

# MONITORIZAREA CLINICĂ A PACIENȚILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CONGESTIVĂ TRATAȚI CU INHIBITORI AI ENZIMEI DE CONVERSIE

## *Physical monitoring of patients suffering from congested cardiac insufficiency treated with inhibitors of conversion enzymes*

Prof. Dr. Aurel Lazăr, Prof. Dr. Liviu Lazăr, Dr. Marius Rus  
Universitatea din Oradea

### REZUMAT

**Introducere:** Toate ghidurile de insuficiență cardiacă recomandă tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie (IECA) la toți pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (ICC), ca și indicație.

Lucrarea de față nu își propune să evalueze necesitatea sau eficiența tratamentului cu IECA, ci să evidențieze dificultățile cu care se întâlnește medicul de familie în monitorizarea acestor pacienți, după externare.

**Material și metodă:** S-au luat în studiu 320 de pacienți cu insuficiență cardiacă internă în Clinica de Cardiologie din Oradea, în perioada august 2003 – august 2005. Toți pacienții au fost monitorizați prin ambulator cel puțin 12 luni de la inițierea tratamentului cu IECA. În cabinetul medicului de familie s-a urmărit reapariția simptomelor de insuficiență cardiacă și apariția reacțiilor adverse, prin vizite lunare sau de câte ori starea pacienților a necesitat acest lucru. De asemenea, s-a monitorizat necesarul de reinternare precum și numărul de zile de spitalizare în funcție de atingerea dozelor țintă sau de întreruperea tratamentului.

S-a inițiat terapia cu IECA, cu doze conform ghidului european de ICC, cu recomandarea la externare de a fi crescute până la dozele țintă, recomandate în același ghid.

**Rezultate:** Din cei 320 de pacienți, 105 (32,81%) sunt femei, iar 215 (67,19%) sunt bărbați. Vârsta medie este de 61,3 ani.

Atingerea dozelor target s-a realizat la 212 dintre pacienți (66,25%).

Din cei 320 de pacienți incluși de noi în studiul nostru, și deci aflați sub tratament cu IECA la externare, 64 (20%) de pacienți au necesitat întreruperea tratamentului în următoarele 3 luni, din următoarele cauze: hipotensiunea arterială la 34 (10,62%) de pacienți, tusea seacă la 20 (6,3%) de pacienți, creșterea valorilor creatininei serice cu mai mult de 50% la 4 (1,2%) pacienți, și proteinuria nou apărută la 6 (1,88%) pacienți. 44 (13,75%) dintre pacienți nu au atins doza target, dar nici nu au necesitat întreruperea tratamentului din cauza hipotensiunii arteriale.

Dintre pacienții care au atins doze target de IECA (212), 52 (24,53%) au necesitat spitalizare în următorul an, dintre cei 44 care nu au întrerupt tratamentul, dar nici nu au atins doze target, 36 (81,81%) au necesitat spitalizare în următorul an, iar dintre cei 64 care au întrerupt tratamentul cu IECA, 60 (93,75%) au necesitat spitalizare în următorul an. La pacienții care au necesitat spitalizare în primul an și nu aveau dozele optime de IECA, la spitalizarea următoare s-a încercat optimizarea tratamentului. Dintre cei la care s-a reinstaurat terapia cu IECA au necesitat spitalizare în următoarele 12 luni, 5 (18,52%) pacienți dintre cei care nu au atins dozele țintă inițial și 13 (28,26%) dintre cei care au întrerupt tratamentul.

**Concluzie:** Inhibitorii enzimei de conversie sunt considerați singurul tratament fiziopatologic al ICC, de aceea oprirea tratamentului cu IECA trebuie să fie ultima alternativă în tratamentul pacienților cu ICC, alături deșigur, de oprirea tratamentului betablocant. La pacienții care prezintă hipotensiune, ridicarea restricției hidrosaline și ajustarea dozei de diuretic sunt alternative de luat în considerație, abia pe locul trei fiind scăderea dozei de IECA, și, în ultimul rând, oprirea acestora. La pacienții care prezintă efecte adverse din cauza creșterii concentrației bradikininei, de luat în considerație sunt antagoniștii receptorilor angiotensinei II, cu efect bun asupra evoluției pacienților cu ICC.

**Cuvinte cheie:** inhibitorii enzimei de conversie, hipotensiune, antagoniștii receptorilor angiotensinei II.

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Aurel Lazăr, Universitatea din Oradea, Str. Armatei Române, Nr. 5, Oradea

## ABSTRACT

**Introduction:** All guidelines of cardiac insufficiency recommend the treatment with inhibitors of conversion enzymes (IECA) for all patients suffering from chronic cardiac insufficiency (ICC) as suggestion.

The present paper aims to evaluate the necessity or efficiency of IECA treatment, to highlight the difficulties that the physician meets while monitoring these patients after having been released.

**Material and method:** For this study 320 patients suffering from cardiac insufficiency, committed in the Cardiology Hospital from Oradea between August 2003 – August 2005, have been monitored. All patients have been monitored in ambulatory at least 12 months since they started on IECA treatment. In the physician's office the recurrence of cardiac insufficiency and adverse reactions have been monitored through monthly visits or when necessary. The doctor also monitored when admission was necessary and the admission days according to the way the target doze needed to be reached or treatment needed to be interrupted.

IECA therapy was initiated with dozes according to the ICC European Guide, with the suggestion that at release dozes should be increased to reach the target dozes suggested in the same guide.

**Results:** From the 320 patients 105 (32.81%) are women and 215 (67.19%) are men. The average age is 61.3 years.

Target dozes were reached at 212 patients (66.25%).

From the 320 patients of our study who were held under IECA treatment at release 64 (20%) patients needed to interrupt the treatment for the following 3 months for: low arterial pressure at 34 (10.62%) patients, dry coughing at 20 (6.3%) patients, increase in serumal creatine with more than 50% at 4 (1.2%) patients, and the proteinuria new at 6 (1.88%) patients. 44 (13.75%) patients did not reach the target doze but did not need to interrupt the treatment because of the low arterial pressure.

From the patients that reached the IECA target dozes (212), 52 (24.53%) needed to be admitted in the following year, from the 44 that did not interrupted treatment but did not reach target doze either 36 (81.81%) needed to be admitted in the next year, and from the 64 patients that interrupted IECA treatment 60 (93.75%) needed to be admitted in the following year. The optimum treatment was aimed for patients that needed admission for the following year and did not get the optimum IECA dozes. From those that started again on IECA therapy 5 (18.52%) patients from those that initially did not reach the target dozes and 13 (28.26%) from those that interrupted the treatment needed to be admitted in the following 12 months.

**Conclusion:** Inhibitors of conversion enzyme are considered to be the only physiopathologic treatment of ICC and this is why interruption of IECA treatment should be the last alternative for patients suffering from ICC, along with the interruption of betablocking treatment. For patients suffering from hypotension increasing of hydro-salinic restriction and adjusting the diuretic doze are alternatives that must be considered, in the third place is the adjustment of IECA doze, and last, their interruption. For patients that show adverse reactions because of the bradkinina concentration increase one should consider the antagonists of angiotension II receivers with healing effect on the evolution of patients suffering from ICC.

**Key words:** inhibitors of conversion enzyme, hypotension, the antagonists of angiotension II.

## INTRODUCERE

În prezent, toate ghidurile de insuficiență cardiacă, fie că aparțin Societății Europene de Cardiologie, fie că aparțin celor două asociații americane de cardiologie, recomandă tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie (IECA) la toți pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (ICC), ca și indicație de clasa întâi, cu înalt nivel al evidenței clinice (A sau B), în absența contraindicațiilor. Contraindicațiile de tratament cu IECA sunt: stenoza bilaterală de artere renale sau prezența angioedemului la IECA, iar administrarea de IECA la femei la vârsta fertilității necesită prudență.(1,2)

Toate ghidurile impun în prezent tratamentul cu IECA în insuficiență cardiacă încă de la diagnosticul acesteia, și atrag atenția ca tratamentul cu IECA să nu aștepte apariția simptomelor sau irresponsivitatea la alte medicamente. Astfel IECA sunt indicați la toți pacienții cu fracția de ejeție globală a ventriculului stâng sub 40-45%, încă de la diagnosticare. Beneficiile clinice constau în reducerea mortalității, a numărului de spitalizări și a evoluției

ICC, atât la bărbați, cât și la femei, la diabetici și non diabetici, deși efectul este mai scăzut la femei. (1,2,6)

Două mari trialuri clinice CONSENSUS și SOLVD au dovedit reducerea morții subite cardiace și a decesului la pacienții cu ICC, simptomatici, tratați cu IECA, dar și creșterea supraviețuirii la toți pacienții cu ICC tratați cu IECA, indiferent de clasa funcțională NYHA.(2,4)

Reacțiile adverse ale IECA, care ridică cele mai multe probleme în dispensarizarea acestor pacienți sunt: hipotensiunea, tusea seacă, hiperpotasemia, iar asocierea spironolactonei în tratamentul acestor pacienți, deși extrem de benefică, ridică probleme speciale; creșterea valorilor creatininei serice cu mai mult de 50% din valoarea inițială, frecvent întâlnită mai ales la persoanele vârstnice, precum și proteinuria nou apărută.(7) Apariția insuficienței renale acute se datorează efectului inhibitor asupra angiotensinei II. Angiotensina II este sintetizată datorită stimulării reninice și are ca efect vasoconstricția arteriolei eferente, menținând niveluri acceptabile ale filtratului glomerular. Administrarea de IECA antagonizează angiotensina II, deși

nivelul reninei serice chiar crește în aceste condiții, ducând la dilatarea arteriolei eferente, la scăderea presiunii de filtrare, a filtratului glomerular, urmată de creșterea creatininei serice și instalarea insuficienței renale. (3,5)

Lucrarea de față nu își propune să pună la îndoială necesitatea sau eficiența tratamentului cu IECA, ci să evidențieze dificultățile cu care se întâlnește medicul de familie în monitorizarea acestor pacienți, după externare.

Insuficiența cardiacă asimptomatică este descoperită cel mai adesea prin ecocardiografie întâmplător efectuată sau pentru alte afecțiuni cardiologice, iar insuficiența cardiacă simptomatică este cel mai adesea adresată direct medicului specialist cardiolog pentru o evaluare cardiologică completă înaintea începerii tratamentului. De aceea inițierea tratamentului cu IECA aparține cel mai adesea medicului cardiolog, dar monitorizarea tratamentului precum și atingerea dozelor țintă este apanajul medicului de familie. (6,8)

Putem întâlni două tipuri de pacienți cu IC: pacienții cu IC asimptomatică sau de clasa I-II NYHA, care nu au suferit niciodată o decompensare a ICC, și pacienți cu insuficiență cardiacă clasă III-IV NYHA, la care chiar dacă s-a reușit inițial trecerea într-o clasă inferioară NYHA prin tratament, ridică probleme speciale de monitorizare clinică.

Foarte important de menționat este că doza maximă de IECA în tratamentul ICC nu este stabilită de valorile tensiunii arteriale, ci de atingerea dozelor stabilite ca doze target de ghidurile societății europene de cardiologie. De menționat că ghidul societăților americane de cardiologie definesc ca doze target doze mai mari (adesea duble față de ghidul european), foarte dificil de atins în practica curentă.(1,2,4)

## MATERIAL ȘI METODĂ

S-au luat în studiu 320 de pacienți cu insuficiență cardiacă internați în Clinica de Cardiologie

din Oradea, în perioada august 2003 – august 2005. Toți pacienții au fost monitorizați prin ambulator cel puțin 12 luni de la inițierea tratamentului cu IECA. În cabinetul medicului de familie s-a urmărit reapariția simptomelor de insuficiență cardiacă: dispnee, edeme, turgescența jugularelor și hepatomegalie și apariția reacțiilor adverse, așa cum au fost descrise mai sus, prin vizite lunare sau de câte ori starea pacienților a necesitat acest lucru. De asemenea s-a monitorizat necesarul de reinternare precum și numărul de zile de spitalizare în funcție de atingerea dozelor țintă sau de întreruperea tratamentului.

Fiind vorba de pacienți internați în spital, toți erau pacienți cu ICC în clasele III-IV NYHA, fără IECA în tratament. S-au exclus din studiu pacienții cu antecedente de infarct miocardic, dar nu și ceilalți pacienți cu ICC de etiologie ischemică.

S-a inițiat terapia cu IECA, așa cum este prezentată în tabelul de mai jos, cu recomandarea la externare de a fi crescute dozele până la dozele target, de asemenea menționate în tabelul 1.

## REZULTATE

Dintre cei 320 de pacienți incluși în studiu, 197 (61,56%) sunt din mediul rural, cu adresabilitate redusă pentru medicul specialist cardiolog, de aceea subliniem încă odată importanța deosebită a monitorizării acestor pacienți de către medicul de familie. Din cei 320 de pacienți, 105 (32,81%) sunt femei, iar 215 (67,19%) sunt bărbați. Vârsta medie este de 61,3 ani, 220 (68,75%) de pacienți sunt mai tineri de 65 de ani iar 100 (31,25%) sunt mai în vârstă de 65 de ani. Atingerea dozelor target s-a realizat la 212 dintre pacienți (66,25%) așa cum se evidențiază în tabelul 2.

Din figura 1 se observă că pacienții aflați sub tratament cu perindopril au atins în cea mai mare parte dozele target (84,29%), urmați de pacienții tratați cu captopril (78,88%). Menționăm că în prezent nu există studii care să ateste valoarea dozelor target pentru perindopril, doza luată de noi în considerație este cel mai des utilizată de

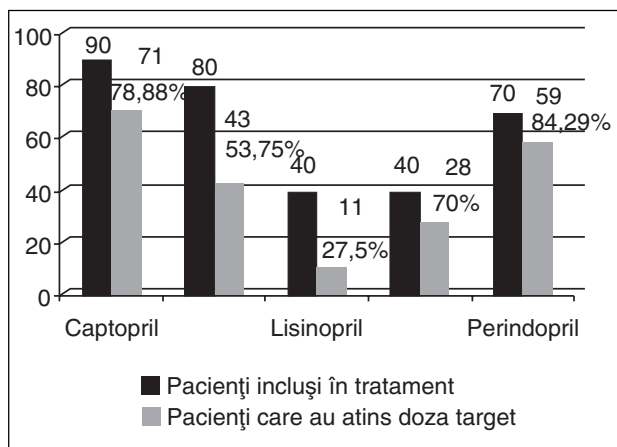
**Tabelul 1.** Distribuția pacienților în funcție de IECA folosit, doze de inițiere și doze target (conform ghidului ESC de insuficiență cardiacă cronică)

IECA	Nr. de pacienți	Doza de inițiere	Doza target
Captopril	90	6.25 mg x 3/zi	25 – 50 mg x3/zi
Enalapril	80	2.5 mg /zi	10 mg x2/zi
Lisinopril	40	2.5 mg /zi	5- 20 mg /zi
Ramipril	40	1.25 – 2.5 mg /zi	2.5-5 mg x2/zi
Perindopril*	70	2 mg /zi	4 mg /zi

**Tablelul 2.** Raportul pacienților care au atins dozele target de IECA, așa cum sunt ele precizate în ghidul european de ICC.

IECA	Număr de pacienți	
	Incluși în tratament	La care s-au atins dozele țintă
Captopril	90	71 (78,88%)
Enalapril	80	43 (53,75%)
Lisinopril	40	11 (27,5%)
Ramipril	40	28 (70%)
Perindopril	70	59 (84,29%)

\*Nu are doze target incluse în ghiduri



**Figura 1.** Pacienții care au atins dozele target, în studiul nostru

medicii specialiști cardiologi în tratamentul ICC. Lisinoprilul s-a dovedit a fi cel mai dificil de manevrat IECA, doar 27,5% dintre pacienți atingând o doză considerată de noi target. De menționat că în pofida recomandărilor ghidului european, la lisinopril nu am luat în considerație doza target de 5 mg/zi, deoarece ghidul american de insuficiență cardiacă recomandă doze de 20-

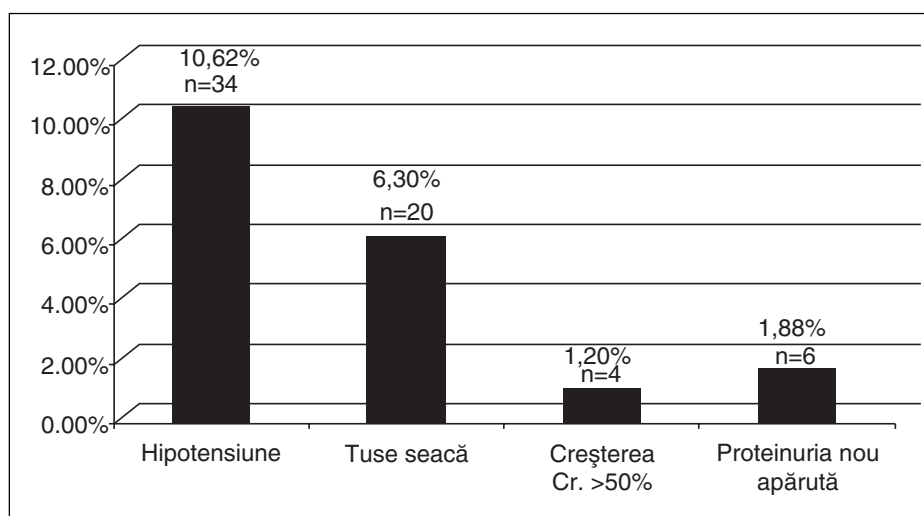
40 mg/zi. În acest context, am considerat doza target minimală de 10 mg/zi.

Dintre cei 320 de pacienți incluși de noi în studiul nostru, și deci aflați sub tratament cu IECA la externare, 64 (20%) de pacienți au necesitat întreruperea tratamentului în următoarele 3 luni. Motivele pentru care s-a întrerupt tratamentul la cei 64 de pacienți sunt următoarele: hipotensiunea arterială la 34 (10,62%) de pacienți, tusea seacă la 20 (6,3%) de pacienți, creșterea valorilor creatininei serice cu mai mult de 50% la 4 (1,2%) pacienți, și proteinuria nou apărută la 6 (1,88%) pacienți (fig. 2).

Se observă că principala cauză de întrerupere a tratamentului a fost hipotensiunea arterială, urmată de tusea seacă. Dintre cei 20 de pacienți la care tusea a fost principala cauză de întrerupere a tratamentului, doar la 4 pacienți IECA au fost înlocuiți cu inhibitori ai receptorilor de angiotensină II la momentul întreruperii tratamentului.

44 (13,75%) dintre pacienți nu au atins doza target, dar nici nu au necesitat întreruperea tratamentului. Creșterea dozelor până la doza target a fost limitată la aceștia de valorile tensiunii arteriale.

Dintre pacienții care au atins doze target de IECA (212), 52 (24,53%) au necesitat spitalizare în următorul an, media zilelor de spitalizare pentru aceștia fiind de 9,25 de zile; dintre cei 44 care nu au întrerupt tratamentul, dar nici nu au atins doze target, 36 (81,81%) au necesitat spitalizare în următorul an, media zilelor de spitalizare fiind de 12,75 zile, iar dintre cei 64 care au întrerupt tratamentul cu IECA, 60 (93,75%) au necesitat spitalizare în următorul an, media zilelor de spitalizare fiind de 17,9 zile. Dintre cei 64 de pacienți care



**Figura 2.** Procentul apariției reacțiilor adverse la pacienții monitorizați în studiul nostru

au întrerupt tratamentul, doar cei 4 care au primit în schimb tratament cu inhibitori de receptori ai angiotensinei nu au necesitat spitalizare. Precizăm din nou că toți pacienții au fost incluși în studiu în timpul unei spitalizări pentru ICC de clasă III sau IV NYHA. (fig.3)

Se observă din nou că doar atingerea dozelor țintă oferă avantaje asupra calității vieții pacienților cu ICC, procentul pacienților care nu au atins valorile țintă dar nici nu au întrerupt tratamentul, care au necesitat spitalizare, este aproape egal cu al pacienților care au necesitat întreruperea tratamentului, pe când în cazul pacienților cu ICC care au atins dozele țintă de tratament proporția pacienților care au necesitat o nouă internare este mult mai mică, iar numărul de zile de spitalizare a fost mult mai mic decât în celelalte două grupuri de pacienți.

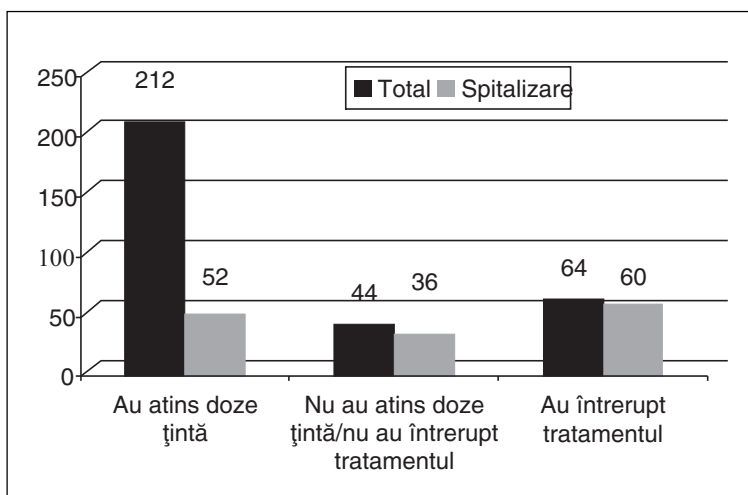
La pacienții care au necesitat spitalizare în primul an de monitorizare, și anume: cei 36 (11,25%) de pacienți care nu au atins doze țintă și cei 60 (18,75%) care au necesitat întreruperea tratamentului, la spitalizarea următoare s-a încercat ajustarea tratamentului, pentru a se crește dozele de IECA până la dozele țintă, respectiv pentru a se reintroduce tratamentul cu IECA. Astfel prin reducerea dozelor de diuretic și nitrat acolo unde era cazul, prin reajustarea restricției hidrosaline, s-a reușit atingerea dozei țintă de IECA la 27 (75%) din cei 36 de pacienți, precum și reintroducerea IECA la 30 (50%) dintre cei 60 de pacienți, iar la toți cei 16 care au întrerupt tratamentul pentru tuse s-au înlocuit IECA cu inhibitori ai receptorilor de angiotensină. Nu s-a încercat reintroducerea IECA la cei care au dezvoltat insuficiență renală în urma tratamentului cu IECA, iar la toți cei 6 pacienți la

care a apărut proteinuria inițial, aceasta a reapărut la reintroducerea IECA, dar și la tentativa de a institui tratament cu inhibitori de receptori de angiotensină II (IREC). Putem concluziona că din cei 60 de pacienți care au întrerupt tratamentul, și IECA nu au fost înlocuite cu IREC la spitalizarea următoare s-a reușit reintroducerea IECA sau înlocuirea acestora cu IREC la 46 (76,66%) dintre pacienți. Dintre cei la care s-a reinstaurat terapia cu IECA, au necesitat spitalizare în următoarele 12 luni 5 (18,52%) pacienți dintre cei care nu au atins dozele țintă inițial și 13 (28,26%) dintre cei care au întrerupt tratamentul. Starea pacienților la internare a fost mult mai gravă în cazul celor care au întrerupt tratamentul, majoritatea fiind în clasa IV NYHA, comparativ cu cei care nu au atins dozele țintă (fig. 4).

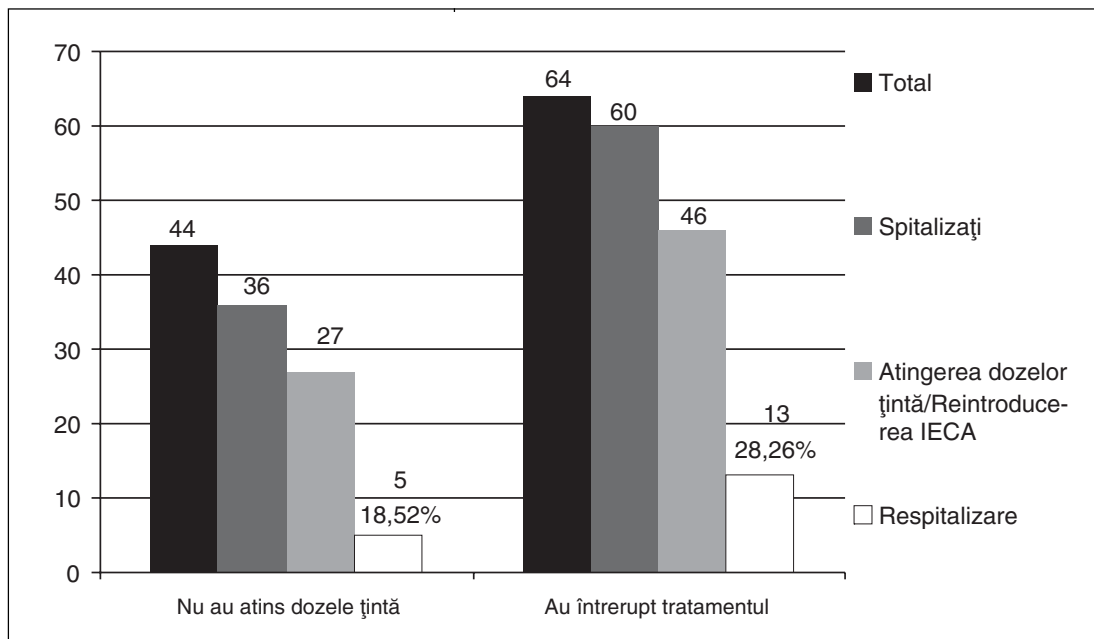
Se poate observa că reintroducerea IECA în tratament a ameliorat starea pacienților care inițial au întrerupt tratamentul, un procent mult mai mic dintre aceștia necesitând o a treia spitalizare în următoarele 12 luni, cunoscut fiind că rata decompensării hemodinamice crește cu fiecare episod de decompensare anterioară a ICC.

## CONCLUZIE

Putem afirma că managementul pacienților cu ICC clasa III, IV care au trecut în urma unui tratament în clase inferioare, este deosebit de dificil. Deși inițierea terapiei cu IECA este deseori apanajul medicului cardiolog, munca cea mai dificilă aparține medicului de familie, care trebuie să monitorizeze evoluția acestor pacienți și este pus deseori în situația de a opri tratamentul cu IECA. Este foarte important de reținut că, în acest



**Figura 3.** Repartiția pacienților în funcție de atingerea dozelor țintă de IECA și proporția celor care au necesitat spitalizare în fiecare categorie



**Figura 4.** Comparație între cele două grupuri, în ceea ce privește numărul de pacienți spitalizați, numărul celor la care s-a reușit reintroducerea IECA, precum și cei care au necesitat o a treia spitalizare după reintroducerea IECA.

moment, inhibitorii enzimei de conversie sunt considerați singurul tratament fiziopatologic al ICC, de aceea oprirea tratamentului cu IECA trebuie să fie ultima alternativă în tratamentul pacienților cu ICC, alături desigur, de oprirea tratamentului betablokant. La pacienții care prezintă hipotensiune, ridicarea restricției hidrosaline și ajustarea dozei de diuretic sunt alternative de

luat în considerație, abia pe locul trei fiind scăderea dozei de IECA, și, în ultimul rând, oprirea acestora. La pacienții care prezintă efecte adverse din cauza creșterii concentrației bradikininei, de luat în considerație sunt antagoniștii receptorilor angiotensinei II, cu efect bun asupra evoluției pacienților cu ICC.

## BIBLIOGRAFIE

- Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005). The task force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology
- ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult
- Barbara Apgar "Underuse of ACE inhibitors in treatment of heart failure – angiotensin-converting enzyme – Tips from Other Journals". *American Family Physician*. Sept 15, 1997.
- SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;352:293-302.
- Kleber FX, Niemoller L, Doering W – Impact of converting enzyme inhibition on progression of chronic heart failure: Munich mild heart failure trial. *Br Heart J* 1992;67:289-96. [Abstract]
- Remme WJ – The treatment of heart failure. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997;18:736-53.
- 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. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
- Houghton AR, Cowley AJ – Why are ACE inhibitors underutilized in the treatment of heart failure by general practitioners? *Int J Cardiol* 1997; 59: 7-10