

Tratamentul cu diuretice în insuficiența cardiacă cronică

Diuretic treatment in chronic heart failure

Șef Lucr. Dr. Camelia C. DIACONU^{1,2}, Asist. Univ. Dr. Alice BĂLĂCEANU^{1,3},
Asist. Univ. Dr. Mihaela Adela IANCU^{1,4}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²Spitalul Clinic de Urgență Floreasca, Clinica de Medicină Internă, București

³Spitalul Clinic de Urgență Sf. Ioan, Clinica de Medicină Internă, București

⁴Disciplina Medicină de Familie

REZUMAT

Insuficiența cardiacă este o problemă majoră de sănătate publică în țările dezvoltate. Multe dintre manifestările clinice ale insuficienței cardiace sunt datorate congestiei cu retenție fluidică, de aceea tratamentul cu diuretice ocupă de foarte mult timp un loc important în managementul acestor bolnavi. Toate medicamentele diuretice cresc excreția de apă din organism, fiecare dintre clasele de diuretice realizând acest efect într-un mod distinct. Având în vedere magnitudinea efectului lor, diureticele de ansă reprezintă pilonul central al terapiei diuretice la bolnavul cu insuficiență cardiacă. Rezistența la tratamentul diuretic reprezintă una dintre problemele de management al insuficienței cardiace cronice pentru care încă se caută soluții.

Cuvinte cheie: diuretic, insuficiență cardiacă, congestie

ABSTRACT

Heart failure is a major public health problem in developed countries. Many of the clinical manifestations of heart failure are due to congestion and fluid retention, therefore diuretic therapy occupied for a long time an important place in the management of these patients. All diuretics increase the excretion of water from the body, each of the classes of diuretics achieving this effect in a distinct manner. Given the magnitude of their effect, loop diuretics are the central pillar of diuretic therapy in many patients with heart failure. Resistance to diuretic therapy is one of the management issues for medical science, which is looking for solutions.

Keywords: diuretic, heart failure, congestion

INTRODUCERE

Insuficiența cardiacă este o problemă majoră de sănătate publică în țările dezvoltate, care

presupune costuri ridicate pentru sistemele de sănătate, în principal din cauza spitalizărilor repetate ale pacienților cu insuficiență cardiacă. În ciuda progreselor continue în tratamentul

Adresa de corespondență:

Șef de lucrări Dr. Camelia Diaconu, Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic de Urgență, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Calea Floreasca nr. 8, sector 1, București
E-mail: drcameliadiaconu@gmail.com

acestei afecțiuni, prognosticul rămâne rezervat. Multe dintre manifestările clinice ale insuficienței cardiace sunt datorate congestiei cu retenție fluidică, de aceea tratamentul cu diuretice ocupă de foarte mult timp un loc central în managementul bolnavului cu insuficiență cardiacă, deși nu s-a demonstrat că terapia diuretică ar reduce mortalitatea sau ar încetini progresia insuficienței cardiace, cu excepția antagoniștilor de aldosteron. Mai mult, unele studii observaționale au sugerat că diureticele ar putea avea chiar un efect nefavorabil în insuficiența cardiacă. În ciuda acestor îngrijorări, diureticele continuă să fie larg folosite și constituie principalul mijloc de control al congestiei la bolnavii simptomatici cu insuficiență cardiacă, oferind un control simptomatic foarte eficient la pacienții cu edeme periferice sau edem pulmonar și ameliorând rapid dispneea.

CLASIFICAREA DIURETICELOR

Toate medicamentele diuretice cresc excreția de apă din organism, fiecare dintre clasele de diuretice realizând acest efect într-un mod distinct (1,2).

Diureticele de ansă inhibă cotransportorul $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ din ansa Henle ascendentă, având ca efect scăderea reabsorbției sodiului și clorului din urină, cu creșterea diurezei. Un alt efect al diureticelor de ansă este stimularea sintezei prostaglandinelor, cu efect relaxant pe musculatura netedă renală și vasculară periferică și vasodilatație. Efectul diuretic și antihipertensiv al diureticelor de ansă poate fi redus de administrarea concomitentă de antiinflamatorii nonsteroidiene, prin inhibarea sintezei prostaglandinelor. Reprezentanți ai diureticelor de ansă: furosemid, torasemid, bumetanid, acid etacrinic.

Dintre *diureticele care economisesc potasiul*, cele mai folosite în practică sunt antagoniștii receptorilor de aldosteron, spironolactona și eplerenona. Spironolactona este un steroid sintetic care crește secreția de apă și sodiu, în paralel cu scăderea excreției de potasiu, prin acțiunea asupra canalului de Na^+/K^+ aldosteron-sensibil din tubulul distal al nefronului. În general, efectul lor diuretic este slab, deoarece schimbul de sodiu în tubulii distali este redus. În plus, administrarea de spironolactonă este grevată de efectele secundare endocrine (ginecomastia), întrucât este un antagonist neselectiv al receptorilor de aldosteron. Eplerenona, un antagonist

selectiv, are un mecanism de acțiune similar, cu efecte secundare mai reduse. Reprezentanți ai diureticelor care economisesc potasiul: spironolactona, eplerenona, amilorid, triamteren.

Diureticele tiazidice și metolazona. Diureticele tiazidice inhibă transportul de sodiu și clor la nivelul porțiunii distale a ansei ascendente și porțiunii proximale a tubulilor distali, crescând excreția de sodiu, clor și apă. Deși sunt mai puțin potente în comparație cu diureticele de ansă, diureticele tiazidice au efecte sinergice cu cele de ansă prin blocarea secvențială a nefronului. Eficiența lor este limitată la bolnavii cu rată de filtrare glomerulară mică. Metolazona, un diuretic oral care nu este cu adevărat tiazidic, are un efect diuretic mai puternic decât al hidroclorotiazidei, rămânând eficientă chiar când rata filtrării glomerulare este mai mică de $30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$, ceea ce o face utilă ca adjuvant al diureticului de ansă la bolnavii cu insuficiență renală severă sau refractari la diuretic. Reprezentanți ai diureticelor tiazidice: hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida, metolazona.

TRATAMENTUL DIURETIC LA BOLNAVUL CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ – RECOMANDĂRI PENTRU PRACTICĂ

Având în vedere magnitudinea efectului lor, diureticele de ansă reprezintă pilonul central al terapiei diuretice la bolnavul cu insuficiență cardiacă (3). Dozele sunt variabile, însă în general se recomandă administrarea dozei minime care reușește să mențină un status euvoletic. În practică este necesară ajustarea frecventă a dozei de diuretic, în funcție de modificările aportului alimentar de sodiu, ale restricției hidrice, administrarea concomitentă a anumitor medicamente sau status-ul bolii. Aderența la restricția de sare și evitarea antiinflamatoarelor nonsteroidiene sunt esențiale pentru succesul terapiei diuretice. Deși administrarea în doză unică zilnică este mai convenabilă pentru pacient, dozele mai mici, repetate, pot fi utile pentru evitarea efectului de rebound. Doza inițială de furosemid este de 20-40 mg, doza de menținere 40-240 mg, putându-se crește până la o doză maximă de 400-600 mg/zi. Administrat oral, furosemidul induce efect diuretic în 30-60 de minute, durata de acțiune fiind de 4-6 ore (4,5). Administrat parenteral, debutul acțiunii furosemid-ului se instalează în 5 minute, durata acțiunii sale fiind de

2 ore. Pacienții care prezintă rezistență la furosemid oral, cel mai utilizat diuretic de ansă, pot beneficia de un diuretic de ansă de a doua generație, ca bumetanid sau torasemid, cu eficiență mai mare datorită unei biodisponibilități orale mai bune și a unui efect diuretic mai puternic. În plus, semiviata mai lungă a torasemidului poate limita fenomenul de rebound descris la furosemid. Torasemid-ul se administrează în doză de 10-20 mg o dată/zi, doza maximă zilnică fiind de 200 mg⁴. Electroliții serici, în special potasiul și magneziul, trebuie atent monitorizați în timpul terapiei cu diuretic de ansă. Efectele secundare ale diureticelor de ansă constau în alcaloză metabolică hipokalemică, ototoxicitate, hiperuricemie, hipomagneziemie, reacții de hipersensibilitate (urticarie, febră, nefrită interstițială), deshidratare, hiponatremie.

Diureticele tiazidice se folosesc frecvent în situația rezistenței la diureticele de ansă. Pentru această indicație se recomandă utilizarea metolazonei, administrată în doză unică orală de 2,5 mg, cu o oră anterior diureticului de ansă (5). Este absolut obligatorie monitorizarea atentă a statusului fluidic și a balanței electrolitice (sodiu, potasiu, magneziu), întrucât asocierea metolazonei cu diureticul de ansă poate induce hipovolemie sau tulburări electrolitice severe. De aceea, în general se recomandă evitarea administrării cronice de metolazonă. Debutul acțiunii diureticelor tiazidice este la 1-2 ore după administrare, durata lor de acțiune fiind de 12-18 ore (5).

Diureticele care economisesc potasiul se utilizează în special pentru efectele lor neurohormonale și mai puțin pentru efectul diuretic. Rezultatele studiului RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) au demonstrat efectul favorabil al spironolactonei asupra supraviețuirii bolnavilor cu insuficiență cardiacă moderat-severă (clasa NYHA III-IV), cu disfuncție sistolică (6). Eplerenona se pare că oferă beneficii similare spironolactonei. Din cauza costului mai redus, este preferată spironolactona, eplerenona fiind rezervată pacienților care dezvoltă efecte secundare endocrine la administrarea spironolactonei (ginecomastie). În practică, bolnavul care primește tratament cu diuretic anti-aldosteronic trebuie atent monitorizat referitor la riscul apariției hiperpotasemiei și al aritmiilor amenințătoare de viață, al acidozei metabolice hiperclorice și al litiazii renale.

Cunoașterea posibilelor interacțiuni medicamentoase ale diureticelor este foarte importantă pentru prevenirea complicațiilor. În tabelul 1

sunt rezumate principalele interacțiuni medicamentoase ale diureticelor (3).

Rezistența la tratamentul diuretic reprezintă una dintre problemele de management al insuficienței cardiace cronice pentru care știința medicală caută încă soluții. Există mai multe mecanisme care pot contribui la diminuarea progresivă în timp a eficienței terapiei diuretice. La bolnavul cu insuficiență cardiacă se produce o deplasare în jos și spre dreapta a curbei doză-răspuns a diureticului de ansă, ceea ce se traduce prin necesitatea unei doze de inițiere mai mari pentru obținerea aceluiași nivel al excreției de sodiu (7) (Fig. 1).

La bolnavii cu insuficiență cardiacă acest fenomen de „frânare” apare ca rezultat al modificărilor hemodinamice la nivelul glomerulului, dar și al modificărilor adaptative din nefronul distal, fiind parțial mediat de stimularea sistemului renină-angiotensină și a sistemului nervos simpatic (7). Se produce o creștere a reabsorbției sodiului, care poate fi mai pronunțată la pacienții care prezintă alterarea funcției renale.

În cazul pacienților neresponsivi la administrarea unor doze din ce în ce mai mari de diuretic intravenos, există opțiunea administrării intravenoase continue, pe injectomat, a diureticului, sau adăugarea unui diuretic tiazidic sau tiazidic-like, ca metolazona (7,8). Această modalitate de administrare a diureticului prezintă unele beneficii: disponibilitatea constantă a diureticului la nivelul tubulilor, cu reducerea efectului de rebound și menținerea unei diureze mai constante. În plus, administrarea continuă pe injectomat evită vârfurile plasmatiche ale medicamentului respectiv, ceea ce poate conduce la o incidență mai mică a efectelor secundare, ca ototoxicitatea (9).

În tabelul 2 sunt rezumate cele mai importante recomandări privind terapia diuretică la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică, iar în tabelul 3 măsurile de monitorizare a tratamentului diuretic la bolnavul cu insuficiență cardiacă (2,3,10).

În concluzie, tratamentul diuretic joacă un rol central în managementul congestiei bolnavilor cu insuficiență cardiacă cronică (11). Deși nu se cunoaște încă cea mai bună abordare a terapiei diuretice în insuficiența cardiacă, acestea oferă o ameliorare simptomatică rapidă la pacienții cu edem pulmonar sau periferic. Cu toate acestea, există foarte puține trialuri clinice care să fi evaluat impactul real al terapiei diuretice asupra supraviețuirii bolnavilor cu insuficiență cardiacă.

TABELUL 1. Interacțiuni medicamentoase ale diureticelor

Diuretic	Medicamente cu care interacționează
Diuretice de ansă	Antibiotice aminoglicozide, salicilat, litiu, fenitoină, amiodaronă
Diuretice tiazidice sau tiazidic-like	Antiinflamatorii nonsteroidiene, litiu, colestiramina, carbamazepina
Diuretice care economisesc potasiu	Suplimente cu potasiu, litiu

TABELUL 2. Utilizarea diureticelor la bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică

<p>Indicații:</p> <p>Toți pacienții cu simptome și semne de congestie, indiferent de fracția de ejeție.</p> <p>La pacienții cu fracție de ejeție redusă trebuie folosite în asociere cu un inhibitor al enzimei de conversie (sau sartan) și un beta-blocant.</p> <p>Trebuie folosită doza minimă necesară pentru menținerea euvolemiei (pacient fără semne și simptome de congestie)</p> <p>Doza se poate crește sau poate scădea în funcție de statusul volemic al pacientului.</p> <p>Contraindicații:</p> <p>Nu sunt recomandate dacă pacientul nu a avut niciodată semne de congestie.</p> <p>Reacții alergice cunoscute la diureticul respectiv.</p> <p>Precauții, efecte secundare:</p> <p>Hipopotasemie semnificativă.</p> <p>Disfuncție renală semnificativă (creatinina > 2,5 mg/dL sau RFG < 30 mL/min/1,73 m²) – poate fi agravată de diuretic sau bolnavul poate să nu răspundă la diuretic (în special tiazidic).</p> <p>Hipotensiune arterială simptomatică sau severă (tensiunea sistolică < 90 mm Hg) – poate fi agravată de hipovolemia indusă de diuretic.</p>
--

TABELUL 3. Măsurile de monitorizare a tratamentului diuretic în insuficiența cardiacă

<p>Hipotensiunea arterială asimptomatică</p> <p>Dacă nu există semne sau simptome de congestie se reduce doza.</p> <p>Hipotensiunea simptomatică</p> <p>Determină amețeli – se reduce doza dacă nu există semne de congestie.</p> <p>Hipopotasemie/hipomagneziemie</p> <p>Se crește doza de inhibitor al enzimei de conversie/sartan, se adaugă antagonist al receptorilor mineralocorticoizi, suplimente cu potasiu sau magneziu.</p> <p>Hiponatremie</p> <p>La pacienții cu depleție volemică se întrerupe diureticul tiazidic sau se schimbă cu unul de ansă; se reduce doza sau se întrerupe diureticul de ansă dacă este posibil.</p> <p>La pacienții cu congestie: restricție hidrică, creșterea dozei de diuretic de ansă, se ia în considerare un antagonist al receptorilor de vasopresină (tolvaptan), ultrafiltrare.</p> <p>Hiperuricemie/gută</p> <p>Se ia în considerare profilaxia cu alopurinol; în gutta simptomatică se administrează colchicina; se evită antiinflamatoarele nonsteroidiene.</p> <p>Hipovolemie/deshidratare</p> <p>Se evaluează status-ul volemic; se reduce doza de diuretic.</p> <p>Răspuns insuficient la diuretic/rezistența la diuretic</p> <p>Se verifică aportul de lichide și complianța; se crește doza de diuretic; se ia în considerație înlocuirea furosemidului cu bumetanid sau torasemid; se adaugă sau se crește doza de antagonist al receptorilor mineralocorticoizi; se asociază diuretic de ansă.</p> <p>Afectare renală (creșterea ureei, creatininei)</p> <p>Se verifică semnele de deshidratare; se exclude utilizarea altor agenți nefrotici (AINS, trimetoprim); se întrerup antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi; dacă se utilizează concomitent diuretic de ansă și tiazidic se oprește diureticul tiazidic; se reduce doza de IEC/sartan; hemofiltrare/dializă.</p>
--

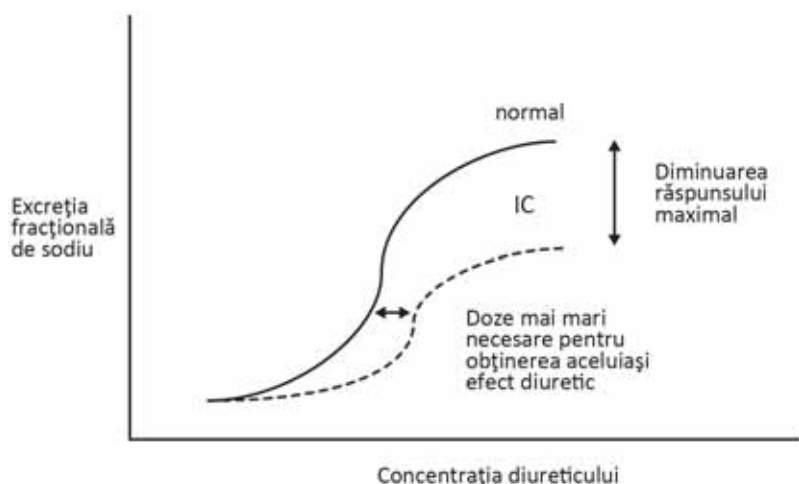


FIGURA 1. Curba doză-răspuns a diureticelor de ansă la pacienții cu insuficiență cardiacă (IC) comparativ cu subiecții de control. La pacienții cu insuficiență cardiacă sunt necesare doze mai mari pentru a obține același efect diuretic (7)

BIBLIOGRAFIE

1. **Faris R., Flather M.D., Purcell H., et al.** Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003838.
2. **WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy C.W., Jessup M., et al.** 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128:e240.
3. **McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., et al.** ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33:1787.
4. **Vargo D.L., Kramer W.G., Black P.K., et al.** Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57:601.
5. **Wargo K.A., Banta W.M.** A comprehensive review of the loop diuretics: should furosemide be first line? *Ann Pharmacother* 2009; 43:1836. h
6. **Pitt B., Zannad F., Remme W.J., 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;341(10):709–717.
7. **Ellison D.H.** Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology*. 2001; 96(3–4):132–143.
8. **Salvador D.R., Rey N.R., Ramos G.C., Punzalan F.E.** Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD003178.
9. **Butler J., Forman D.E., Abraham W.T., et al.** Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J*. 2004;147(2):331–338.
10. Heart Failure Society of America, **Lindenfeld J., Albert N.M., et al.** HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2010; 16:e1.
11. **Wang D.J., Gottlieb S.S.** Diuretics: still the mainstay of treatment. *Crit Care Med* 2008; 36:S89.