski put
4, Sremska Kamenica, Srbija

milenko.cankovic@gmail.com

Sažetak

Srčana insuficijencija je klinički sindrom sa trenutnim ili ranije prisutnim simptomima i/ili znacima uzrokovanim strukturnom i/ili funkcionalnom srčanom abnormalnošću (registrovanom istisnom frakcijom leve komore EF < 50%, dilatacijom srčanih šupljina, E/E' > 15, umerenom/teškom hipertrofijom komore ili umerenom/teškom valvularnom stenozom ili regurgitacijom), potkrepljenom povišenim vrednostima natriuretskih peptida i/ili postojanjem objektivnih dokaza plućne ili sistemske kongestije. Na osnovu podataka iz studija koje su analizirale hospitalizovane bolesnike sa srčanom insuficijencijom, uočeno je da je najzastupljeniji oblik HFrEF, koji se sreće kod oko 50% obolelih, dok se HFmrEF i HFpEF sreću u preostalih 50% slučajeva. Najčešći uzrok srčane insuficijencije danas je koronarna arterijska bolest. Prognoza bolesnika sa srčanom insuficijencijom je danas bolja nego što je bila prilikom izvođenja prvih studijskih istraživanja. Prema kliničkoj prezentaciji srčane insuficijencije razlikujemo dva oblika: akutnu srčanu slabost i hroničnu srčanu slabost. Dijagnoza hronične srčane insuficijencije se postavlja na osnovu simptoma i/ili znakova srčane slabosti i objektivnih dokaza

kardijalne disfunkcije. U lečenju srčane insuficijencije sa sniženom istisnom frakcijom leve komore cilj je modulacija renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) i simpatičkog nervnog sistema. Nova grupa lekova čije se uvođenje preporučuje ravnopravno sa navedenim lekovima su SGLT2 inhibitori. Diuretici imaju značajno mesto u lečenju bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom. Cilj je da se u najmanjoj datoj dozi održi stanje euolemije. Diuretici Henleove petlje imaju centralno mesto u poboljšanju simptoma, smanjenju kongestije i povećanju tolerancije fizičkog napora. Pored diuretika Henleove petlje, sastavni deo terapije je i primena MRA. Diuretski efekat koji ostvaruju spironolakton i eplerenon je slab. Ovi lekovi blokiraju receptore za koje se vezuje aldosteron. RALES studija je pokazala da primena spironolaktona kod bolesnika sa HFrEF dovodi do značajne redukcije morbiditeta i mortaliteta.

U protekloj deceniji napravljen je veliki korak u lečenju bolesnika sa srčanom insuficijencijom, uvođenjem modernih lekova koji su redukovali mortalitet i potrebu za ponavljajućim hospitalizacijama zbog srčane insuficijencije. Diuretska terapija zauzima i dalje značajno mesto u lečenju svih oblika srčane insuficijencije u cilju redukcije simptoma kongestije i unapređenja kvaliteta života.

Ključne reči: diuretici, srčana insuficijencija sa smanjenom ejectionom frakcijom, lečenje

Srčana insuficijencija je klinički sindrom sa trenutnim ili ranije prisutnim simptomima i/ili znacima uzrokovanim strukturnom i/ili funkcionalnom srčanom abnormalnošću (registrovanom istisnom frakcijom leve komore EF < 50%, dilatacijom srčanih šupljina, E/E' > 15, umerenom/teškom hipertrofijom komore ili umerenom/teškom valvularnom stenozom ili regurgitacijom), potkrepljenom povišenim vrednostima natriuretskih peptida i/ili postojanjem objektivnih dokaza plućne ili sistemske kongestije¹. Smatra se da je prevalenca srčane slabosti 1–2% u odrasloj populaciji. Ipak, u istraživanja se uglavnom uključuju bolesnici sa već dijagnostikovanom srčanom insuficijencijom, stoga je prava prevalenca verovatno i veća².

Stepen srčane insuficijencije se danas kategorizuje na osnovu ehokardiografski određene istisne frakcije leve komore (LVEF) (Tabela 1).

Tabela 1. Kategorizacija stepena srčane insuficijencije

| Stepen srčane insuficijencije | Ehokardiografski određena LVEF |
|-------------------------------|--|
| HFrEF | SI kod koje je LVEF < 40% |
| HFmrEF | SI kod koje je LVEF 41–49% |
| HFpEF | SI kod koje je LVEF EF ≥ 50% |
| HFimpEF | SI sa poboljšanom EF, kod koje je bazalna EF bila < 40%, a na kontrolnoj ehokardiografiji se registruje porast ≥ 10%, gde je EF veća od 40%. |

Legenda:

HFrEF (*Heart failure with reduced ejection fraction*) – srčana insuficijencija sa smanjenom ejectionom frakcijom;

HFmrEF (*Heart failure with mildly reduced ejection fraction*) – srčana insuficijencija sa blago smanjenom ejectionom frakcijom;

HFpEF (*Heart failure with preserved ejection fraction*) – srčana insuficijencija sa očuvanom ejectionom frakcijom;

HFimpEF (*Heart failure with improved ejection fraction*) – srčana insuficijencija sa poboljšanom ejectionom frakcijom;

LVEF (*Left ventricle ejection fraction*) – ejectionna frakcija leve komore;

SI – srčana insuficijencija.

Za ovakav pristup u klasifikaciji srčane insuficijencije se pre svega odlučilo zbog randomizovanih studija koje su tako kategorisale bolesnike tokom ispitivanja. Shodno rezultatima studijskih ispitivanja, terapijski pristup se i razlikuje u odnosu na različite vrednosti istisne frakcije leve komore¹. Na osnovu podataka iz studija koje su analizirale hospitalizovane bolesnike sa srčanom insuficijencijom, uočeno je da je najzastupljeniji oblik HFrEF, koji se sreće kod oko 50% obolelih, dok se HFmrEF i HFpEF sreću u preostalih 50% slučajeva. Najčešći uzrok srčane insuficijencije danas je koronarna arterijska bolest². Prognoza bolesnika sa srčanom insuficijencijom je danas bolja nego što je bila prilikom izvođenja prvih studijskih istraživanja, pre svega zbog boljih

savremenih terapijskih modaliteta, boljeg poznavanja prirode bolesti, kao i pravovremene dijagnostike. Uprkos napretku lečenja ove bolesti, smatra se da se u proseku bolesnici hospitalizuju jednom godišnje zbog srčane insuficijencije. Ipak, zbog porasta populacije i njenog starenja, kao i povećanja prevalencije komorbiditeta, očekuje se da će se apsolutni broj hospitalizacija zbog srčane insuficijencije povećati za 50% u narednih 25 godina³.

Prema kliničkoj prezentaciji srčane insuficijencije razlikujemo dva oblika: akutnu srčanu slabost i hroničnu srčanu slabost. Kod akutne srčane slabosti nastanak simptoma je iznenađan i često je posledica neke novonastale kardiološke patologije, kao što je akutni koronarni događaj, miokarditis, nekontrolisana hipertenzija itd. Postojanje hronične srčane slabosti se obično manifestuje postepenim razvojem simptomatologije ili je prisutna kod već dijagnostikovanih bolesnika. Postepeno ili naglo pogoršanje hronične srčane slabosti se naziva dekompenzovana srčana slabost⁴.

Dijagnoza hronične srčane insuficijencije se postavlja na osnovu simptoma i/ili znakova srčane slabosti (nedostatka vazduha, zamaranja, oticanja potkolenica) i objektivnih dokaza kardijalne disfunkcije. Centralno mesto u postavljanju dijagnoze prve klase srčane insuficijencije ima ehokardiografija. Pored procene istisne frakcije leve komore dobijaju se i dragoceni podaci drugih parametara, veličine komore, hipertrofije, ispada segmentne kinetike, funkcije desne komore, plućne hipertenzije itd.

Farmakoterapija je osnova lečenja bolesnika sa srčanom insuficijencijom, te je neophodna njena što ranija implementacija. Postoje tri osnovna cilja u lečenju srčane insuficijencije, a to su: redukcija mortaliteta, prevencija ponovnih hospitalizacija (zbog pogoršanja srčane slabosti) i poboljšanje kliničkog statusa i kvaliteta života⁴⁻⁵. Prema podacima iz studijskih ispitivanja najviše podataka ima za lečenje bolesnika sa HFrEF.

U lečenju srčane insuficijencije sa sniženom istisnom frakcijom leve komore cilj je modulacija renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) i simpatičkog nervnog sistema. Za postizanje ovakvog efekta koristi se nekoliko različitih grupa lekova kao što su inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) ili angiotenzin receptor neprilizin inhibitor (ARNI), antagonisti mineralokortikoidnog receptora (MRA) i beta blokatori. Nova grupa lekova čije se uvođenje preporučuje ravnopravno sa navedenim lekovima su SGLT2 inhibitori (*Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors*), njihov dodatak postojećoj terapiji je pokazao da dodatno redukuje kardiovaskularni mortalitet, kao i pogoršanja srčane slabosti, smanjujući potrebu za ponavljajućim hospitalizacijama⁶⁻⁷. Svi ovi lekovi imaju visoku klasu i nivo preporuke u poslednjim smernicama Evropskog udruženja kardiologa za lečenje srčane insuficijencije (Tabela 2)⁴.

Diuretici imaju značajno mesto u lečenju bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom. Cilj je da se u najmanjoj datoj dozi održi stanje euvolemije. Doza mora biti pažljivo prilagođena kako bi se izbegla dehidracija, hipotenzija i

Tabela 2. Farmakološki tretman bolesnika sa HFrEF.

| Preporuka | Klasa | Nivo dokaza |
|--|-------|-------------|
| ACE se preporučuje kod bolesnika sa HFrEF u cilju redukcije rizika od hospitalizacija zbog srčane slabosti i smrti. | I | A |
| Beta blokatori se preporučuju kod bolesnika sa stabilnom HFrEF u cilju redukcije rizika od hospitalizacija zbog srčane slabosti i smrti. | I | A |
| MRA se preporučuje kod bolesnika sa HFrEF u cilju redukcije rizika od hospitalizacija zbog srčane slabosti i smrti. | I | A |
| Dapaglifozin ili Empaglifozin se preporučuju kod bolesnika sa HFrEF u cilju redukcije rizika od hospitalizacija zbog srčane slabosti i smrti. | I | A |
| Sacubitril/Valsartan se preporučuje kao zamena za ACD kod bolesnika sa HFrEF u cilju redukcije rizika od hospitalizacija zbog srčane slabosti i smrti. | I | A |

Izvor: Preuzeto i adaptirano od McDonagh et al⁴.

pogoršanje bubrežne funkcije. Diuretike uvek treba kombinovati sa lekovima koji blokiraju neuro-hormonski sistem, sa ciljem usporenja progresije bolesti⁸. U lečenju se obično koriste dve grupe diuretika, a to su potentni diuretici Henleove petlje, kao i antagonisti mineralokortikoidnog receptora (MRA), koji takođe ispoljavaju diuretski efekat. Diuretici Henleove petlje imaju centralno mesto u poboljšanju simptoma, smanjenja kongestije i povećanja tolerancije fizičkog napora⁴. Bitno je naglasiti da kod pojedinih bolesnika koji su uz ostalu terapiju za srčanu insuficijenciju euvolemični/hipovolemični, doza diuretika Henleove petlje može biti smanjena ili čak u potpunosti isključena. Ipak, kod većine bolesnika sa HFrEF se susrećemo sa kongestijom i volumnim opterećenjem, te zadržavanjem natrijuma i vode koji dovode do ekspanzije intravaskularnog volumena što dovodi do nakupljanja tečnosti u ekstracelularnom prostoru. Izuzev ultrafiltracije, jedini mehanizam za uklanjanje viška tečnosti je kroz povećanje natriureze i diureze, što se ostvaruje primenom diuretika Henleove petlje. Kapacitet natriureze i diureze nakon ordiniranja diuretika predstavlja efektivnost diuretske terapije, a poseban izazov za lečenje su bolesnici kod kojih se razvije rezistencija na diuretike koja se ogleda u ostvarivanju nezadovoljavajuće diureze i natriureze nakon date diuretske terapije. Patofiziologija rezistencije na diuretsku terapiju je multifaktorijska i uključuje aktivaciju simpatičkog nervnog sistema, RAAS (*Renin-angiotensin-aldosterone system*), remodelovanje nefrona, ranije prisutne promene bubrežne funkcije, kao i narušenu farmakokinetiku i dinamiku dejstva diuretika. Stoga, kod bolesnika sa narušenom bubrežnom funkcijom treba izbegavati visoke doze diuretika i potrebno je oprezno dozirati lekove⁹. Pored diuretika Henleove petlje, sastavni deo terapije je i primena MRA. Diuretski efekat koji ostvaruju spironolakton i eplerenon je slab. Ovi lekovi blokiraju receptore za koje se vezuje aldosteron, mada sa različitim afinitetom utiču i na receptore drugih steroidnih hormona. Aldosteron je steroidni hormon koji ne samo da utiče na reapsorpciju natrijuma i vode i ekskreciju kalijuma već doprinosi i razvoju srčane fibroze, razvoju endotelne disfunkcije, kao i smanjenoj produkciji azot-oksida¹⁰. RALES studija je pokazala da primena spironolaktona kod bolesnika sa HFrEF dovodi do značajne redukcije morbiditeta i mortaliteta¹¹.

Spironolakton i eplerenon se još nazivaju i diureticima koji štede kalijum zbog njihove blokade dejstva aldosterona. Iz tog razloga potrebno je biti oprezan u njihovoj primeni kod bolesnika kod kojih su vrednosti kalijuma veće od 5,0 mmol/l. EMPEROR-reduced studija je pokazala da je primena empaglifozina (SGLT2 inhibitor) u lečenju bolesnika sa HFrEF bila povezana sa manjom učestalošću obustavljanja terapije sa MRA^{7,12}.

Kod bolesnika sa HFmrEF terapijski algoritam je isti kao i kod bolesnika sa HFrEF. Diuretici Henleove petlje imaju prednost ukoliko postoje simptomi i znaci kongestije. Dok se primena lekova ACE, ARB, beta blokatora, MRA i ARNI preporučuje sa klasom IIb nivo dokaza C. Retrospektivna studija koja je analizirala bolesnike sa LVEF je pokazala da primena spironolaktona smanjuje učestalost hospitalizacija zbog srčane slabosti kod bolesnika sa EF < 55%^{4,13}.

Srčana slabost sa očuvanom istisnom frakcijom predstavlja veliki izazov u lečenju. Moderni terapijski modaliteti nisu pokazali veliki benefit u lečenju što se tiče mortaliteta i morbiditeta. Shodno tome još uvek ne postoje smernice za terapiju koja utiče na tok bolesti. Preporuka je da se u slučaju kongestivnih simptoma koriste diuretici Henleove petlje, ali i tiazidni diuretici mogu biti korisni u lečenju hipertenzije⁴. Obećavajući su rezultati EMPEROR-preserved studije koja je pokazala da SGLT 2 inhibitor (Empaglifozin) vodi redukciji rizika od kardiovaskularne smrti i hospitalizacija zbog srčane insuficijencije kod bolesnika sa HFpEF bez obzira na prisustvo dijabetes melitusa¹⁴.

U akutnoj srčanoj insuficijenciji simptomi nastaju iznenada ili progrediraju tokom kraćeg vremenskog perioda, te zahtevaju hitnu medicinsku intervenciju i hospitalno lečenje radi primene parenteralne medikamentne terapije, kao i sprovođenja različitih medicinskih procedura. Akutna srčana insuficijencija se češće registruje kod bolesnika sa već poznatom srčanom disfunkcijom i HFrEF. Intravenska primena diuretika Henleove petlje je osnova u lečenju bolesnika sa akutnom srčanom insuficijencijom. Kada se postigne zadovoljavajuća rekompensacija i klinička stabilizacija, bolesnici se prevode na peroralne diuretike Henleove petlje u najmanjoj dozi potrebnoj za održavanje stanja bez kongestije⁴.

Zaključak

U protekloj deceniji napravljen je veliki korak u lečenju bolesnika sa srčanom insuficijencijom uvođenjem modernih lekova koji su redukovali mortalitet i potrebu za ponavljajućim hospitalizacijama zbog srčane insuficijencije. Diuretska terapija zauzima i dalje značajno mesto u lečenju svih oblika srčane insuficijencije u cilju redukcije simptoma kongestije i unapređenja kvaliteta života.

Abstract

Heart failure is a clinical syndrome which can be manifested by structure and/or functional heart abnormality (LVEF is $< 50\%$, pericardial cavity dilatation, $E/E' > 15$, moderate to severe hypertrophic cardiomyopathy and/or aortic valve stenosis or regurgitation) corroborated by elevated natriuretic peptides and/or objective indicators of pulmonary or systemic congestion. Based on a research data of hospitalized patients with heart failure, it is registered that the most frequent form is HFrEF, in 50% of the patients, whereas HFmrEF and HFpEF is registered in the other 50% of the patients. Today, the most common cause of heart failure is coronary artery disease. Prognosis of the patients with heart failure nowadays is much better when compared to the results of the first studies and researches. There are two types of heart failure based on the clinical presentation: acute and chronic heart failure. Heart failure is diagnosed based on the symptoms and/or signs of heart failure as well as objective indications of cardiac dysfunction. The goal of cardiac insufficiency with lowered LVEF treatment is the modulation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and sympathetic nervous system. New group of medications, such as SGLT2, are introduced and recommended in treatment of heart failure. Diuretics have an essential role in treating patients with congestion. When treating with diuretics, the goal is to maintain euvolemic state by administering the lowest dosages of these drugs. Loop diuretics have the best effect on symptom reduction, congestion reduction and improvement in physical exertion. Beside loop diuretics, MRA is also a part of the therapy. The diuretic effect achieved by spironolactone and eplerenone is weak. These medications block aldosterone receptors. RALES study showed that administering spironolactone in patients with HFrEF leads to a significant morbidity and mortality reduction.

In the past decade, there was a major breakthrough in the treatment of the patients with cardiac insufficiency by introducing modern medications which reduced mortality and the need for repeated hospitalizations caused by heart failure. Diuretic therapy has important role in treatment of patients with heart failure leading to reduction of congestion and better quality of life.

Keywords: diuretics, heart failure with reduced ejection fraction, therapy

Literatura

1. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021 Mar 1;S1071-9164(21)00050-6.
2. Van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:772-7.
3. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev.* 2017;3:7-11.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-726.
5. Anker SD, Schroeder S, Atar D, Bax JJ, Ceconi C, Cowie MR et al. Traditional and new composite endpoints in heart failure clinical trials: facilitating comprehensive efficacy assessments and improving trial efficiency. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:482-9.
6. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.
7. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al; EMPEROR Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-24.
8. Casu G, Merella P. Diuretic Therapy in Heart Failure - Current Approaches. *Eur Cardiol.* 2015 Jul;10(1):42-7.
9. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019 Feb;21(2):137-55.

10. Weibert KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1689.
11. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999 Sep 2;341(10):709-17.
12. Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Interplay of Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Heart Failure: EMPEROR-Reduced. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Mar 23;77(11):1397-407.
13. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al; TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2016;37:455-62.
14. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021 Oct 14;385(16):1451-61.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 27. 02. 2022.

Prihvaćeno: 25. 03. 2022.

Onlajn: 30. 06. 2022.