

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL INSUFICIENȚEI CARDIACE CRONICE: INOVAȚII ȘI PERSPECTIVE

Anna Moiseeva¹ – doctorandă, Mihaela Carauș¹ – studentă,

Oleg Calenici² – dr. hab. în șt. med.,

Alexandru Carauș¹ – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,

¹Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Cardiologie,

²CHI Caux Vallée de Seine, Lillebonne, Franța

annamoiseeva1983@mail.ru.

Rezumat

În articol sunt analizate abordări noi și perspective în tratamentul insuficienței cardiace cronice. Se descriu date epidemiologice precum prevalența, incidența, mortalitatea și principalele cauze de deces prin insuficiență cardiacă cronică. Sunt revizuite rezultatele ultimilor trialuri clinice mari privind inofensivitatea și eficacitatea anumitor grupe de medicamente, folosite în tratamentul insuficienței cardiace. De asemenea se discută noile grupe de preparate medicamentoase și perspectiva implementării acestora în scheme de tratament atât pentru a scădea rata mortalității și spitalizărilor, cât și pentru a îmbunătăți calitatea vieții la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.

Cuvinte-cheie: insuficiență cardiacă cronică, disfuncție diastolică, disfuncție sistolică, diuretice, fracție de ejeție

Summary. Pharmacological treatment of chronic heart failure: novels and perspectives

The paper explores new approaches and perspectives in the treatment of chronic heart failure. Describe the prevalence and epidemiological data, incidence, mortality and leading causes of death in chronic heart failure. There are reviewed the results of recent large clinical trials on harmlessness and effectiveness of certain groups of drugs used to treat heart failure. It also discusses new groups of drug and their implementation in light of treatment regimens to decrease mortality and hospitalizations and improve quality of life in patients with chronic heart failure.

Key words: chronic heart failure, diastolic dysfunction, systolic dysfunction, diuretics, ejection fraction

Резюме: Медикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности: инновации и перспективы

В статье рассматриваются новые подходы и перспективы в лечении хронической сердечной недостаточности. Описываются распространенность и эпидемиологические данные, заболеваемость, уровень смертности и основные причины смерти при хронической сердечной недостаточности. Произведен обзор результатов последних крупных клинических исследований на безопасность и эффективность отдельных групп препаратов, используемых для лечения сердечной недостаточности. В нём также обсуждаются новые группы лекарственных препаратов и перспективы их внедрения в схемы лечения как с целью снижения смертности и числа госпитализаций, так и для улучшения качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, систолическая дисфункция, диуретики, фракция выброса левого желудочка.

Introducere

Conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie de diagnostic și tratament a insuficienței cardiace (IC) acute și cronice, insuficiența cardiacă poate fi definită ca un sindrom clinic însoțit de simptome tipice (ex: dispnee, fatigabilitate etc.) și semne obiective (presiunea jugulară elevată, edeme gambiene, raluri pulmonare), cauzat de o anomalie cardiacă structurală și/sau funcțională ce determină un debit cardiac scăzut și/sau presiuni intracardiace elevate în repaus sau la efort fizic.

La debutul secolului XX, această maladie era puțin cunoscută, dar actualmente, îmbătrânirea populației a făcut ca această devină una din cele mai importante patologii cardiace. Paradoxal, dar îmbunătățirea tratamentului cardiopatiei ischemice și al hipertensiunii arteriale duce la creșterea duratei de viață și, consecutiv, la creșterea incidenței insuficienței cardiace.

Prevalența IC în populația adultă din țările dezvoltate este de aproximativ 1-2%, cu o creștere la persoanele în vârstă de 70 ani și mai mult. La pacienți în vârstă de peste 65 de ani, prevalența IC variază între 3 și 13%, la populația în vârstă de 70 – 80 ani - între 10 și 20%. În țările membre ale Societății Europene de Cardiologie numărul de pacienți cu diferite forme de insuficiență cardiacă se estimează la cca 10 milioane, iar în Statele Unite ale Americii - 4-5 milioane. Studiile europene arată că aproximativ 1% din bugetele naționale de sănătate este alocat insuficienței cardiace [2].

Studiul Framingham constată o rată de supraviețuire de 65% la 1 an după precizarea diagnosticului de insuficiență cardiacă. La 5 ani această rată este de 25% la bărbați și de 35-40% la femei. În studiul Mayo Clinic-Minnesota, rata supraviețuirii este de 66% la 1 an după precizarea diagnosticului [3].

Circa 40% din pacienți admiși pentru spitalizare cu diagnosticul de IC sunt reinternati sau decedază pe parcursul primului an.

Cauzele principale de deces sunt: moartea subită ca rezultat al tulburărilor severe de ritm cardiac (în aproximativ 50% de cazuri), și (în restul cazurilor), asocierea insuficienței poliorganice (renală, hepatică, pulmonară etc.), determinată de scăderea debitului cardiac cu suprasolicitarea hidrică [4].

Studiul CONSENSUS I, ce a inclus pacienți în vârstă cu insuficiența cardiacă clasa IV NYHA, raportează un nivel de mortalitate de 44% la 6 luni. Studiile AIRE și TRACE, bazat pe cercetarea pacienților cu insuficiența cardiacă post-infarct, constată un nivel de mortalitate de 14-25% la 1 an [5].

Pentru caracterizarea insuficienței cardiace sunt utilizate diferite terminologii: acută sau cronică, stân-

gă sau dreaptă, stabilă, avansată, congestivă etc., dar principală și larg folosită este cea istorică și bazată pe măsurarea fracției de ejecție (FE) a ventriculului stâng (VS).

FE este indicele de baza ce caracterizează severitatea și prognosticul IC (cu cât este mai mică FE, cu atât șansele supraviețuirii sunt mai mici). Majoritatea studiilor științifice sunt bazate pe acest indice [6].

În funcție de rezultatul tratamentului pacienților cu IC, au fost evidențiate 3 loturi:

- 1 - Cei cu FE < 35%, sau FE redusă (FE-REF)
- 2 - Cei cu FE cuprinsă între 35 și 50% și cu disfuncție sistolică ușoară, așa numită zona „gri”, și
- 3 - Pacienți cu FE 45-50%, sau cei cu FE păstrată (IC-FEP), majoritatea prezentând o disfuncție diastolică (de aici termenul IC „diastolică”).

S-a constatat că la pacienții primului grup tratamentul efectuat a fost foarte eficace. Acțiunea tratamentului în grupul 2 de pacienți este în curs de studiere. La cei din grupul 3 tratamentul e puțin eficace. Pacienții cu IC-FEP aveau un profil epidemiologic și etiologic diferit față de cei cu IC-REF. Primii erau mai vârstnici, obezi, preponderent de sex feminin, asociau mai rar cardiopatie ischemică, dar, mai des hipertensiunea arterială (HTA) și fibrilația atrială [1,7].

Studiile patofiziologice ale IC au demonstrat că determinantele dezvoltării acestui sindrom sunt:

- reducerea primară a contractilității miocardului: infarct miocardic, ischemie miocardică cronică, cardiomiopatii, miocardite;
- suprasolicitarea hemodinamică a inimii cu scăderea secundară a contractilității miocardului;
- creșterea postsarcinii: în HTA, stenoza aortică, coarctarea de aortă, embolia pulmonară, stenoza mitrală, afecțiunile pulmonare cronice;
- creșterea presarcinii: insuficiența aortică, stările hiperdinamice cu necesități metabolice tisulare crescute (anemiile cronice, tireotoxicoza), defectul septal ventricular;
- împiedicarea umplerii ventriculare normale: disfuncția diastolică al ventriculului stâng (VS), stenoza mitrală, afecțiuni ale pericardului, tahiaritmii excesive [8].

Menținerea performanței cardiace la valori apropiate de cele normale, după apariția patologiilor susmenționate, se realizează prin următoarele mecanisme compensatorii:

1. Mecanismul Frank-Starling;
 2. Mecanisme neuro-umorale: creșterea stimulării simpatice, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAA);
 3. Hipertrofia cardiacă.
- Depășirea acestor mecanisme duce la crearea

unui „cerc vicios” responsabil pentru multe dintre simptomele clinice ale IC (creșterea presiunii în capilarele pulmonare, creșterea necesarului și reducerea ofertei de oxigen, scăderea perfuziei renale cu activarea mecanismului RAA, vasoconstricția (creșterea postsarcinii) și creșterea volemiei (creșterea presarcinii), inclusiv instabilitatea electrică miocardică. Rezerva cardiacă limitată este dependentă inclusiv și de contracția atrială, sincronismul ventriculului stâng și interacțiunea normală interventriculară [9].

Clinic, modificările menționate duc la dezvoltarea simptomelor și la agravarea acestora de-a lungul timpului, conducând la scăderea capacității funcționale, episoade de decompensare ce conduc la spitalizare (deseori recurente și costisitoare pentru sistemul sanitar) și decese premature din cauza insuficienței de pompă sau a aritmiilor ventriculare. Întreruperea acestor procese-cheie reprezintă baza eficacității tratamentului din IC.

Înainte de 1990, era modernă a tratamentului, 60-70% din pacienți decedau în primii 5 ani de la diagnostic. Deși, în trecut, studiile clinice consacrate tratamentului IC se axau pe mortalitate, în prezent este cunoscut că prevenția spitalizării pentru IC este importantă atât pentru pacienți, cât și pentru sistemul de sănătate. Scăderea ratelor de mortalitate și spitalizare reflectă eficiența tratamentului de încetinire și prevenție a progresiei și exacerbarii IC [10].

În așa mod, obiectivele tratamentului pacienților cu IC stabilită sunt: reducerea simptomelor și semnelor (de exemplu dispnee, edeme), prevenirea spitalizărilor și creșterea supraviețuirii.

Tratamentul actual al insuficienței cardiace cronice

În tratamentul IC-REF inhibitorii sistemului neurohumoral, simpatic și al reninei-angiotensin-aldosteronei joacă un rol important quadriplu (amelioază simptomele clinice, remodelează VS, micșorează respitalizarea și mortalitatea), dar, totuși, tratamentul de primă intenție sunt diureticele, care, de fapt, nu influențează rata mortalității și spitalizării. Sunt utilizate preponderent cele tiazidice sau cele de ansă. În caz de IC severă este posibilă asocierea lor. Efectele diureticelor sunt rapide și se manifestă în primul rând prin diminuarea simptomelor clinice și scăderea greutății corporale [11].

Principalul scop al tratamentului diuretic este atenuarea simptomelor de congestie și prevenirea evoluției bolii.

La pacienți cu $FE \leq 40\%$ simptomatici sau asimptomatici, concomitent cu diuretice este indicat tratamentul cu inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (IECA) sau cu antagoniștii receptorilor de angiotensină (ARAI). Eficiența IECA a fost demon-

strată în studiile CONSENSUS, V-Heft și SOLVD prin scăderea numărului de spitalizări, prelungirea duratei vieții, ameliorarea funcției sistolice și remodelării ventriculului stâng. S-a observat de asemenea ameliorarea semnelor clinice, calității vieții și performanțelor fizice [5, 12].

S-a demonstrat că tratamentul cu IECA reduce riscul relativ (RRR) și mortalitatea (cu 27% în studiul CONSENSUS și cu 16% în SOLVD-Treatment). Aceste beneficii au fost adiționale acelor obținute cu tratament convențional la acel moment (de exemplu, un diuretic, digoxin și spironolactonă).

Medicația cu IECA se inițiază cu doze mici, ulterior acestea fiind majorate treptat (fiecare 15 zile). Doza țintă reprezintă doza maximală tolerată.

IECA pot cauza agravarea funcției renale, hiperpotasemie, hipotensiune simptomatică, tuse și, rareori, angioedem. Un IECA trebuie utilizat doar la pacienți cu funcție renală adecvată (creatinină < 221 $\mu\text{mol/L}$ sau $< 2,5$ mg/dL sau $\text{RFG} > 30 \text{L/min/1,73 m}^2$) și un nivel al potasiului seric normal. În caz de insuficiență renală cu filtrație glomerulară < 30 ml/min doza de medicament trebuie să fie micșorată în jumătate. Contraindicație pentru IECA este insuficiența renală terminală cu filtrarea glomerulară < 15 ml/min sau stenoza bilaterală a arterelor renale [13].

Antagoniștii receptorilor de angiotensină (ARAI) au efecte similare cu cele ale IECA. Se utilizează de obicei la pacienții cu IC-RER și $FE \leq 40\%$, atunci când: 1) apar reacții adverse la aceștia, și 2) când pacienții rămân simptomatici sub tratamentul cu IECA și beta-blocante (BB), și care nu pot tolera antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi. Tratamentul cu ARAI se inițiază cu doze mici, ulterior acestea fiind crescute treptat, iar beneficiul clinic este dependent de doza medicamentului.

Conform rezultatelor studiului CHARM-Alternative ARAI pot micșora riscul decesului și rata spitalizărilor [13,14].

Nu este recomandată, de obicei, asocierea tratamentului cu IEC și ARAI. În cazuri excepționale, însă, se utilizează asocierea lor și numai la pacienți fără tratament cu antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi, insuficiența renală severă (filtrare glomerulară < 30 ml/min) sau hiperpotasemie.

Beta-adrenoblocante (BB) erau mult timp contraindicate în tratamentul IC. Însă, conform rezultatelor recente ale studiilor GIBIS II, MERIT-HF, COPERNICUS și SENIOR, în cazul asocierii BB se constată scăderea importantă a mortalității pacienților cu IC (RRR $\sim 34\%$ în fiecare trial) și spitalizarea pentru IC în primul an de la începerea tratamentului (RRR 28-36%) [15].

BB protejează cordul de efectele nocive ale exce-

sului de adrenalină și noradrenalină, făcând ca inima să bată mai încet și mai lent, conservând rezervele de energie. BB sunt o medicație asociată cu IECA la toți pacienții cu IC simptomatică și/sau $FE \leq 40\%$.

Aceste tratamente sunt complementare -un beta-blocant și un IECA ar trebui inițiate imediat ce a fost diagnosticată IC-FER. Aceasta deoarece IECA au un efect modest pe remodelarea VS, în timp ce beta-blocantele duc frecvent la o îmbunătățire substanțială a FE. Mai mult decât atât, beta-blocantele sunt anti-ischemice, sunt mai eficiente în reducerea riscului de moarte subită cardiacă și duc la o reducere precoce și importantă a mortalității totale.

Medicația cu BB se inițiază cu doze mici, de obicei după dispariția semnelor de retenție hidrosodica (sub tratamentul cu IECA) și hemodinamică stabilă (tensiunea arterială ≥ 90 mmHg și frecvența cardiacă ≥ 50 /min). Doza țintă reprezintă doza maximală tolerată, cea mai apropiată dozei din studiile terapeutice.

Există 4 medicamente din grupul BB care posedă efectul benefic asupra IC :bisoprolol, carvedilol, metoprolol succinat și nebivolol.

Antagoniștii receptorilor de mineralocorticoid/aldosteron (spironolactona și eplerenona) au demonstrat eficacitatea lor în studiile RALES și EMPHASIS-HF și sunt recomandate pentru toți pacienții cu IC clasa funcțională NYHA II-IV și $FE \leq 35\%$ pentru scăderea mortalității și reducerea riscului de spitalizare [16]. Tratamentul cu spironolactonă a dus la un RRR de deces de 30% și un RRR de spitalizare pentru IC de 35%, pentru o medie de 2 ani de la începerea tratamentului. Tratamentul cu eplerenonă (până la 50 mg/zi) a dus la un RRR de 37% în decesul din cauză cardiovasculară sau spitalizarea pentru IC, în special în caz de infarct miocardic recent.

Deoarece antagoniștii receptorilor de mineralocorticoid (ARM) sunt indicate în asociere cu IECA sau ARAII, pacienții cu IC au un risc de dezvoltare a hiperpotasemiei și insuficienței renale. Din această cauză ARM trebuie să fie indicate numai în caz de filtrare glomerulară ≥ 30 ml/min și potasiu seric ≤ 5 mmol/L.

În caz că filtrarea glomerulară este ≥ 60 ml/min doza inițială este 25 mg/zi. La pacienții cu insuficiența renală și filtrație glomerulară între 30 ml/min și 60 ml/min doza trebuie să fie micșorată în jumătate.

La o mare parte de pacienți cu IC sistolică utilizarea acestor 5 grupe de medicamente (diuretice, IECA/ARAI, BB și ARM) duce la stabilizarea și ameliorarea stării clinice și micșorarea simptomelor de IC. Cu regret, majoritatea pacienților sunt în progresia IC în pofida utilizării medicamentelor sus menționate în doze maxime tolerabile.

Studiul SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial) a demonstrat că controlul frecvenței cardiace este foarte important în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă. Cu acest scop a fost studiat efectul clinic a **Ivabradinei** [17]. **Ivabradina** este un medicament care inhibă canalele I_f la nivelul nodului sinusal. Singurul său efect farmacologic este cel de scădere a ratei cardiace la pacienții în ritm sinusal (nu scade rata ventriculară în FA). Deși atât ivabradina, cât și betablocantele scad frecvența cardiacă, dovezile pentru betablocante sunt mai solide, ivabradina fiind actualmente recomandată de ghiduri la pacienții cu o frecvență cardiacă insuficient controlată de tratamentul betablocant optim.

În conformitate cu rezultatele studiilor randomizate SHIFT, RCT BEAUTIFUL **Ivabradina nu a influențat mortalitatea și se indică cu scopul ameliorării funcției ventriculului stâng, reducerii riscului de spitalizare:**

- la pacienți cu $FE < 35\%$ și ritm sinusal cu o rată ≥ 70 bpm și IC clasă funcțională NYHA II-IV (în pofida tratamentului cu BB în doza maximal suportabilă în asocierea cu IECA/ARAI și ARM);

- la pacienți cu $FE < 35\%$ și ritm sinusal cu o rată ≥ 70 bpm și IC clasă funcțională NYHA II-IV (în pofida tratamentului prin IECA/ARAI și ARM) și contraindicații sau intoleranța la BB.

Doza inițială este 5 mg x 2 ori/zi cu creșterea treptată până la 7,5 mg x 2 ori/zi până la rata cardiacă optimală 60 bpm. În caz de apariție a fibrilației atriale medicamentul trebuie să fie suspendat.

Digoxina. Actualmente, folosirea digoxinei se limitează la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică și fibrilație atrială pentru controlul frecvenței cardiace (în cazul efectului nesatisfăcător al BB, sau când acestea sunt contraindicate), sau la pacienți cu insuficiența cardiacă simptomatică în ritm sinusal și $FE < 40\%$ pentru ameliorarea simptomelor și micșorarea ratei de spitalizare [18]. Digoxina poate determina aritmii atriale și ventriculare, în special în context de hipokaliemie, de aceea monitorizarea electroliților serici și a funcției renale este obligatorie.

Combinăția dintre hidralazină și isosorbid dinitrat (H-ISDN) a demonstrat în studiu A-HeFT o reducere la limita semnificației a mortalității, comparativ cu placebo. Adăugarea H-ISDN la terapia convențională (IEC, BB, BRA) a redus mortalitatea, morbiditatea și a ameliorat simptomele preponderent la afro-americanii cu insuficiență cardiacă [19]. În prezent în Europa pentru tratamentul IC cronice se utilizează rar.

Aplicarea terapiei menționate mai sus a redus rata mortalității de IC în ultimii 25 de ani practic în jumătate.

Tratamentul modern și de perspectivă al insuficienței cardiace

Deși prognosticul insuficienței cardiace s-a îmbunătățit semnificativ, aceasta rămâne o cauză majoră de spitalizare, respitalizare și mortalitate mai ales la pacienți cu vârsta mai mare de 65 ani. S-a demonstrat că 25% de pacienți cu IC externăți din spital sunt re-internați în timp de 30 zile și rata mortalității lor în această perioadă de timp crește cu 10%. Anual, costurile legate de insuficiența cardiacă se ridică la 108 miliarde USD, din care 60-70% reprezintă costuri de spitalizare. 26 de milioane de persoane din SUA și Europa suferă de IC, având o calitate scăzută a vieții și fiind expuse unui risc ridicat de deces. Există o preocupare semnificativă și în continuă creștere cu privire la importanța descoperirii de noi tratamente.

În anul 1981 De Bold a demonstrat că inima poate fi apreciată ca un organ endocrin, deoarece produce peptidul natriuretic (BNP). Peptidul natriuretic BNP are numeroase efecte benefice atât la nivel cardiac (antifibrotic, de inhibare a remodelării etc.), vascular (vasodilatație arterială-coronariană-, venoasă), neuro-hormonal (reduce sinteza de aldosteron, endotelina și norepinefrina), cât și renal (crește diureza și natriureza). Inactivarea acestui peptid BNP duce la stoparea acestor procese benefice și la progresia IC [20]. Enzima responsabilă de degradarea BNP este neprilizina (neprilysin), cunoscută și sub numele de metalo-endo-peptidaza membranară (MME), endopeptidaza neutră (NEP), CD10 (clasa de diferențiere sau cluster of differentiation) sau antigenul CALLA (common acute lymphoblastic leukemia antigen). Mai exact este o metaloproteză dependentă de zinc, care inactivează mulți hormoni peptidici precum peptide vasoactive endogene (peptide natriuretice, bradikina, adrenomedulina), glucagonul, enkefalinele, substanța P, endotelina, neurotensina, oxitocina și beta-amiloidul implicat în boala Alzheimer, având multe aplicații clinice. Expresată într-o varietate de țesuturi este însă deosebit de abundentă la nivelul rinichilor (la nivelul marginii în perie a tubilor proximali și a epiteliului glomerular) și a plămânilor [21]. Prin inhibarea neprilizinei mecanismele compensatorii ale BNP se amplifică, având efecte favorabile în combinație cu tratamentul standard actual pentru IC. Inhibarea concurrentă a sintezei de angiotensină, aceasta în sine fiind un substrat pentru neprilizină, determină activarea simultană a sistemului renina-angiotensina, care poate fi blocată de inhibitorii de enzimă de conversie, însă blocarea simultană a enzimei de conversie și a neprilizinei crește riscul de angioedem. Deaceia, metoda preferată de modulare a acestor două sisteme neurohormonale este asocierea inhibitorilor de neprilizină cu antagoniștii receptorilor de angiotensină [22].

Entresto (în studii numit LCZ696) este primul agent dintr-o nouă clasă terapeutică ARNI (Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor – inhibitor simultan de neprilizină și al receptorului de angiotensină) și are un mod unic de acțiune, axat pe reducerea suprasolicității cordului. Este format din două componente: prima este un blocant al receptorilor de angiotensinăvalsartan și a doua este un inhibitor de neprilizină sacubitril. Mecanismul de acțiune al acestuia este elucidat în figura 2.

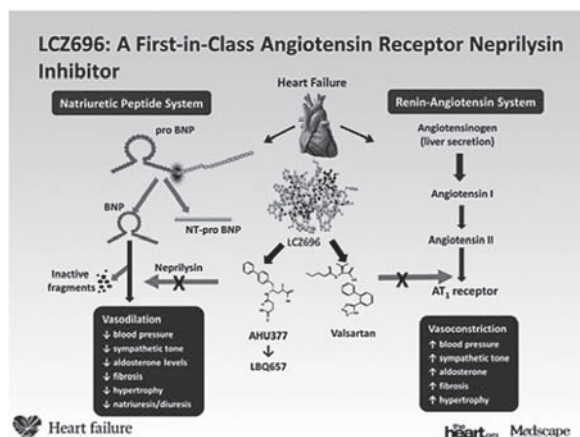


Fig. 2. Mecanismul de acțiune a Entresto

Eficiența lui a fost demonstrată în studiul PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure). Rezultatele au fost prezentate la Congresul European de Cardiologie de la Barcelona, 2014. PARADIGM-HF este un studiu randomizat, în regim dublu-orb, de fază III, care a evaluat profilul de eficacitate și siguranță al Entresto în comparație cu enalapril (IECA amplu studiat) la 8.399 de pacienți cu insuficiență cardiacă clasele II–IV NYHA și fracția de ejeție de cel mult 40%, care au primit fie Entresto 200 mg de două ori/zi sau enalapril 10 mg de două ori/zi, adăugate la tratamentul standard al insuficienței cardiace [23]. Amploarea beneficiului pe care îl prezintă Entresto comparativ cu enalapril la pacienții cu IC-FER a fost înalt semnificativă din punct de vedere statistic și importantă din punct de vedere clinic. În cadrul studiului, beneficiul Entresto a fost observat devreme, a fost susținut și consecvent în toate subgroupurile.

Entresto a redus:

- riscul de deces din cauze cardiovasculare cu 20% ($p = 0,00004$);
- spitalizările datorate insuficienței cardiace cu 21% ($p = 0,00004$);
- riscul de mortalitate de orice cauză cu 16% ($p = 0,0005$).

În general, s-a observat o reducere cu 20% a riscului de decese de cauză cardiovasculară sau spitali-

zare din cauza insuficienței cardiace ($p = 0,0000002$). Totodată, s-a redus progresia clinică și biologică (măsurată prin NT-pro BNP) a IC. Un aspect important de menționat este că efectele adverse (incidența angioedemului, creșterea potasiului seric > 6 mmol/ml, a creatininei $> 2,5$ mg%, tusea și angioedemul) au fost mai mici la brațul tratat cu Entresto [24].

Demonstrând o reducere semnificativă a numărului de decese cardiovasculare și îmbunătățirea, în același timp, a calității vieții, Entresto reprezintă probabil unul dintre cele mai importante progrese în domeniul cardiologiei din ultimul deceniu. Fiind deja aprobat pentru utilizare în SUA și Europa acest medicament poate fi indicat :

1. Ca alternativă IECA/ARAIII la pacienții cu FE $\leq 35\%$ și IC persistentă (BNP > 100 pg/ml), în pofida tratamentului optimal. Doza inițială este 100 mg de 2 ori/zi cu creșterea până la 200 mg x 2 ori/zi peste 2-4 săptămâni în lipsa hipotensiunii. Prima doză se indică peste 36 ore după suspendarea IECA/ARAII.

2. Ca alternativă a IECA (tratament de prima linie). În acest caz doza inițială este 50 mg x 2 ori/zi cu creșterea treptat progresivă până la 200 mg x 2 ori/zi.

În prezent alte clase terapeutice se află în studiere, și anume reprezentate din **Inhibitorii neurohormonali**: antagoniștii receptorilor de vasopresină, sildenafil, antagoniștii receptorilor de endotelină, relaxina.

O serie de date arată că în insuficiența cardiacă avansată se eliberează o cantitate crescută de hormon antidiuretic, ceea ce conduce la scăderea concentrației serice a sodiului. Vasopresina sau hormonul antidiuretic stimulează receptorii V1a din celulele musculaturii netede vasculare, crescând rezistența vasculară sistemică, și receptorii V2, ceea ce induce creșterea retenției de apă cu apariția hiponatremiei. Hiponatremia la bolnavii cu insuficiență cardiacă reprezintă la ora actuală un marker de prognostic rezervat. În consecință, a apărut o nouă clasă medicamentoasă -**antagoniștii receptorilor de arginin-vasopresină**, care blochează legarea vasopresinei de receptorii V2 din nefronul distal.

Tolvaptan face parte din această clasă medicamentoasă, existând dovezi că ameliorează hiponatremia prin effect aquaretic. Bolnavii care au primit Tolvaptan au prezentat o scădere mai accentuată în greutate. Cu toate acestea, nu a existat nici o diferență în mortalitatea de orice cauză sau cea de cauză cardiovasculară. În SUA, Tolvaptan a fost aprobat pentru tratamentul hiponatremiei hipervolemice, iar în Europa pentru tratamentul hiponatremiei din sindromul secreției inadecvate de ADH [25].

Conivaptan, un alt antagonist al receptorilor de vasopresină, poate fi de asemenea util la bolnavii cu

insuficiență cardiacă și hiponatremie simptomatică, însă deocamdată datele clinice sunt limitate.

Sildenafil, cunoscutul inhibitor selectiv al fosfodiesterazei 5, scade rezistența vasculară pulmonară și presiunea sistolică în artera pulmonară, unele studii indicând scăderea numărului de spitalizări pentru insuficiență cardiacă [26].

Antagoniștii receptorilor de endotelină sunt de asemenea de interes, deoarece endotelina serică este crescută la bolnavii cu insuficiență cardiacă, putând avea un rol în progresia disfuncției ventriculului stâng și dezvoltării hipertensiunii pulmonare secundare. Totuși, trei studii mari randomizate (ENABLE, ENCOR și EARTH) nu au arătat niciun beneficiu al blocadei cronice a receptorilor de endotelină la bolnavii cu insuficiență cardiacă.

Serelaxina este o formă recombinantă a hormonului uman relaxina, întâlnit în sarcină. Relaxina are efecte cardiovasculare importante, ca augmentarea debitului cardiac, a fluxului sangvin renal și creșterea complianței arteriale. Serelaxina a fost studiată în trialul RELAX-AHF, care a înrolat pacienți cu insuficiență cardiacă acută internați în spital, care au primit randomizat, pe lângă terapia standard, fie serelaxină i.v. 30 mg/kgc/zi timp de 48 de ore, fie placebo i.v. Tratamentul cu serelaxină a condus la reducerea semnificativă a numărului de decese, dovedindu-se promițătoare la bolnavii cu insuficiență cardiacă acută.

Ranolazina este un agent care inhibă selectiv afluxul ionilor de sodiu spre cardiomiocite, ceea ce interferează cu activitatea canalelor de calciu dependente de sodiu, prin care ionii de calciu pătrund în celule. Ionii de calciu determină contracția miocardului. Prin reducerea afluxului de calciu spre celule, ranolazina facilitează relaxarea miocardului, aspect important mai ales la bolnavii cu insuficiență cardiacă și disfuncție diastolică. Studiul RALI-DHF a determinat eficiența ranolazinei în ameliorarea funcției diastolice la pacienți cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție păstrată. Ranolazina a scăzut semnificativ presiunea telediastolică din ventriculul stâng, ca și presiunea blocată în capilarele pulmonare, fără reducerea presiunii telesistolice din ventriculul stâng sau a rezistenței sistemice ori pulmonare [27].

Activatorii miozinei cardiace fac parte dintr-o clasă nouă de agenți terapeutici farmacologici și cresc durata și capacitatea de contracție a cardiomiocitelor, ameliorând și utilizarea energiei de către miocite, fără efect asupra calciului intracelular sau AMP ciclic. Un astfel de agent este **Omecaptiv mercabil**. Pacienții cu IC care au administrat acest preparat au prezentat creșterea timpului de ejeție sistolică, a fracției de scurtare și a fracției de ejeție, comparativ cu placebo, fără efecte secundare semnificative, sugerând

faptul că omecamtiv mercabil poate fi un agent terapeutic util la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție scăzută, dar rămâne să fie confirmat de studii mai importante.

Concluzie

Tratamentul medicamentos al insuficienței cardiace a înregistrat progrese semnificative în ultimii ani. Cu toate acestea, este nevoie de studii mari randomizate pentru a demonstra eficacitatea și inofensivitatea noilor grupe de preparate în tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă cronică în vederea implementării acestora în practica medicală.

Bibliografie

- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*. Eur J Heart Fail 2008; 10:933-989.
- Shah AM, Mann DL. *In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science*. Lancet 2011; 378:704-712.
- Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. *Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people*. Circulation 2009; 119:515-523.
- Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. *Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction*. Eur J Heart Fail 2011; 13:18-28.
- CONSENSUS Trial Study Group. *Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)*. The N Engl J Med 1987; 316:1429-1435.
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. *How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J 2007; 28:2539-2550.
- Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. *Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people*. Circulation 2009; 119:515-523.
- McMurray JJ. *Clinical practice. Systolic heart failure*. N Engl J Med 2010; 362:228-238.
- Ketchum ES, Levy WC. *Establishing prognosis in heart failure: a multimarker approach*. Prog Cardiovasc Dis 2011; 54:86-96.
- Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. *National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008*. JAMA 2011; 306:1669-1678.
- McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhorn E, Erhardt L, Hobbs FD, Krum H, Maggioni A, McKelvie RS, Pina IL, Soler-Soler J, Swedberg K. *Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice*. Eur J Heart Fail 2005; 7:710-721.
- The SOLVD Investigators. *Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions*. N Engl J Med 1992; 327:685-691.
- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial*. Lancet 2003; 362:767-771.
- Cohn JN, Tognoni G. *A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure*. N Engl J Med 2001; 345:1667-1675.
- Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL. *Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study*. Circulation 2002; 106:2194-2199.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. N Engl J Med 1999; 341:709-717.
- Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. *Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study*. Lancet 2010; 376:875-885.
- The Digitalis Investigation Group. *The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure*. N Engl J Med 1997; 336:525-533.
- Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN. *Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure*. N Engl J Med 2004; 351:2049-2057.
- Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB. *Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank*. J Am Coll Cardiol 2007; 50:40-47.

21. Langenickel TH et al. *Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure*. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies. 2012, Vol 9. No.4.
22. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. *Angiotensin receptor neprilysin inhibition compares with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure*. Circulation, 2015; 131:54-62.
23. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. *Angiotensin receptor neprilysin inhibition compares with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF)*. Eur J Heart Fail 2013;15,1062–1073.
24. Solomon SD et al. *The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial*. Lancet. 2012;380:1387–95.
25. Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C. *Short-term clinical effects of olvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials*. JAMA 2007;297: 1332 - 1343.
26. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, Strickland W, Neelagaru S, Raval N, Krueger S, Weiner S, Shavelle D, Jeffries B, Yadav JS. *Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial*. Lancet 2011;377:658-666.
27. Jaarsma T, Beattie JM, Ryder M, Rutten FH, McDonagh T, Mohacsi P, Murray SA, Grodzicki T, Bergh I, Metra M, Ekman I, Angermann C, Leventhal M, Pitsis A, Anker SD, Gavazzi A, Ponikowski P, Dickstein K, Delacretaz E, Blue L, Strasser F, McMurray J. *Palliative care in heart failure: a position statement from the palliative care workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*. Eur J Heart Fail 2009;11:433-443.