# Farmacologia clinică a preparatelor utilizate în insuficienţa cardaiacă

Bacinschi Nicolae
dr.hab.şt.med., profesor universitar

# INSUFICIENTA CARDIACA (IC)

= sindromul care apare când capacitatea inimii de a pompa sânge este scăzută sub valoarea necesară pentru a menţine circulaţia adecvată

2 subtipuri:

- Sistolică (FE<40%): Digoxina se administrează doar în IC sistolică
- Diastolică: nu se administrează Digoxina

# Scopul tratamentului ICC

- Înlăturarea simptomelor
- reducerea numărului de spitalizări
- ameliorarea calităţii vieţii
- încetinirea progresiei maladiei
- preîntâmpinarea decompensării cardiace
- prelungirea duratei vieţii

# Preparatele utilizate în tratamentul ICC

| DE BAZĂ (medicina bazată pe dovezi) | SUPLIMENTARE (eficacitatea şi inofensivitatea este dovedită, dar necesită unele precizări) | ADJUVANTE (influenţa asupra pronosticului nu este cunoscută, utilizarea este dictată de situaţia clinică) |
|---|---|---|
| IEC<br>Diurericele<br>Glicozidele cardiace<br>Beta-adrenoblo-cantele<br>Antagoniştii aldosteronului<br>Blocantele receptorilor angiotensinici | Statinele<br>Anticoagulantele indirecte în fibrilaţia atrială | Vasodilatatoarele periferice<br>BCC<br>Antiaritmicele<br>Acidul acetilsalicilic<br>Cardiotonicele neglicozidice<br>Citoprotectoare |
| A | B | C |

# Medicamentele inotrop - pozitive

- Inhibitoarele Na+ K+-ATP azei membranare – glicozidele cardiace (strofantină, corglicon, digoxină, digitoxină).
- Cardiostimulatoarele:

  dopamino- şi beta – adrenomimeticele: dopamină, dobutamină, izoprenalină, dopexamină, epinefrină.
- Inhibitoarele fosfodiesterazei:

- bipiridinele: amrinona, milrinona, enoximona
- metilxantinele: aminofilină, teofilină.

- Preparatele ce cresc sensibilitatea la calciu a proteinelor contractile - levosimendan.

# Vasodilatatoarele

**după apartenenţa de grupă**

- Vasodilatatoarele musculotrope: nitroglicerină, hidralzină, minoxidil, nitroprusiat de sodiu, izosorbid di- şi mononitrat.
- Blocantele $\alpha$-adrenergice : fentolamină, prazosină, terazosină, doxazosină.
- Blocantele canalelor calciului: nifedipină, amlodipină, nicardipină, verapamil, diltiazem.
- Inhibitorii enzimei de conversie (IEC): saralazină , captopril, enalapril, lizinopril, fozinopril, trandalapril etc.
- Antagoniştii Ag.II receptorilor: losartan, irbesartan, valsartan, etc.
- Diverse grupe: bendazol, papaverină, magneziu sulfat etc.

# Preparatele utilizate în tratamentul ICC

**III. Diureticele**

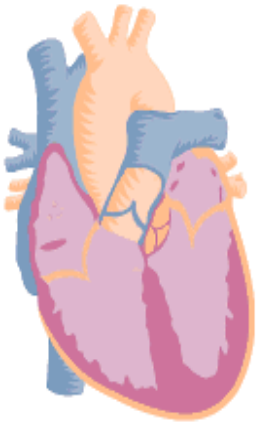
- furosemid
- acid etacrinic
- hidroclorotiazidă
- spironolactonă
- triamteren
- indapamid
- xipamid etc

**IV. Preparatele din diverse grupe:**

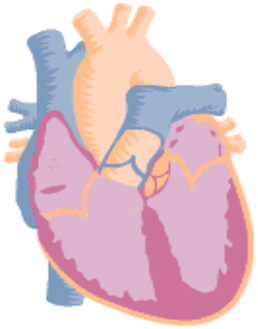
- - beta-adrenoblocantele: atenolol, metoprolol, talinolol, bisoprolol, nebivolol, carvedilol, propranolol etc.

# Glicozidele cardiace

- **A. După polaritate şi solubilitate:**
- Lipofilitate mare (nepolare): digitoxină, acetildigitoxină
- Lipofilitate medie (slab polarizate): digoxină (lanicor), lanatozida C (izolanida), deslanozidă (desacerillanatozid), beta-metildigoxină (lanitop)
- Hidrosolubile (polarizate): strofantina K, ouabaină (strofantina G), corglicon



# Glicozidele cardiace după durata de acţiune



**I. durata lungă şi cu proprietăţi înalte de cumulare: Digitoxină, Acetildigitoxină**

- Efectul terapeutic se instalează lent;
- Perioada de latenţă mare – peste 8-12 ore;
- Durata de acţiune – 2-3 zile;
- Efectul se menţine după suspendare – 14-21 zile;

**II. durata medie şi capacitatea medie de cumulare: Digoxină, β-metildigoxină**

- efectul se instalează peste 15-30 minute i/v şi 4-6 ore la administrare orală.
- Durata de acţiune – 10-12 ore;
- Efectul se menţine după suspendare – 2-6 zile.

**III. scurtă durată şi capacitatea mică de cumulare: Strofantina K, Corglicon**

- Perioada de latenţă scurtă;
- Efectul se dezvoltă rapid – 7-10 min (i/v)
- Durata de acţiune – 4-6 ore;
- Efectul se menţine după suspendare definitivă a acţiunii – 2-3 zile

# GLICOZIDELE CARDIACE
# EFECTE CARDIACE

- Inotrop +
- Tonotrop +
- Cronotrop –
- Dromotrop –
- Batmotrop +

# EFECTE CARDIACE

## Inotrop +

- se manifestă la nivelul întregului miocard contractil, fiind evident îndeosebi pentru ventriculul stâng;
- ↑ forţa şi viteza de contracţie;
- ↓durata contracţiei izovolumetrice şi a ejecţiei ventriculare;
- ↑ timpul de umplere diastolică;
- inima se goleşte mai bine→ ↑VS şi DC;
- ↓presiunea şi volumul telediastolic. Acestea din urmă, de rând cu ↑tonusului miocardului, →↓diametrilor inimii şi necesităţii în oxigen;
- acţiunea inotrop-pozitivă este proporţională cu doza.

# EFECTE CARDIACE

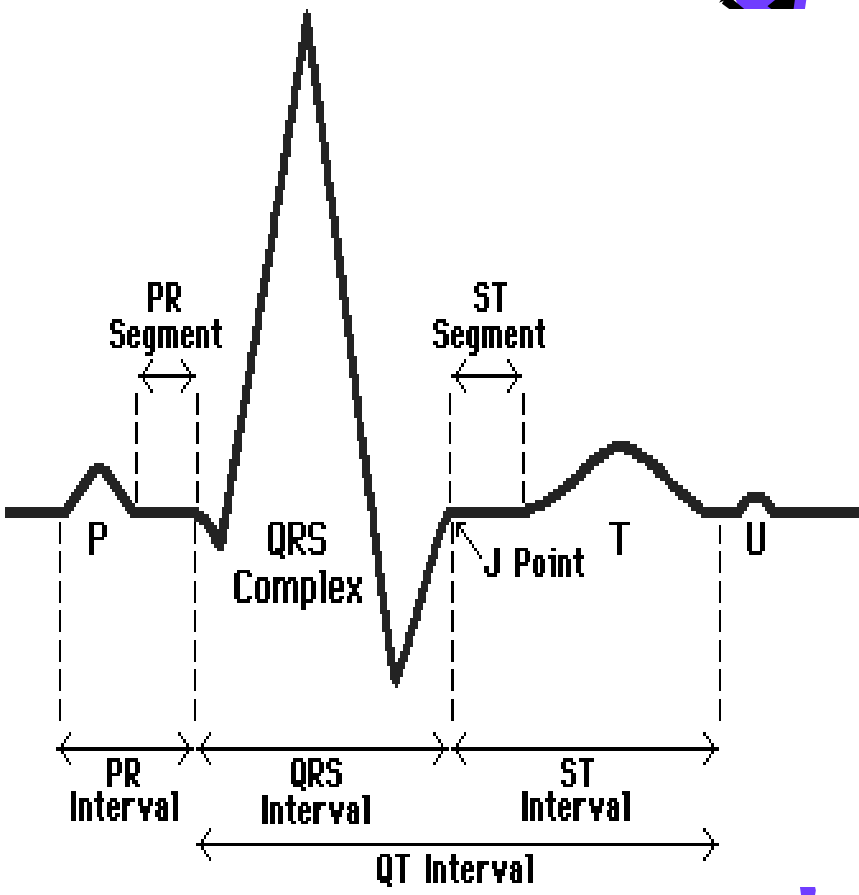
## Inotrop +

### Manifestările clinice:

- sistola devine mai puternică şi mai scurtă;
- Tonurile cardiace devin sonore şi scurte;
- Diastola devine mai lungă;

### Manifestările ECG:

- ↓ durata complexului QRS;
- ↑ amplituda undei R



# EFECTE CARDIACE

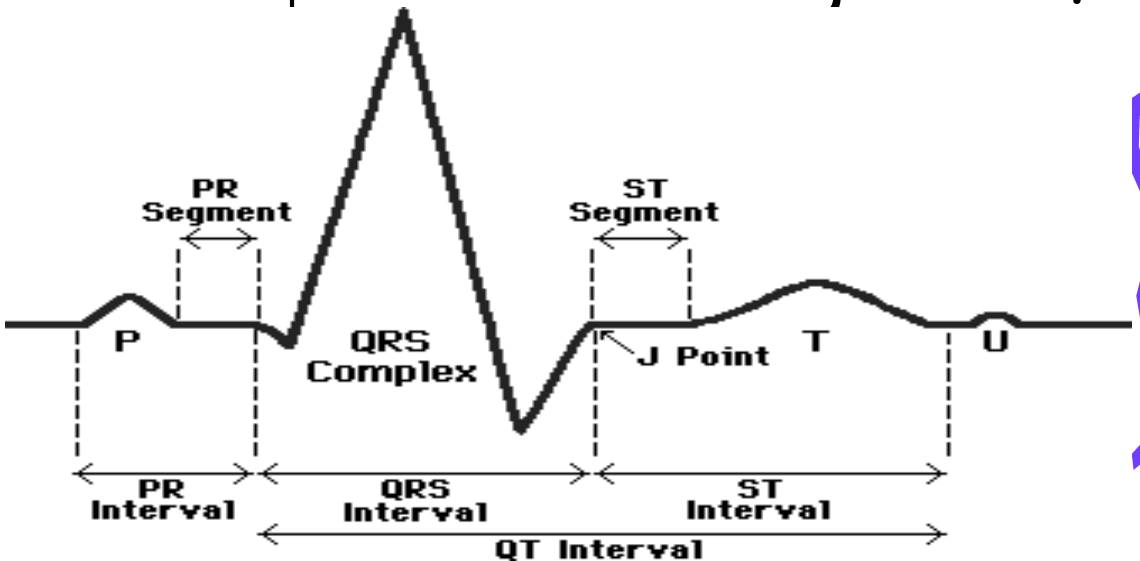
## Tonotrop +

- este mai manifest în dilatarea tonogenă a miocardului;
- se vor micşora dimensiunile cordului (percutor şi radiologic);
- se va ameliora hemodinamica intracardiacă şi fluxul coronarian

# EFECTE CARDIACE

## Cronotrop – = efect bradicardizant

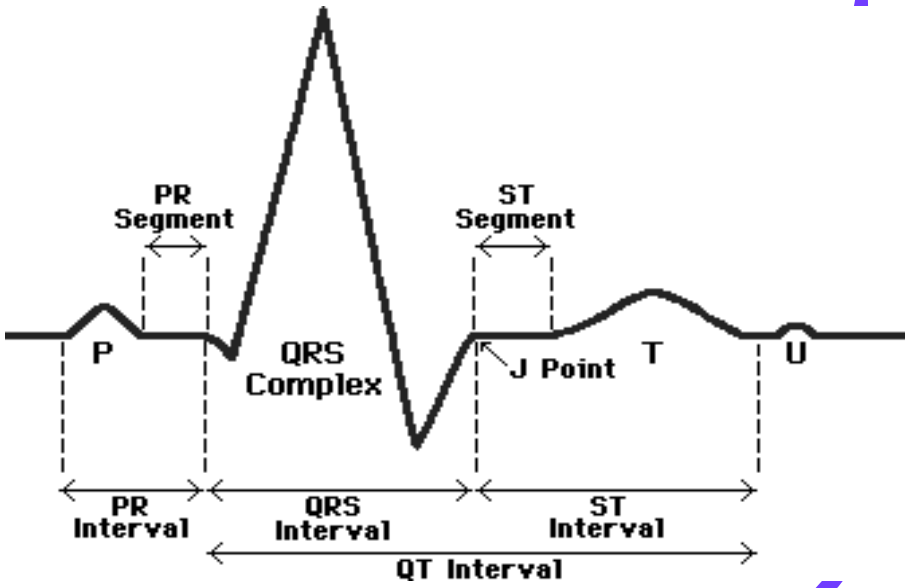
- reflexul cardio-cardiac datoită excitării terminaţiunilor nervilor senzitivi cu ↑tonusului vagusului;
- reflexul de pe mecano- sau baroreceptorii zonei sinoaortale datorită ↑ VS şi presiunii în aortă cu ↑ tonusului vagusului;



# EFECTE CARDIACE

## Cronotrop – = efect bradicardizant

- ↑ durata diastolei;
- ↓ mecanismele simpatice compensatorii ce devin neeficiente în insuficienţa cardiacă;
- ↓ necesitatea în oxigen a cordului.
- Se manifestă pe ECG
- ↑ intervalului R-R;
- ↑ intervalului T-P.



# EFECTE CARDIACE

## Dromotrop –

- Micşorarea conductibilităţii, îndeosebi prin nodul AV:

- încetinirea conducerii şi sporirea funcţiei de frână a nodului AV;
- la acest nivel potenţialul de acţiune se dezvoltă mai lent, are o amplitudine mai mică şi o durată mai mare;
- perioada refractară este prelungită.

- Mecanismul acestui efect se datorează sporirii influenţei vagale şi interesării directe a nodului.

# EFECTE CARDIACE

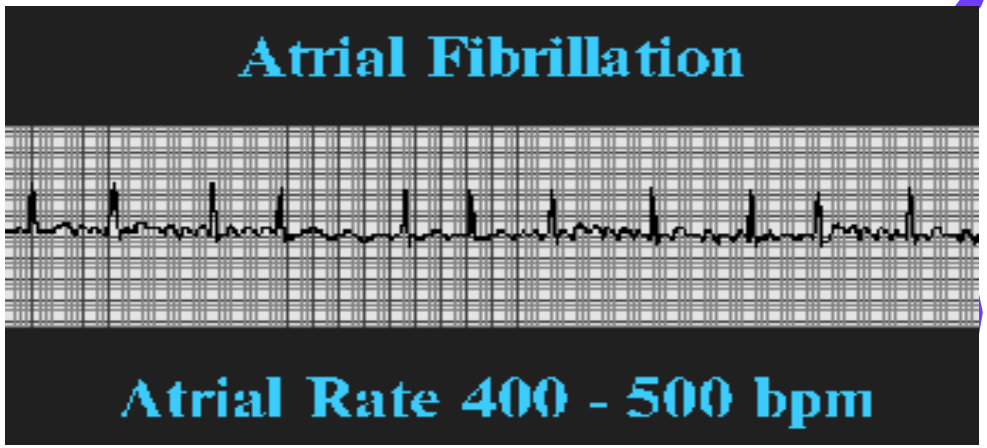
## Dromotrop –

- **Efectul dromotrop - negativ este util în:**

- fluter atrial, fibrilaţie atrială;
- insuficienţă cardiacă însoţită de fibrilaţie atrială;
- tahiaritmii, tahicardii paroxistice supraventriculare.

- **Se va manifesta pe ECG prin:**

- ↑ intervalului P-Q



# EFECTELE GLICOZIDELOR CARDIACE ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ

| **Hemodinamica sistemică** | **ICC** | **GC** |
|---|---|---|
| • Presiunea venoasă | mărită | se normalizează |
| • Presiunea arterială | majorată uneori micşorată | se normalizează |
| • Volumul sângelui circulant | mărit | se normalizează |
| • Rezistenţa vasculară periferică | mărită | se normalizează |
| **Organe şi sisteme** | | |
| • Presiunea în artera pulmonară | mărită (adem pulmonar) | se normalizează |
| • Creierul simptome de hipoxie, encefalopatie | reducerea fluxului cerebral | se normalizează |
| • Ficatul | mărit (dolor, moale la palpare – staza venoasă) | se normalizează |
| • Intestinul | pertubarea funcţiilor | se normalizează |
| • Rinichii | diminuarea fluxului renal şi filtraţiei cu oligurie sau anurie | se normalizează |
| • Lichidul extracelular în ţesuturi | mărit (stază cu apariţia edemelor) | micşorarea edemelor |

# Indicaţiile GC

în insuficienţa cardiacă cu disfuncţie sistolică:

- **Insuficienţa cardiacă congestivă cronică cu fibrilaţie atrială** (sunt importante efectele inotrop pozitiv, cronotrop negativ şi dromotrop negativ);
- **Insuficienţa cardiacă cronică congestivă cu ritm sinusal, gradul III şi IV** (cu un efect mai slab în gradul. II);
- **Fibrilaţia atrială şi fluterul atrial** (este important efectul dromotrip negativ);
- **Tahicardia paroxistică atrială sau joncţională** ce nu răspunde la sedative şi alte manevre de stimulare vagală;
- **Insuficienţa cardiacă acută cu ritm sinusal** (eficacitatea nu a fost riguros dovedită).
- **Insuficienţa cardiacă la persoanele cu boala coronariană** (se indică practic numai în cazurile de infarct acut de miocard cu fibrilaţie atrială sau tahiaritmie supra-ventriculară, ca şi în cazurile de insuficienţă cardiacă severă cu ventriculul stâng mult dilatat).

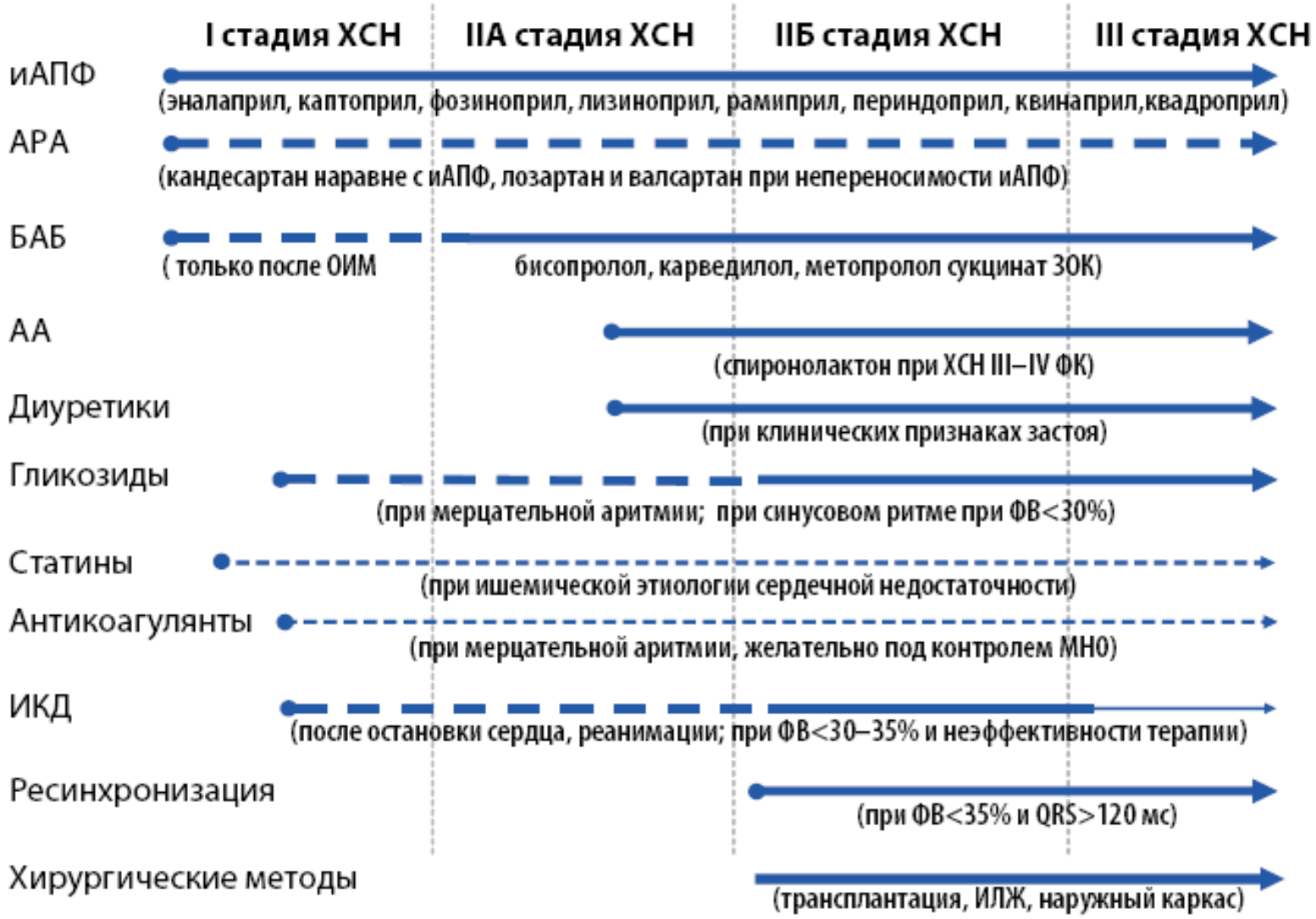
# Contraindicaţiile şi precauţiile pentru utilizarea GC.

## GC sunt contraindicate în:

- bradicardie, bloc AV parţial sau complet;
- pericardită constrictivă sau difuză;
- miocardită acută; cardiopatie hipertrofică;
- tahicardie ventriculară; amiloidoza cordului (boala beri-beri).

## GC trebuie utilizate cu precauţie în:

- insuficienţa cardiacă asociată cu tromboza coronariană;
- insuficienţa cardiacă asociată cu angina pectorală sau insuficienţa cardiopulmonară;
- hipokaliemie sau hipercalciemie, hipomagneziemie;
- insuficienţa hepatică; insuficienţa renală;
- la nou-născuţi şi prematuri;
- la copii;
- la vârstnici;
- stenoza mitrală izolată; insuficienţa valvulelor aortale.


I стадия ХСН
IIА стадия ХСН
IIБ стадия ХСН
III стадия ХСН
иАПФ
(эналаприл, каптоприл, фозиноприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, квинаприл,квадроприл)
АРА
(кандесартан наравне с иАПФ, лозартан и валсартан при непереносимости иАПФ)
БАБ
( только после ОИМ
бисопролол, карведилол, метопролол сукцинат ЗОК)
АА
(спиронолактон при ХСН III–IV ФК)
Диуретики
(при клинических признаках застоя)
Гликозиды
(при мерцательной аритмии; при синусовом ритме при ФВ<30%)
Статины
(при ишемической этиологии сердечной недостаточности)
Антикоагулянты
(при мерцательной аритмии, желательно под контролем МНО)
ИКД
(после остановки сердца, реанимации; при ФВ<30–35% и неэффективности терапии)
Ресинхронизация
(при ФВ<35% и QRS>120 мс)
Хирургические методы
(трансплантация, ИЛЖ, наружный каркас)

# FACTORI CE POT MODIFICA FARMACOCINETICA DIGITALICELOR

- Vârsta bolnavului
- Insuficienţa renală – DIGOXINA
- Insuficienta hepatică – DIGITOXINA
- Hipokaliemia – ↑ toxicit. dig. - KCl – oral, i.v.
- Hipomagnezemia – tulb. de ritm
- Hipertiroidia – rezistenta la trat. digitalic
- Hipotiroidia - ↓ toleranta la digitalice
- Alcaloza – efect proaritmogen

# Criteriile de eficacitate şi inofensivitate a GC - simptomele clinice

- reducerea FCC şi/sau pulsului până la 60-70 pe minut, în timp ce bradicardia excesivă sau blocurile AV sunt sinptome de supradozare;
- înlăturarea aritmiilor şi deficitului de puls se consideră efecte benefice;
- diminuarea până la dispariţie a dispneei (tahipneea) sau ortopnoei (accese de dispnee nocturnă);
- creşterea diurezei ce contribuie la micşorarea edemelor şi masei corporale, care nu trebuie să regreseze mai mult decât 0,5-1 kg/zi;
- la examinarea obiectivă se constată reducerea treptată a cianozei tegumentelor şi pulsaţiior venelor jugulare;
- prin percusia cordului se va constata diminuarea dimensiunilor matităţii relative a cordului;
- la examinarea pe organe şi sisteme vom releva:

a) dispariţia ralurilor în pulmoni;

b) diminuarea durerilor sub rebordul costal drept şi micşorarea dimensiunilor ficatului de stază la palpare (dureros, cu conturi netede) şi percusie;

c) anihilarea simptomelor encefalopatiei şi hipoxiei cerebrale etc.

# Criteriile de eficacitate şi inofensivitate a GC – date paraclinice

## A. controlul electrocardiografic.

- monitorizarea intervalului PQ (majorarea nu mai mult de 0,2 sec) ce ne denotă despre conductibilitatea AV;
- evoluţia undei T ne estimează despre intensitatea fluxului coronarian;
- amplituda undei R şi durata complexului QRS ne relatează despre manifestarea efectului inotrop - pozitiv (acţiunea sistolică).

## B. Ecocardiografia

- metodă neinvazivă ce ne poate ajuta la diferenţierea disfuncţiei sistolice sau diastolice;
- se poate determina gradul de dilatare a ventriculului stâng, fracţia de ejecţie, volumul telediastolic în ventricule, capacitatea contractilă a miocardului;
- ne poate informa despre anevrisma ventriculului stâng, prezenţa trombusului în cavităţile ventriculelor şi exudatului pericardial, precum şi forma viciului congenital.

## C. Doplerecografia

- ne va permite de a determina gravitatea afectării aparatului valvular.

## D. Radiografia

- ne va reflecta simptomele de stază în circuitul mic şi gradul cardiomegaliei.

# Criteriile de eficacitate şi inofensivitate a GC – date de laborator

- **concentraţia GC în sânge (cele terapeutice sunt: pentru digoxină – 1,5-2,5 ng/ml, digitoxină – 20-30 ng/ml şi strofantină – 3-5 ng/ml)**
- **determinarea concentraţiei Na şi K în eritrocite şi coeficientului Na/K. Creşterea ultimului coeficient cu 30-40% după prescrierea GC ne relevă despre atingerea concentraţiilor terapeutice la bolnavul dat.**

# ADMINISTRAREA DIGITALICELOR

Digoxina – intern în doze de întreţinere:

0,125-0,75 mg/zi (1/2–1 cp/zi) dacă valoare creatininemiei e normală

0,0625-0,25 mg/zi (1/4 – ½ cp/zi) la varstnici

Conc. stabilă (Css) se obţine peste 4 perioade de înjumătăţire:

Css= Dîn x 4T0,5

Digoxină – Css= Dîn x 4x1,5 zile = 6 zile;

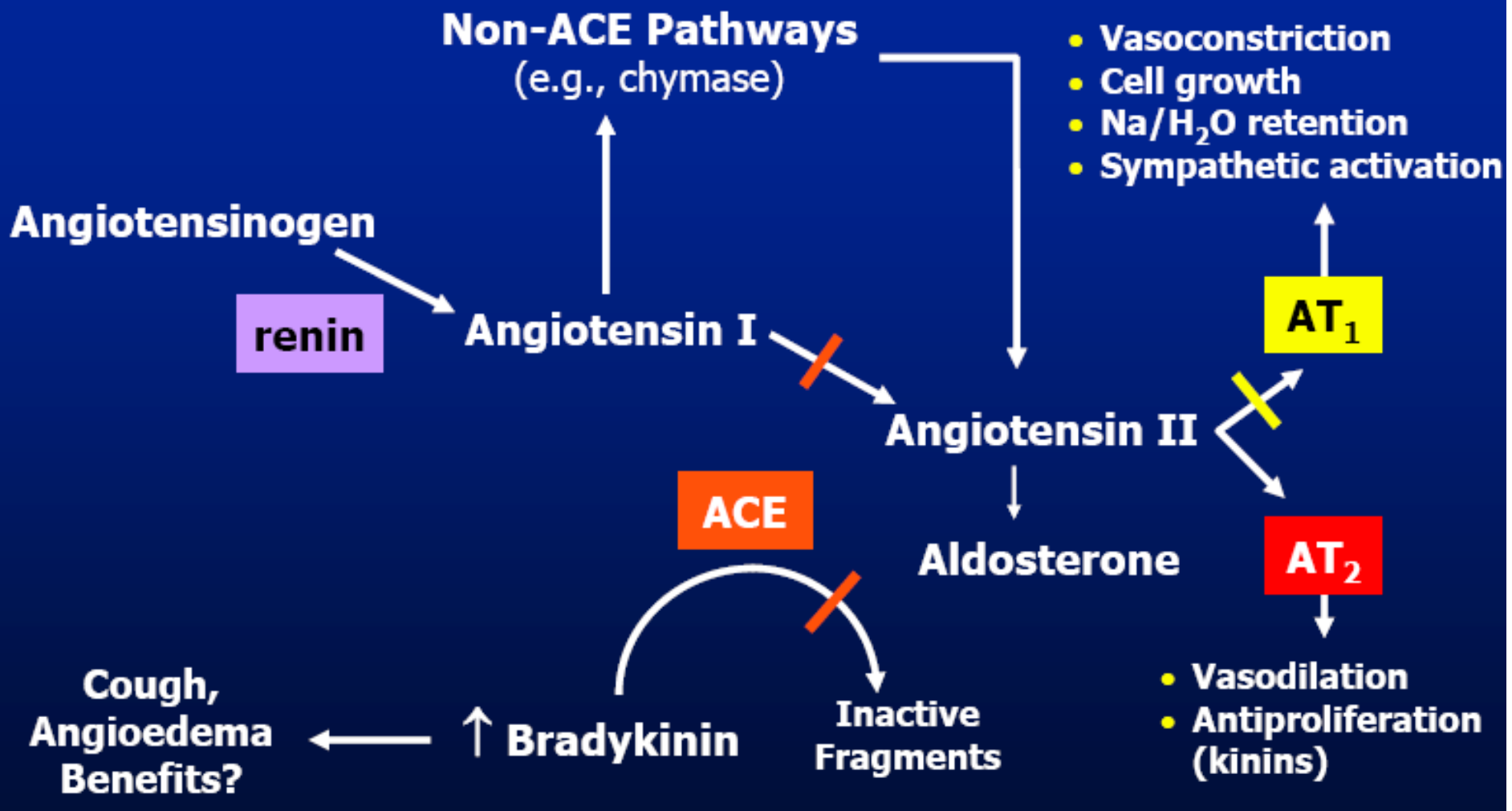
Strofantină Css = Dîn x 4x22 ore= 88 ore;

Digitoxina Css = Dîn x 4x8 zile = 32 zile

# Inhibitorii enzimei de conversie în insuficienţa cardiacă

- **IEC prin blocarea formării AgII înlătură:**
- **vasoconstricţie marcată prin stimularea receptorilor angiotensinici;**
- **retenţie hidrosalină prin creşterea secreţiei aldosteronului şi influenţa asupra hemodinamicii intrarenale;**
- **stimularea eliberării catecolaminelor cu riscul de aritmii, cu hiperplazia vaselor şi hipertrofia şi intensificarea apoptozei cardiomiocitelor;**
- **prin inhibarea enzimei de conversie se reduce inactivarea bradikininei, care contribuie la formarea NO, GMPc şi prostaglandinelor vasodilatatoare ce realizează vasodilataţie şi preîntâmpină proliferarea cardiomiocitelor şi celulelor musculaturii netede ale vaselor, care în cele din urmă vor influenţa hemodinamica şi remodelarea ventricolelor.**

# Renin-Angiotensin Aldosterone System




*McMurray et al Circ 2004*

# Farmacodinamia IEC

## Efectul hipotensiv

- **I arteriodilataţie** **II.venodilataţie** **III. ↓ inactivării BD,PG.** IV. ↓ **secreţiei aldosteronului**

↓ ↓ ↓ ↓

- **↓ postsarcinii** **↓ presarcinii** **creşterea BD,PG** **↓ retenţiei Na şi H2O**

↓ ↓ ↓ ↓

**↓ lucrului VS** **↓ lucrului VD şi PACM** **creşte NO sau PG** **↓ VSC**

↓ ↓

- **ameliorarea hemodinamicii intracardiace** ↓

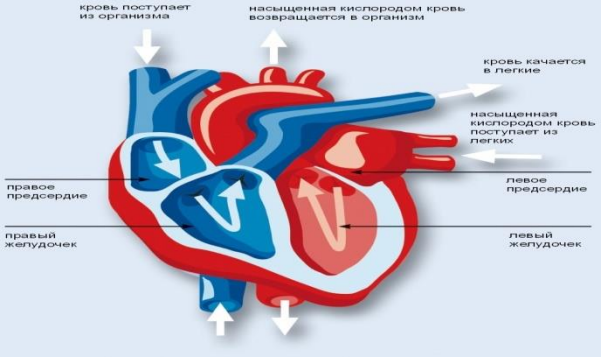
↓ ↓

**Vasodilataţie** **Vasodilataţie**

↓

- **Micşorarea presiunii arterile**

# Farmacodinamia IEC




## Efectul cardioprotector este cauzat:

- ↓ **acţiunea trofică a AgII asupra miocardului;**
- ↓ **modularea activităţii simpatice asupra miocardului (↓eliberării CA);**
- **Creşterea bradikininei şi PG (acţiune antiischemică prin dilatarea capilarelor şi majorarea aportului de oxigen) ameliorează microcirculaţia, restabileşte metabolismul şi funcţia de pompă a miocardului;**

## Efectul cadioprotector se manifestă prin:

- **Regresia hipertrofiei VS;**
- **Preîntâmpină remodelarea miocardului;**
- **Preîntâmpină afectarea ischemică şi de reperfuzie a miocardului**

# Inhibitorii enzimei de conversie în insuficienţa cardiacă

**Eficacitatea IEC în IC se explică prin două acţiuni:**

- a) primară-rapidă (precoce) prin blocada acţiunii neurohormonilor circulanţi;
- b) secundară-tardivă datorită inhibării efectelor locale ale neurohormonilor.

**Acţiunea primară:**

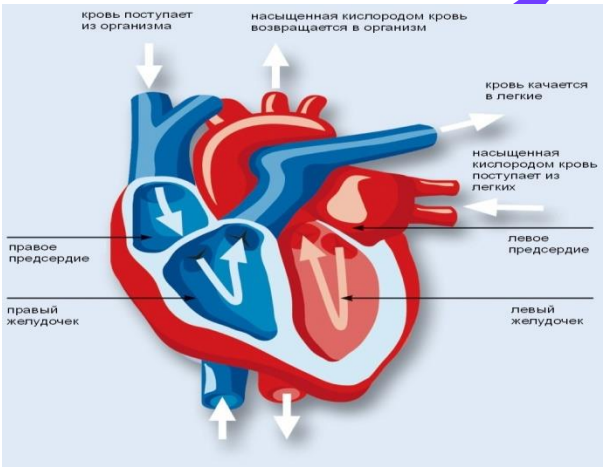
- se constată deja la primele doze;
- se manifestă în primele 2 săptămâni
- se reduce la vasodilatarea sistemică, creşterea diurezei, efect inotrop negativ şi antiaritmic slabe.
- Pacienţii constată:

- micşorarea rapidă a dispneei şi simptomelor de stază, dar care pot fi însoţite de o diminuarea excesivă a PA.
- ameliorarea stării pacientului,

**Acţiunea secundară:**

- se datorează inhibării acţiunii sistemului RAA la nivelul organelor-ţintă cu diminuarea afectării lor şi preîntâmpinarea dezvoltării modificărilor ireversibile.
- aceasta determină eficacitatea lor cea mai esenţială:

- reducerea progresiei IC,
- ameliorarea calităţii vieţii
- reducerea letalităţii.



# TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL ICC

## REGIMUL DE DOZARE AL IECA

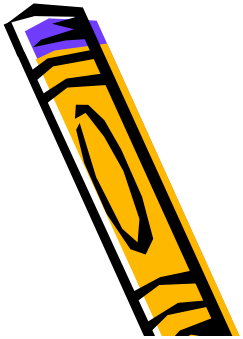
| Preparateul | Doza iniţială | Doza terapeutică | Doza maximă | Doza standard (în hipotensiune) |
|---|---|---|---|---|
| Enalapril | 2,5X2 | 10X2 | 20X2 | 1,25X |
| Captopril | 6,25 X3 (2) | 25X3 (2) | 50X3 (2) | 3,125X3 (2) |
| Fosinopril | 5X1(2) | 10X1(2) | 20X1(2) | 2,5x1 (2) |
| Perindopril | 2x1 | 4X1 | 8X1 | 1X1 |
| Lisinopril | 2,5X1 | 10X1 | 20X1 | 1,25X1 |
| Ramipril | 2,5X2 | 5X2 | 50X2 | 1,25X2 |
| Cvinalapril | 5X1(2) | 10-20X1(2) | 40X1(2) | 2,5x1 (2) |
| Spiralapril | 3x1 | 3x1 | 6x1 | 1,5x1 |

## CONCLUZIE

- E necesar de reţinut că nici hipotensiunea, nici simptomele iniţiale ale insuficienţei renale nu sunt contraindicaţii pentru IECA dar necesită un control mai riguros, îndeosebi în primele zile. IECA nu pot fi utilizaţi doar la

5-7% bolnavi cu ICC care nu suportă aceste medicamente

# Farmacodinamia BRA



**Angiotensina II**

**$AT_1$**

**Sensibil la blocare cu sartani**

Vasoconstritie
Eliberare aldosteron
Stres oxidativ
Eliberare AVP
Activare SNS central & periferic
Inhibitie secretie renina
Reabsorbtie renala $Na^+$ si $H_2O$
Crestere si proliferare celulara

**$AT_2$**

**Activat secundar prin terapie cu sartani**

Vasodilatie
Antiproliferare
Apoptoza
Antidiureza/antinatriureza
Productie bradikinina
Eliberare NO

# Efecte pleiotrope ale BRA

- scad remodelarea  venticulară, reduc hipertrofia V. stg., diminua disfuncţia sistolică şi diastolică a V. stg., în ICC, HTA, post IMA
- amelioreaza disfunctia endotelială, incetinesc, previn procesul de ateroscleroza
- scad morbiditatea si mortalitatea cardiovasculara, efect dovedit in mari trialuri
- previn, incetinesc progresia spre IRC in toate nefropatiile glomerulare, nu numai in DZ, acest efect este de clasa, nelegat de potenta antihipertensiva

# Farmacodinamia BRA

1. angiotenzin-II-blocantele înlătură următoarele efecte ale angiotensinei II:
- vasoconstricţia;
- acţiunea cardiostimulatoare;
- hipertrofia cardiomiocitelor şi musculaturii netede a vaseor;
- creşterea secreţiei de vasopresină, ACTH şi prolactină;
- majorarea secreţiei aldosteronului cu retenţia de Na+ şi eliminarea de K+.

2. mai rar pot provoca tahicardie reflectorie şi hipertensiune posturală, caracteristice multor antihipertensive ce măresc tonusul simpatic;
3. vor bloca receptorii, respectiv efectele Ag II, indiferent de căile de sinteză locală a acesteia în ţesuturi şi organe, spre deosebire de IEC care inhibă formarea Ag II numai de către enzima de conversie;
4. angiotenzin-II blocantele mai puţin probabil vor provoca o hiperreninemie în comparaţie cu IEC;
5. preparatele, ca şi IEC, vor produce o regresie a hipertrofiei miocardului şi musculaturii netede vasculare.

# Blocantele receptorilor angiotensinici

- **Pot fi folosite ca alternativa la IEC in caz de intoleranta (IB)**
- **Au efecte similare cu IEC pe morbiditate si mortalitate (IIa, B)**
- **Efecte similare pe mortalitate in IMA cu disfunctie sistolică a VS sau semne de IC (IA)**
- **Pot fi asociate cu IEC la pacienti ce rămân simptomatici pentru reducerea mortalitatii (IIaB)**

# Diureticele în insuficienţa cardiacă

- **reduc volumul lichidului extracelular şi PTDV.**
- **practic nu micşorează debitul cardiac, îndeosebi în IC gravă, însoţită de majorarea PTDVS.**
- **Volumul sistolic şi minut volumul se poate diminua numai în caz de natriureză stabilă şi marcată de reducerea rapidă a VSC.**
- **efectiv înlătură simptomele de stază şi ameliorează toleranţa la efortul fizic,**
- **nu majorează supraveţuirea bolnavilor cu IC (cu excepţia spironolactonei în doze mici).**
- **Monoterapia cu diuretice poate provoca hipovolemie cu activitatea sistemelor neuroumorale şi progresarea IC.**
- **nu trebuie prescrise diureticele la pacienţii cu IC uşoară fără semne de retenţie hidrică.**

# Selectarea diureticelor în IC cronică.

- în stadiile iniţiale (clasa I NYHA) diureticele nu se recomandă;
- în stadiile II uneori III (sau IIA) – tiazidele (cu condiţia păstrării funcţiei rinichilor);
- în stadiile III-IV – diureticele de ansă sau combinaţii: diureticele de ansă + inhibitorii carboanhidrazei, diureticele de ansă + tiazidele sau diureticele de ansă + economisitoarele de K+.

# Selectarea diureticelor în IC cronică:

În IC diureticele pot fi prescrise în două faze: faza activă şi de întreţinere.

**În faza activă:**

- **se urmăreşte scopul eliminării lichidului acumulat suplimentar în organism (edemelor);**
- **se creşte diureza (cu 0,8-1 l urină în 24 ore mai mult decât lichidul folosit);**
- **se diminuie masa corporală (cu 0,5-1,5 kg/zi);**
- **dozele diureticelor în acest caz sunt dependente de starea clinică şi pot fi diferite, dar suficiente pentru obţinerea scopului scontat;**
- **se începe cu doze mici de diuretice (hidroclortiazida – până la 50 mg, furosemid – 20-40 mg, acid etacrinic – 50 mg, bumetanid – 1 mg) care se pot creşte la necesitate;**
- **e raţional de utilizat diureticele de fundal de IEC cu potenţierea efectelor şi reducerea reacţiilor adverse.**

**Faza de menţinere:**

- **se continuă după atingerea deshidratării optimale;**
- **volumul de lichid utilizat nu trebuie să depăşească volumul urinei (optimal să se elimine cu 200 ml mai mult);**
- **masa corporală să rămână stabilă;**
- **principalul în această fază este de a utiliza zilnic dozele selectate de diuretic pentru a menţine diureza şi masa corporală (se recomandă 12,5-25 mg hidroclortiazidă zilnic decât doze mai mari odată la 3-5 zile etc.).**

# Diureticele economisitoare de potasiu

- antagoniştii competitivi ai aldosteronului

– spironolactona, eplerenona, canrenona.

- blochează receptorii aldosteronici din tubii renali, suprarenale, cord şi artere;
- blochează activitatea aldosteronsintetazei cu micşorarea sintezei aldosteronului, precum şi a 5-alfa-reductazei cu reducerea formării izomerului alfa-aldosteron, ce posedă o activitate mai mare ca izomerul beta-aldosteron;
- sunt slabe ca diuretice şi se folosesc preponderent pentru potenţierea efectului altor diuretice şi reducerea pierderilor de kaliu şi magneziu;
- eplerenona este mai selectivă ca spironolactona cu posibilităţi mai mici de ginecomastie;
- spironolactona în doze mici contribuie la creşterea supraveţuirii bolnavilor cu IC, probabil, cauzată nu de efectul diuretic;

# Antagoniştii concurenţi ai aldosteronului sunt recomandaţi în IC cronică

- **clasa funcţională III-IV NYHA (la ineficacitatea combinaţiei triple IEC+diuretice de ansă+glicozide cardiace).**
- **Asocierea spironolactonei cu IEC a contribuit, spre deosebire de IEC separat, la micşorarea riscului morţii subide, reducerea frecvenţei spitalizărilor şi ameliorarea gradului IC.**
- **Dozele recomandate ale spironolactonei constituie 12,5-25 mg/zi.**
- **La doze mai mari creşte riscul hiperkaliemiei, îndeosebi la socierea cu IEC. Pe parcursul tratamentului a necesar un control riguros al electroliţilor în sânge.**
- **Epelrenona este mai selectivă ca spironolactona cu posibilităţi mai mici de ginecomastie.**

# DIURETICELE ÎN ICC

| | | Indicaţiile | Doza iniţială | Doza maximă | Durata acţiunii |
|---|---|---|---|---|---|
| Tiazidele | Hidroclortiazida | II–III CF (FG>30ml/min) | 25 mg 1–2 ori | 200 mg/zi | 6–12 |
| | indapamida -CP | II CF (FG>30ml/min) | 1,5 mg/zi | 4,5 mg /zi | 36 час |
| | Хлорталидон I | II CF (FG>30ml/min) | 12,5 mg/zi | 100 mg/zi | 24–72 часа |
| De ansă | Furosemid | II-IV CF FG>5 ml/min | 20mg /1-2 ori | 600 mg/zi | 6-8 час |
| | Bumetanid | II-IV CF FG>5 ml/min | 0,5 mg / 1-2 ori | 10 mg/zi | 4-6 час |
| | Acid etacrinic | II-IV CF FG>5 ml/min | 25 mg /1-2 ori | 200 mg/zi | 6-8 час |
| | Torasemid | II-IV CF FG>5 ml/min | 10 mg/zi | 200 mg/zi | 12-16 час |
| Inhibitorii carboanhidrazei | Acetazolamida | Insuficienţa cardiopulmonară, apnoe din somn, Rezistenţa la diureticele de ansă (alcaloză) | 250 mg/zi 3-4 zile cu întrerupere de 10-14 zile* | 750 mg/zi | 12 час |
| Economisitoare de potasiu | Cspironolactona* | Decompensarea ICC | 50 mg / 2 ori | 300 mg/zi | До 72 час |
| | Triamteren*** | hipokaliemia | 50 mg/ 2ori | 200 mg/zi | 8-10 час |

# BETA-ADRENOBLOCANTELE ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ.

**A. Prin blocarea beta-1-adrenoreceptorilor:**

- **reduc disfuncţia şi moartea cardiomiocitelor prin necroză şi apoptoză;**
- **micşorează expresia lor exagerată şi dezvoltarea cardiomiopatiei dilatante;**
- **↓ numărul cardiomiocitelor în hibernare;**
- **Reducerea FCC (cu 15% este dovada eficacităţii);**
- **pot preîntâmpina remodelarea ventriculelor prin influenţa asupra expresiei genelor şi renovării matricii extracelulare;**
- **pot ameliora toleranţa energetică;**
- **inhibă peroxidarea lipidelor.**

**B. Prin capacitatea de a dilata direct sau indirect vasele:**

- **acţiune alfa-adrenoblocantă (carvedilol, celiprolol);**
- **acţiune miotropă;**
- **formarea de NO (nebivolol).**

**C. Posedă proprietăţi antioxidante.**

# Eficacitatea clinică a beta-adrenoblocantelor

- reduc incidenţa morţii subite prin diminuarea riscului aritmiilor fatale;
- influenţa asupra structurii şi funcţiei ventriculului stâng reflectată prin micşorarea gradului de dilatare şi creşterea fracţiei de ejecţie;
- ↓ necesitatea miocardului în O2, gradul de ischemie, îndeosebi la efort;
- ↑ densitatea şi afinitatea beta-receptorilor diminuată în ICC;
- preîntâmpină remodelarea ventriculelor;
- diminuie simptomele ICC;
- cresc toleranţa la efort fizic;
- ameliorează unii parametri ai funcţiilor ventriculelor şi a aritmiilor ventriculare;
- scad necesitatea în spitalizare şi letalitatea în ICC.

# Beta-adrenoblocantele în insuficienţa cardiacă.

beta-adrenoblocantele particularităţile de utilizare:

1) tratamentul trebuie iniţiat cu doze mici, de regulă, a zecea parte din cea obişnuită;
2) doza se creşte foarte lent (timp de câteva săptămâni) sub un control foarte riguros;
3) prudenţă deosebită la bolnavii cu IC gravă;
4) nu sunt date despre posibilitatea utilizării beta-adrenoblocantelor după decompensarea recentă (se recomandă de a le folosi doar peste câteva zile sau săptămâni după stabilizarea stării).
5) Majorarea dozelor se permite la pacienţii cu hipertensiune arterială şi cardiopatie ischemică, dar în caz de IC ea se poate agrava.

# TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL ICC

**Exemplu de titrare a bisoprololului:**

1,25 mg – 2 săpt.;

apoi 2,5 mg până a 4 săpt.;

3,75 mg până la 6 săpt.,

5 mg până la 8 săpt.,

7,5 mg până la 10 săpt. şi apoi – 10 mg către a 12 săpt de tratament.

În caz de suportabilitate îndoelnică titratrea ce face la 4 săpt cu atingerea dozei optime peste 24 săpt., titrarea mai rapidă la bolnavii cu ICC nu este dorită.

## Dozele beta-AB la bolnavii cu ICC

| | Doza iniţială | Doza terapeutică | Doza maximă |
|---|---|---|---|
| Bisoprolol | 1,25 mg X1 | 10 mgX 1 | 10 mg X1 |
| **Metoprolol succinat** | 12,5 mg X 1 | 100 mg X1 | 200 mg X1 |
| **Carvedilol** | 3,125 mg X 2 | 25 mg X 2 | 25 mg X 2 |
| **Nebivolol **** | 1,25 mg x 1 | 10 mg X 1 | 10 mg X1 |

.

** la vârstnici

# Asocierile optimale în ICC

| Asocierea de preparate | Indicaţiile pentru administrare |
|---|---|
| IECA | ICC CF I, remodelarea VS |
| IECA + beta-AB | ICC CF I (rar II) fără stază |
| IECA + diuetic | ICC CF II cu hiperhidratare iniâială |
| IECA + diuetic + GC | ICC CF II şi mail mult cu fibrilaţie atrială |
| IECA + diuetic + beta-AB | ICC CF II şi mail mult cu ritm sinusal |
| IECA + diuetic + spironolactona | Rar CF III fără tahicardie |
| IECA+ diuetic+GC+spironolactona | ICC CF III şi mail mult cu CTI la beta-AB |
| IECA+diuetic+БАБ+spironolactona | ICC CF III şi mai mult şi CTI la glicozidele cardiace |
| IECA + diuetic + GC + beta-AB | ICC CF III - IV (se poate şi CF II) |
| IECA + diuetic + GC + beta-AB + spironolactona | ICC CF III - IV (se poate şi CF II) + edeme refractare |

# MULŢUMESC PENTRU ATENŢIE