

Tratamentul farmacologic al insuficienței cardiace sistolice

Pharmacologic treatment of heart failure caused by systolic dysfunction

Asist. Univ. Dr. CAMELIA DIACONU, Asist. Univ. Dr. ALICE BĂLĂCEANU

Clinica Medicală, Spitalul Clinic Județean Ilfov

REZUMAT

Insuficiența cardiacă este o boală cu un impact socio-economic considerabil. Cel mai frecvent, disfuncția sistolică este definită ca o fracție de ejeție mai mică de 35-40%. Două mari clase de medicamente au devenit terapia de bază pentru încetinirea sau stoparea evoluției disfuncției cardiace și reducerea mortalității: inhibitorii enzimei de conversie (IEC) și betablocantele. În timp, au apărut noi clase de agenți cu impact asupra mortalității, complicând decizia terapeutică. Acestea includ blocantele receptorilor angiotensinei, antagoniștii aldosteronici și combinația hidralazină-nitrat.

Cuvinte-cheie: insuficiență cardiacă, disfuncție sistolică

ABSTRACT

Heart failure is a disease with considerable socio-economic impact. Systolic dysfunction is most often defined as an ejection fraction below 35-40%. Two classes of agents have become the cornerstone of therapy to delay or halt progression of cardiac dysfunction and improve mortality: angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE) and beta-blockers. Over time, new classes of agents that show an impact on mortality have been added, complicating decisions about optimal pharmacologic therapy. These include angiotensin receptor blockers, aldosterone antagonists and the combination of hydralazine and an oral nitrate.

Key words: heart failure, systolic dysfunction

Insuficiența cardiacă este o boală cu un impact socio-economic considerabil. Incidența sa crește cu vârsta și, din cauza fenomenului general de îmbătrânire a populației care se manifestă și în România, incidența insuficienței cardiace, alături de morbiditatea și mortalitatea asociate, se așteaptă să crească.

Insuficiența cardiacă poate fi sistolică sau diastolică. Marea majoritate a trialurilor clinice

se concentrează asupra pacienților cu disfuncție sistolică de ventricul stâng, folosind adeseori valori de cutoff diferite pentru fracția de ejeție; totuși, cel mai frecvent, disfuncția sistolică este definită ca o fracție de ejeție mai mică de 35-40%.

Tratamentul insuficienței cardiace sistolice are trei obiective majore:

1. Ameliorarea simptomelor și a calității vieții.
2. Încetinirea progresiei disfuncției cardiace.
3. Reducerea mortalității.

Două mari clase de medicamente au devenit terapia de bază pentru încetinirea sau stoparea evoluției disfuncției cardiace și reducerea mortalității: inhibitorii enzimei de conversie (IEC) și beta-blocantele. În timp, au apărut noi clase de agenți cu impact asupra mortalității, complicând decizia terapeutică. Acestea includ blocantele receptorilor angiotensinei, antagoniștii aldosteronici și combinația hidralazină-nitrat. □

CLASIFICAREA INSUFICIENȚEI CARDIACE DIN PUNCTUL DE VEDERE AL SEVERITĂȚII

În 2001, American College of Cardiology (ACC) și American Heart Association (AHA) au propus următoarea clasificare a insuficienței cardiace: clasa A cuprinde pacienții aflați la risc pentru insuficiență cardiacă, clasa B pacienții asimptomatici, clasa C pacienții simptomatici și clasa D pacienții care prezintă simptome refractare. Clasificarea ACC/AHA are dezavantajul că nu diferențiază pacienții simptomatici în subgrupuri care să permită aplicarea simplă a rezultatelor trialurilor clinice.

Clasificarea New York Heart Association (NYHA) în funcție de toleranța la efort este mai utilă în practică pentru estimarea prognosticului, deși este mai subiectivă. □

CLASELE DE MEDICAMENTE FOLOSITE PENTRU TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACE SISTOLICE

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IEC)

Se indică în tratamentul tuturor pacienților cu insuficiență cardiacă cauzată de disfuncția sistolică a ventriculului stâng, simptomatici sau nu. Marile trialuri au demonstrat eficacitatea inhibitorilor de enzimă de conversie captopril, lisinopril, enalapril, trandolapril și ramipril în reducerea morbidității și mortalității la pacienții asimptomatici și simptomatici. Utilizarea lor constituie o prioritate a tratamentului. Nu există încă date care să dovedească cert superioritatea unuia sau altuia

dintre inhibitorii de enzimă de conversie în tratamentul insuficienței cardiace. Beneficiile asupra mortalității sunt cele mai mari la pacienții cu insuficiență cardiacă clasele II-IV NYHA, dar sunt prezente și la pacienții din clasa NYHA I.

Adeseori, medicii ezită să prescrie IEC pacienților cu insuficiență cardiacă, deoarece se tem de contraindicațiile lor. Este foarte important ca factori ca o TA mai mică, un nivel seric crescut al creatininei, tusea, să nu fie considerați contraindicații absolute. IEC trebuie administrați cu prudență doar la pacienții cu o TA sistolică mai mică de 100 mmHg sau cu un nivel seric al creatininei mai mare de 2,5 mg/dL.

La bolnavii care nu tolerează IEC, medicul are la dispoziție blocantele receptorilor de angiotensină sau vasodilatatoarele directe, cum sunt izosorbid dinitratul și hidralazina. În situațiile când IEC sunt contraindicate din cauza prezenței insuficienței renale, se preferă combinația izosorbid-dinitrat-hidralazină.

IEC sunt contraindicați la pacientele gravide și la cei cu stenoză bilaterală de arteră renală, stenoză unilaterală de arteră renală și rinichi solitar sau la cei alergici.

Betablocantele sunt recomandate pacienților cu insuficiență cardiacă prin disfuncție sistolică, cu excepția celor care prezintă dispnee de repaus cu semne de instabilitate hemodinamică sau nu tolerează betablocantele (alergie, bradicardie, hipotensiune arterială, BPOC sever, blocuri). Carvedilolul (doza țintă de 25 mg de 2 ori/zi), metoprololul succinat (200 mg/zi) și bisoprololul (10 mg/zi) au efecte similare asupra reducerii mortalității. Tratamentul cu betablocante trebuie monitorizat atent la pacienții cu insuficiență cardiacă. Se inițiază tratamentul cu doze mai mici, care se dublează la fiecare 2 sau 4 săptămâni până la atingerea dozei-țintă sau până când pacientul nu mai tolerează creșterea dozei. Simptome ca accentuarea dispneei, agravarea insuficienței cardiace sau apariția hipotensiunii arteriale indică necesitatea scăderii dozei de betablocant sau a creșterii dozei de diuretic. Betablocantul trebuie introdus când pacientul este stabil, pentru încetinirea progresiei bolii, și nu ca

Tabelul 1. Prezentarea comparativă a schemelor de clasificare a insuficienței cardiace:

Clasificarea ACC/AHA	B (asimptomatic)	C (simptomatic)		D (simptome refractare)
Clasificarea NYHA	I	II până la IIIa	IIIb până la IV	IV(severă)
Clasificarea după simptome	asimptomatic	simptomatic fără istoric de dispnee de repaus	simptomatic cu istoric de dispnee de repaus	simptomatic cu dispnee de repaus

o terapie de "salvare" la pacientul cu insuficiență cardiacă decompensată.

Antagoniștii aldosteronici sunt indicați la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică (dispnee de repaus sau istoric de dispnee de repaus în ultimele 6 luni). În plus, antagoniștii aldosteronici sunt benefici postinfarct miocardic, la bolnavii care dezvoltă disfuncție sistolică cu semne clinice de insuficiență cardiacă sau la cei cu diabet zaharat asociat. Cei doi agenți antialdosteronici disponibili (spironolactona și eplerenona) diferă în ceea ce privește eficiența și efectele adverse. Spironolactona este de două ori mai potentă decât eplerenona; totuși, la o doză zilnică de 25 mg, spironolactona poate duce la ginecomastie și/sau mastodinie la bărbați, efect advers care nu se observă în cazul administrării de eplerenonă.

Spironolactona și eplerenona sunt diuretice care economisesc potasiul, deci pot duce la hiperkaliemie, în special dacă se administrează asociat cu inhibitori ai enzimei de conversie, blocante ale receptorilor angiotensinei și preparate care conțin potasiu. Hiperkaliemia severă este totuși rară ca efect secundar, dar antagoniștii aldosteronici nu trebuie administrați la pacienții cu o rată a filtrării glomerulare mai mică de 50 mL/1,73 m².

Vasodilatatoarele directe au fost printre primele medicamente care au demonstrat că ameliorează prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă. Ulterior, trialurile au demonstrat superioritatea IEC, în special în insuficiența cardiacă clasele I și II NYHA. Cea mai utilizată este combinația 40 mg izosorbid dinitrat și 75 mg hidralazină de 3 ori pe zi (în funcție de TA), care se folosește la pacienții care nu tolerează IEC ca urmare a tusei, angioedemului sau insuficienței renale. Cefaleea care apare la primele doze se ameliorează pe măsura continuării tratamentului.

Diureticele sunt necesare pentru tratamentul supraîncărcării de volum, acute sau cronice. Deoarece diureticele conduc la depleția de potasiu și magneziu, este necesară monitorizarea acestor electroliți. Diureticele de ansă sunt cele mai potente, dar se asociază cu hipertrofie tubulară distală. Dozele diureticelor de ansă variază de la caz la caz și sunt determinate de răspunsul la tratament al fiecărui individ în parte.

Combinația între un diuretic de ansă și un diuretic tiazidic este mult mai eficientă, minimizând în același timp compensarea tubulară distală.

Blocantele receptorilor angiotensinei se utilizează la pacienții cu insuficiență cardiacă care nu tolerează IEC. Totuși, IEC au avantajul unui cost mai mic și al unei experiențe practice mai îndelungate și sunt încă agenții farmacologici de primă linie preferați pentru supresia sistemului renină-angiotensină la majoritatea pacienților. În plus, blocantele receptorilor angiotensinei se pot asocia cu IEC. Această combinație poate fi benefică la pacienții care rămân simptomatici, în ciuda tratamentului cu diuretice, IEC și beta-blocante. Acești pacienți pot de asemenea fi candidați la tratamentul cu antagoniști aldosteronici. Combinația IEC, blocantele receptorilor angiotensinei și antagoniști aldosteronici poate conduce la creșterea nivelului potasiului seric și este potențial periculoasă.

Digoxinul are actualmente un rol mai puțin clar în tratamentul insuficienței cardiace. Este indicat în mod curent în tratamentul insuficienței cardiace asociate cu fibrilație atrială și de asemenea se poate administra pentru ameliorarea simptomelor și scăderea ratelor de spitalizare la pacienții care rămân simptomatici în ciuda terapiei maxime cu diuretice, IEC și betablocante. Doza uzuală este de 0,125-0,250 mg/zi, în funcție de simptome, medicamentele asociate și afectarea renală.

Terapia antiplachetară și anticoagulantă

Deși pacienții cu insuficiență cardiacă au un risc crescut de evenimente tromboembolice (stroke, embolie pulmonară, tromboză venoasă profundă), se pare că terapia antiplachetară (în principal aspirina) nu este utilă în profilaxia tromboembolismului la pacienții cu insuficiență cardiacă și ritm sinusal și poate fi chiar periculoasă. Datele publicate până acum nu susțin folosirea de rutină a anticoagulantelor orale în tratamentul insuficienței cardiace cu ritm sinusal și fără trombi intraventriculari stângi. Până la urmă, decizia terapeutică trebuie luată având în vedere riscurile și beneficiile potențiale. Anticoagularea este indicată la pacienții cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială sau cu antecedente tromboembolice. □

BIBLIOGRAFIE

1. **Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al** – ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(7):2101–2113.
2. **Flather MD, Yusuf S, Køber L, et al** – Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355(9215):1575–1581.
3. **Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al** – For the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344(22):1651–1658.
4. **Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al** – For the Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362(9377):7–13.
5. **Pitt B, Remme W, Zannad F, et al.**, for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1309–1321.
6. **Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al** – Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med.* 2004;351(6):543–551.
7. **Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al** – For the African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351(20):2049–2057.
8. **Faris R, Flather MD, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ** – Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD003838.
9. **Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al** – For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003;362(9386): 772–776.
10. **Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM** – Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA.* 2003;289(7):871–878.

Revista preseii medicale internaționale

White House insists healthcare summit no trap

Editing by Eric Walsh

The purpose of the Obama administration's upcoming summit on healthcare is to find solutions to issues like soaring insurance premiums, not score political points against the Republicans, the White House insisted on Tuesday.

With his sweeping healthcare overhaul effort floundering in the face of united Republican opposition and public skepticism, Obama has invited Republican leaders to the meeting on February 25, which will be nationally televised.

He promised to post his own proposal for an overhaul online before the event and asked Republicans to do the same.

"Everybody that's in Washington that works in the executive branch and the legislative branch was sent here as part of representative democracy to solve problems," White House spokesman Robert Gibbs said at Tuesday's daily media briefing. "That's what this is intended to do."

"The president will lay out his ideas, and I would expect that Republicans will, and others will, lay out their solutions," he said.

The Obama administration on Friday invited 12 Democratic members of Congress and nine Republicans to the conference on revamping the \$2.5 trillion U.S. healthcare system, an issue central to the Democratic president's domestic agenda.

Republicans have said they will attend, but they are wary that the White House is trying to set a political trap for them, preparing to blame Republicans if the healthcare effort falters.

They have demanded that healthcare bills reached by Democrats in the House of Representatives and Senate be scrapped, something the administration is not willing to do after months of debate and difficult compromise.

Gibbs did not give a date for the release of the White House plan, saying only that it would be far enough before the meeting to allow it to be reviewed.

"I don't have the exact day yet. But it will be in — in time for — for you and for others around the country to evaluate a plan," he said.

He said the backdrop of the meeting will be rising insurance rates. The White House has pointed to health insurance premium increases of up to 39 percent for some California customers of WellPoint Inc.'s Anthem Blue Cross plans as evidence for passing a major healthcare reform.

WellPoint has said the higher prices reflect greater medical costs and are in line with competitors. The company, strung by the criticism, said over the weekend it would postpone the rate increase by two months.

With millions of Americans lacking health insurance, polls show a high level of frustration as the public watches the abortive reform process at a time of economic crisis and high unemployment that has eroded support for Obama.

Obama's Democrats are under pressure to produce results before elections in November in which the entire House and more than a third of seats in the Senate will be up for grabs.

Source: REUTERS/HEALTH