

DIURETICELE DE ANSĂ: PRIMA LINIE DE TRATAMENT ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Loop diuretics: first-line therapy in heart failure

Șef Lucr. Dr. Camelia C. Diaconu^{1,2}, Șef Lucr. Dr. Alice L. Bălăceanu^{1,3}, Prof. Dr. Daniela Bartoș^{1,2}

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

REZUMAT

Deoarece multe dintre manifestările clinice ale insuficienței cardiace se datorează retenției hidrice și congestiei, congestia rămâne o țintă importantă pentru tratamentul insuficienței cardiace. Tratamentul diuretic este un pilon de bază al managementului congestiei, diureticele de ansă fiind prescrise la marea majoritate a pacienților cu insuficiență cardiacă simptomatică. Cele trei diuretice de ansă disponibile (furosemid, torasemid, bumetanid) acționează prin același mecanism la nivelul ansei Henle, deși între ele există diferențe farmacologice. Rezistența la diuretic este una dintre problemele frecvent întâlnite în evoluția pacienților cu insuficiență cardiacă. Adăugarea unui diuretic tiazidic sau tiazidic-like este o modalitate de abordare a rezistenței la diuretic și face parte din strategia de blocare secvențială a nefronului.

Cuvinte cheie: diuretice, insuficiență cardiacă, natriureză

ABSTRACT

Since many of the clinical manifestations of heart failure are due to fluid retention and congestion, congestion remains an important target for the treatment of heart failure. Diuretic therapy is a cornerstone of congestion management, loop diuretics being prescribed in the majority of patients with symptomatic heart failure. The three available loop diuretics (furosemide, torasemide, bumetanide) act by the same mechanism in the loop of Henle, although pharmacological differences exist between them. Diuretic resistance is one of the problems frequently encountered in the evolution of heart failure patients. Adding a thiazide or thiazide-like diuretic is an approach to diuretic resistance and is part of the sequential nephron blockade.

Keywords: diuretics, heart failure, natriuresis

Insuficiența cardiacă este o problemă majoră de sănătate publică, asociată cu costuri foarte mari pentru sistemele de sănătate, dar și cu morbiditate și mortalitate crescute. În ciuda progreselor din ultimii ani, prognosticul insuficienței cardiace este rezervat, mortalitatea la 5 ani ajungând până la 50% la pacienții simptomatici. Deoarece multe dintre manifestările clinice ale insuficienței cardiace se datorează retenției hidrice și congestiei, congestia rămâne o țintă importantă pentru terapiile insuficienței cardiace. Tratamentul diuretic rămâne un pilon de bază al managementului congestiei, iar diureticele de ansă sunt prescrise la marea majoritate a pacienților cu insuficiență cardiacă simptomatică.

În ciuda faptului că sunt larg folosite, avem puține date din studii prospective randomizate care să ghideze administrarea și dozarea diureticelor. Mai mult, date din studii observaționale sugerează că diureticele ar putea avea efecte nefavorabile în insuficiența cardiacă.

Principalele elemente care trebuie luate în considerare referitor la tratamentul diuretic al bolnavului cu insuficiență cardiacă sunt restricția de sare și apă, alegerea diureticului și a dozei sale, consecințele hemodinamice ale diurezei și efectele variabile asupra rezistenței vasculare. Majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă și congestie sunt tratați inițial cu o combinație de diuretic de ansă și

Autor corespondent:

Șef Lucr. Dr. Camelia Diaconu, FESC, FEFIM, FACP, Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic de Urgență Floreasca, Calea Floreasca nr. 8, sector 1, cod 014461, București

E-mail: drcameliadiaconu@gmail.com

dietă hiposodată. Cele trei manifestări majore ale supraîncărcării volemice la bolnavii cu insuficiență cardiacă sunt congestia pulmonară, edemele periferice și presiunea venoasă jugulară crescută.

Diureticele de ansă scad reabsorbția sodiului și potasiului din urină, cu stimularea natriurezei și diurezei. Celelalte clase de diuretice, ca diureticele tiazidic-like (tiazidice, metolazona) și diureticele economizatoare de potasiu (ca spironolactona) își exercită efectele asupra altor părți ale nefronului; aceste diuretice nu sunt suficient de potente pentru a fi utilizate în monoterapie la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, deși pot fi utilizate împreună cu diureticele de ansă ca o strategie de „blocare secvențială a nefronului“. În afară de efectele diuretice, diureticele de ansă au și alte efecte, ca inducerea sintezei de prostaglandine, cu relaxarea musculaturii netede vasculare și vasodilatație. Tratamentul diuretic activează însă sistemul renină-angiotensină-aldosteron și sistemul nervos simpatic, ambele cu efecte nedorite la bolnavii cu insuficiență cardiacă (1,2).

Pentru optimizarea tratamentului diuretic în insuficiența cardiacă, este necesară înțelegerea farmacologiei diureticelor de ansă. Diureticele de ansă sunt filtrate la nivelul glomerulului, apoi ating concentrația terapeutică la nivelul locului de acțiune (în ansa Henle). Afecțiunile care scad filtrarea glomerulară (ca insuficiența renală sau insuficiența cardiacă) translatează curba doză-răspuns a diureticelor de ansă la dreapta și în jos, impunând o doză mai mare pentru a menține același nivel al diurezei (3). Administrarea unei doze insuficiente pentru a obține o concentrație terapeutică în tubuli este o cauză frecventă a lipsei de răspuns la diuretice a pacienților cu insuficiență cardiacă. În plus, toate diureticele de ansă disponibile au durată de acțiune scurtă, concentrația lor în fluidul tubular scăzând sub nivelul terapeutic și conducând la o perioadă de „retenție post-diuretică de sodiu“ (3). În administrarea unică zilnică, această perioadă de retenție sodică poate depăși perioada de natriureză, în special dacă aportul alimentar de sodiu nu este restricționat. Aceste particularități farmacodinamice explică de ce diureticele de ansă sunt în general mai eficiente dacă sunt administrate în mai multe prize zilnice.

La pacienții tratați în ambulator, în ciuda neclarităților în privința utilizării optime a diureticelor de ansă, ele rămân un element de bază al terapiei insuficienței cardiace, majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă simptomatică necesitând administrarea regulată a diureticelor de ansă pentru menținerea statusului euvoemic. Ghidurile actuale recomandă utilizarea unei doze minime de diuretic

de ansă necesară pentru menținerea pacientului fără semne clinice de congestie (4). Aceasta înseamnă reevaluarea frecventă a tratamentului diuretic în contextul modificărilor aportului de sodiu, restricției hidrice, administrării concomitente a altor medicamente. Aderența pacientului la restricția sodică și evitarea medicamentelor antiinflamatorii nonsteroidiene (care inhibă sinteza prostaglandinelor) sunt critice pentru succesul terapiei diuretice.

Cele trei diuretice de ansă disponibile (furosemid, torasemid, bumetanid) acționează prin același mecanism la nivelul ansei Henle, deși între ele există diferențe farmacologice. Administrarea furosemidului în priză unică, deși convenabilă pentru pacient, nu este recomandată din perspectivă farmacologică. Administrarea furosemidului divizat în mai multe prize zilnice este utilă pentru limitarea efectului de rebound. Deși furosemidul este cel mai cunoscut și utilizat diuretic de ansă, pacienții rezistenți la terapia cu furosemid per os pot beneficia de pe urma tratamentului cu un diuretic de ansă de a doua generație (bumetanid sau torasemid), care poate fi mai eficient datorită unei biodisponibilități mai bune. Timpul de înjumătățire mai lung al torasemidului poate limita fenomenul de rebound. În plus, torasemidul oral se absoarbe mai rapid și mai bine decât furosemidul la pacienții cu insuficiență cardiacă (5). Toate diureticele de ansă disponibile au toxicitate similară, inclusiv ototoxicitate la doze mari. Monitorizarea atentă a ionogramei serice și suplimentarea cu potasiu sunt esențiale pentru terapia cu diuretice de ansă.

La ora actuală, avem puține date despre eficiența comparativă a diverselor diuretice de ansă la bolnavii cu insuficiență cardiacă. Totuși, torasemidul sau bumetanidul pot fi preferate furosemidului oral în anumite circumstanțe clinice. Biodisponibilitatea furosemidului oral este de numai 50%, cu o variabilitate inter- și intrapacient semnificativă (între 10-100%). În consecință, răspunsul la torasemid sau bumetanid oral poate fi mai bun, deoarece acestea au o absorbție mai bună.

La pacienții spitalizați pentru insuficiență cardiacă tratamentul diuretic este esențial, deoarece cauza principală de internare a bolnavilor cu insuficiență cardiacă rămâne congestia. Peste 90% din pacienții spitalizați pentru insuficiență cardiacă primesc diuretice de ansă, majoritatea fiind tratați exclusiv cu diuretice de ansă (6). Administrarea intravenoasă a diureticelor de ansă are efect mai rapid. La bolnavii cu insuficiență cardiacă, absorbția orală este mai lentă, de aceea administrarea orală poate să nu conducă la obținerea unui efect diuretic corespunzător. Astfel se explică de ce pacienții am-

bulatori cu insuficiență cardiacă prezintă diminuarea progresivă a efectului diuretic, ceea ce conduce la decompensare clinică. Administrarea de furosemid intravenos la pacienții cu insuficiență cardiacă și congestie conduce la apariția unui efect diuretic prompt (în 30 de minute), cu vârf la 1,5 ore. În cazul majorității pacienților, acest efect diuretic este însoțit de scăderea presiunilor de umplere ventriculară și ameliorarea simptomelor. Administrarea intravenoasă a diureticelor de ansă ar trebui continuată până la restabilirea euvolemiei, moment în care pacienții pot fi trecuți pe tratament per os.

Rezistența la diuretic este una dintre problemele frecvent întâlnite în evoluția pacienților cu insuficiență cardiacă. Diminuarea eficienței tratamentului diuretic cu timpul este explicată prin câteva mecanisme. Fenomenul de „frânare“ este rezultatul modificărilor hemodinamice la nivelul glomerulului ca și al modificărilor adaptative din nefronul distal și pot fi mediate parțial de stimularea sistemului renină-angiotensină și a sistemului nervos simpatic (7). Acest fenomen poate fi mai accentuat la pacienții cu funcție renală afectată.

În cazul pacienților care continuă să aibă un răspuns nesatisfăcător la diuretic, în ciuda creșterii dozelor, una dintre opțiuni este administrarea diureticului prin perfuzie continuă, pe injectomat, sau adăugarea unui diuretic tiazidic sau tiazidic-like, cum este metolazona. Administrarea continuă a diureticului, pe injectomat, are unele beneficii în comparație cu administrarea intermitentă: eliberarea constantă a diureticului în tubuli, cu reducerea fenomenului de rebound, menținerea unei diureze constante, scăderea incidenței efectelor secundare datorită evitării peak-ului plasmatic care apare la administrarea intermitentă. O metaanaliză a mai multor studii mici a raportat faptul că administrarea continuă intravenoasă se asociază cu o evoluție mai bună în comparație cu administrarea intermitentă (8). Studiul DOSE (Diuretic Optimization Strategies Evaluation) a comparat eficiența administrării continue intravenoase cu cea a administrării intermitente (9). DOSE a fost primul studiu multicentric randomizat care a comparat siguranța și eficiența diverselor strategii diuretice la pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată. Studiul a inclus 308 pacienți dublu randomizați la doze mai mari și mai mici de diuretic și la administrare continuă sau intermitentă de diuretic. End-point-urile au fost ameliorarea simptomelor și modificarea creatininei serice la 72 de ore. Referitor la ameliorarea simptomatologiei, nu s-a constatat o diferență semnificativă între pacienții tratați cu diuretic în perfuzie continuă și cei tratați prin administrare intermitentă de di-

uretic. În ceea ce privește doza, a existat un trend către o ameliorare simptomatică mai bună la cei tratați cu doze mai mari de diuretic, fără o diferență semnificativă în modificarea creatininei. S-a observat o deteriorare tranzitorie a funcției renale la cei tratați cu doze mai mari de diuretic, însă care a dispărut până în momentul externării. În concluzie, rezultatele studiului DOSE sugerează că dozele mai mari de diuretic sunt mai eficiente pentru ameliorarea congestiei în comparație cu dozele mai mici, cu prețul unei ușoare deteriorări a funcției renale, care nu pare să aibă consecințe pe termen lung (9). Aceste rezultate sugerează că studiile anterioare, care au demonstrat o mortalitate mai mare la cei tratați cu doze mai mari de diuretice, nu demonstrează de fapt o relație cauză-efect, ci mai degrabă faptul că necesitatea unor doze mai mari de diuretic este un marker al unei boli mai severe.

Adăugarea unui diuretic tiazidic sau tiazidic-like este o modalitate de abordare a rezistenței la diuretic și face parte din strategia de blocare secvențială a nefronului. Tiazidicele se administrează cu o oră anterior diureticului de ansă, în priză unică per os (10). Clorotiazida este singurul diuretic tiazidic care poate fi administrat intravenos (500-1.000 mg/zi). O alternativă pentru tratamentul cronic este un tiazidic oral, ca hidroclorotiazidă (25-50 mg/zi), clortalidonă sau metolazonă. Deși această strategie este adesea eficientă în tratamentul insuficienței cardiace rezistente la diuretic, este necesară monitorizarea atentă a statusului volemic și a electroliților serici (sodiu, potasiu, magneziu).

Aldosteronul joacă un rol foarte important în fiziologia cardiovasculară. În insuficiența cardiacă există un exces de aldosteron care contribuie la remodelarea ventriculară progresivă (11). Antagonismul aldosteronului fie cu spironolactonă, fie cu eplerenonă face parte din tratamentul insuficienței cardiace cronice și al disfuncției ventriculare stângi postinfarct, bazat pe rezultatele studiilor RALES (12), EMPHASIS (13) și EPHEsus (14). Deși acești agenți sunt diuretici, la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică au o acțiune diuretică slabă la dozele uzuale (12). Doze mult mai mari de spironolactonă, de până la 400 mg/zi, au fost folosite în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică, unele studii mici sugerând că adăugarea unor doze mai mari de antagoniști ai aldosteronului la diureticele de ansă poate fi utilă pentru obținerea natriurezei la pacienții cu insuficiență cardiacă rezistentă la diuretic (15). Având în vedere că datele legate de siguranța acestei asocieri sunt încă limitate și că există pericolul potențial al hiperkaliemiei, este

necesară monitorizarea atentă a electroliților și a statusului volemic.

Durata tratamentului – odată inițiată, terapia cu diuretic se continuă în general pe termen nedefinit pentru controlul congestiei, până la ameliorarea funcției cardiace. Totuși, doza de diuretic trebuie reconsiderată dacă la schema de tratament a bolnavului cu insuficiență cardiacă se adaugă un medicament nou. Evaluarea zilnică a greutății corporale este cea mai bună metodă de documentare a unei diureze eficiente. Există o subpopulație de pacienți stabili cu insuficiență cardiacă mai puțin severă la care se poate întrerupe terapia diuretică; un studiu pe 41 de pacienți cu insuficiență cardiacă stabilă, tratați cu diuretice, fără inhibitor de enzimă de conversie, pe o perioadă de 12 săptămâni, la care ulterior s-a întrerupt diureticul și au fost randomizați la lizinopril sau placebo, a găsit că probabilitatea de a rămâne fără diuretic la 6 săptămâni a fost de 71% la cei fără istoric de hipertensiune, cu fracția de ejeție de peste 27% și care fuseseră controlați cu o doză de furosemid de 40 mg/zi sau mai puțin (17).

În ciuda eficienței lor în tratarea congestiei, diureticele se asociază cu activare neurohormonală, agravarea insuficienței renale, anomalii electrolitice, aritmii (16). O serie de studii observaționale au arătat că administrarea unor doze mari de diuretice se asociază cu prognostic rezervat (18-21). Trebuie să avem totuși în vedere că pacienții care au primit doze mai mari de diuretic prezentau o formă mai severă de insuficiență cardiacă sau afectarea funcției renale, ceea ce face practic imposibilă stabilirea unei relații cauzale directe între dozele mari de diuretic și prognosticul rezervat.

În concluzie, diureticele de ansă joacă un rol central în terapia insuficienței cardiace. Deși există multe neclarități în legătură cu cea mai bună abordare a tratamentului diuretic în insuficiența cardiacă, eficiența sa demonstrată în ameliorarea congestiei sugerează că diureticele vor rămâne încă mult timp în arsenalul terapeutic al insuficienței cardiace.

BIBLIOGRAFIE

- Francis G.S., Benedict C., Johnstone D.E. et al. – Comparison of neuroendocrine activation in patients with left-ventricular dysfunction with and without congestive heart failure – a substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;82(5):1724-1729.
- Francis G.S., Siegel R.M., Goldsmith S.R. et al. – Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure – activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med* 1985;103(1):1-6.
- Ellison D.H. – Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* 2001; 96(3-4):132-143.
- Jessup M., Abraham W.T., Casey D.E. et al. – 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 1990; 119(14):1977-2016.
- 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(6):601-609.
- Adams K.F. Jr, Fonarow G.C., Emerman C.L. et al. – Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100 000 cases in the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149(2):209-216.
- Loon N.R., Wilcox C.S., Unwin R.J. – Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. *Kidney Int* 1989; 36(4):682-689.
- Salvador D.R.K., Punzalan F.E., Ramos G.C. – Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3, Art. No: CD003178.
- Felker G.M., Lee K.L., Bull D.A. et al. – Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 364(9):797-805.
- Jentzer J.C., DeWald T.A., Hernandez A.F. – Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(19):1527-1534.
- Iraqi W., Rossignol P., Angioi M. et al. – Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHESUS) study. *Circulation* 2009; 119(18):2471-2479.
- Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. – The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldosterone evaluation study investigators. *N Engl J Med* 1999; 341(10):709-717.
- Zannad F., McMurray J.J., Krum H. et al. – Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364(1):11-21.
- Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. – Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348(14): 1309-1321.
- Bansal S., Lindenfeld J., Schrier R.W. – Sodium retention in heart failure and cirrhosis. *Circ Heart Fail* 2009; 2(4):370-376.
- Felker G.M., O'Connor C.M., Braunwald E. – The Heart Failure Clinical Research Network Investigators. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: a necessary evil? *Circ Heart Fail* 2009; 2(1):56-62.
- Grinstead W.C., Francis M.J., Marks G.F. et al. – Discontinuation of chronic diuretic therapy in stable congestive heart failure secondary to coronary artery disease or to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994;73:881.
- Cooper H.A., Dries D.L., Davis C.E. et al. – Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100:1311-1315.
- Ahmed A., Husain A., Love T.E. et al. – Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J* 2006; 27(12):1431-1439.
- 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.
- Hasselblad V., Stough W.G., Shah M.R. et al. – Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE Trial. *Eur J Heart Fail* 2007; 9(10):1064-1069.