

CZU: 616.12-008.318-085.22

PARTICULARITĂȚILE UTILIZĂRII PREPARATELOR ANTIARITMICE LA PACIENȚII CU COMORBIDITĂȚI CARDIACE

Catcov Carolina¹, Chișlaru Svetlana², Rakovskaia Tatiana¹

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,

²Spitalul Clinic Municipal „Sf. Arhanghel Mihail”, Chișinău, R. Moldova

Autor corespondent: Catcov Carolina; e-mail: catcov.carolina@usmf.md

Rezumat

Aritmiile cardiace constituie o urgență în cardiologie prin consecințele negative asupra pronosticului vieții. Cauzele cele mai frecvente ale aritmiilor sunt comorbiditățile cardio-vasculare. S-a determinat, că cea mai frecvență comorbiditate ce însoțea fibrilația atrială a fost hipertensiunea arterială (95,23%), urmată de insuficiența cardiacă (79,76%), cardiopatia ischemică, hipertrofică, mixtă (77, 38%) și angina pectorală (69,04%). Tratamentul fibrilației atriale la pacienții cu insuficiență cardiacă a răspuns bine la amiodaronă, iar la pacienții cu hipertensiune arterială și aritmie – la beta-adrenoblocante, medicamentele

ce inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Amiodarona poate fi utilizată în siguranță la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic, insuficiență cardiacă congestivă sau cardiomiopatie hipertrofică. Beta-adrenoblocante au dovedit o eficiență mica la pacienții cu fibrilație atrială și insuficiență cardiacă.

Cuvinte-cheie: antiaritmice, comorbidități cardiace, beta-adrenoblocante, amiodarona

Summary

The peculiarities of the use of antiarrhythmic drugs in patients with cardiac comorbidities

Cardiac arrhythmias constitute an emergency in cardiology due to the negative consequences on life prognosis. The most common causes of arrhythmias are cardiovascular comorbidities. It was determined that the most frequent comorbidity accompanying atrial fibrillation was arterial hypertension (95,23%), followed by heart failure (79,76%), ischemic, hypertrophic, mixed heart disease (77,38%) and angina pectoris (69,04%). The treatment of atrial fibrillation in patients with heart failure responded well to amiodarone, and in patients with hypertension and arrhythmia - to beta-adrenoblockers, drugs that inhibit the renin-angiotensin-aldosterone system. Amiodarone can be used safely in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction, congestive heart failure, or hypertrophic cardiomyopathy. Beta-adrenoblockers have shown little effectiveness in patients with atrial fibrillation and heart failure.

Keywords: antiarrhythmics, cardiac comorbidities, beta-adrenoblockers, amiodarone

Резюме

Особенности применения антиаритмических препаратов у больных с сопутствующей сердечной патологией

Аритмии представляют собой неотложную ситуацию в кардиологии в связи с негативными последствиями для прогноза жизни. Наиболее частыми причинами аритмий являются сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Установлено, что наиболее частым сопутствующим заболеванием, сопровождающим мерцательную аритмию, была артериальная гипертензия (95,23%), затем сердечная недостаточность (79,76%), ишемическая, гипертрофическая, смешанная болезнь сердца (77,38%) и стенокардия (69,04%). Лечение мерцательной аритмии у больных с сердечной недостаточностью хорошо отвечало на амиодарон, а у больных с артериальной гипертензией и аритмией - на бета-адреноблокаторы, препараты, угнетающие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Амиодарон можно безопасно применять у пациентов с дисфункцией левого желудочка после инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности или гипертрофической кардиомиопатией. Бета-адреноблокаторы показали небольшую эффективность у пациентов с мерцательной аритмией и сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: антиаритмические препараты, сопутствующие заболевания сердца, бета-адреноблокаторы, амиодарон

Introducere. Bătăile neregulate ale cordului sau așa numitele aritmii (disritmii) reprezintă tulburări în formarea și/sau conducerea impulsului electric prin cord. Această disfuncție afectează milioane de oameni din întreaga lume. Există mai multe tipuri de aritmii cardiace în dependență de frecvența băților inimii, astfel deosebim: bradiaritmie, sau încetinirea frecvenței cardiace; tahiaritmie (fibrilație sau flutter)-bătăi rapide și neregulate ale cordului și contracții premature (extrasistole) [19].

Prevalența fibrilației atriale (FA) este estimată la 0,4% în populația generală și crește în raport cu vârsta, depășind 6 % printre subiecții de peste 80 ani [6]. Începând cu anul 2014, fibrilația atrială afectează aproximativ 2-3% din populația din Europa și America de Nord [18]. Fibrilația atrială și flutterul atrial au cauzat 112.000 de decese în 2013, de la 29.000 în 1990 [7]. Moartea subită cardiacă este cauza a aproximativ jumătate dintre decesele provocate de o afecțiune cardiovasculară sau aproximativ 15% dintre toate decesele la nivel global [14]. Aproximativ 80% dintre morțile subite cardiace sunt rezultatul aritmiilor ventriculare. Aritmiile pot apărea la orice vârstă, dar sunt mai comune la persoanele în etate [19]. Cauzele aritmiilor cardiace pot fi diferite printre

care se enumeră dezechilibrul electrolitic al ionilor de potasiu, calciu și magneziu; dezechilibrele endocrine (hipertiroidism, hipotiroidism, feocromocitom), cardiopatie ischemică (infarct miocardic), insuficiența cardiacă congestivă, pace-maker electric, agenții anestezici inhalatori sau intravenoși etc. [1,2]

Scopul publicației. Determinarea utilizării raționale a grupelor de medicamente antiaritmice în funcție de comorbiditățile cardiace.

Materiale și metode. S-a efectuat un studiu retrospectiv cu analiza a 84 fișe medicale (n=27, 34,14% bărbați) a pacienților internați în secția terapie/cardiologie a IMSP SCM „Arhanghel Mihail” în perioada ianuarie-martie 2022. În studiu s-au inclus persoanele internate cu dereglări de ritm ca stare de urgență pe fundalul patologiilor cardiovasculare. Variabilele determinate au fost: genul, vârsta pacienților, tipul aritmiei, comorbiditățile și medicamentele utilizate. Datele au fost procesate prin metoda statistică.

Rezultate și discuții. După procesarea a 84 fișe de observație s-a constatat, că 27 erau bărbați și 57 femei. Vârsta bolnavilor a variat de la 47 la 83 ani cu o repartizare pe grupe de vârstă după cum urmează: 41-50 ani – 2, 51-60 ani – 21, 61-70 ani – 30, 71-80 ani

- 29 și peste 81 ani -2. După examinare și stabilirea diagnosticului clinic, s-au determinat următoarele tipuri de aritmie: flutter atrial (7 cazuri), fibrilație atrială (persistentă/paroxistică) (72 fișe), extrasistolie ventriculară (2 fișe), extrasistolie atrială (3 cazuri) și bloc de ramură (47 fișe). Toți pacienții depistați cu dereglări de ritm sufereau de comorbidități cardiace precum: hipertensiune arterială de diferite grade (95,5%), cardiopatie ischemică/ hipertensivă/ mixtă (77,38%), angină pectorală (69,04%), insuficiență cardiac cronică de diferite grade după NYHA (79,76%). Analiza fișelor de indicații a relevat, că pentru corecția tulburărilor de ritm s-au utilizat preparatele din grupul beta-adrenoblocantelor selective (metoprolol, bisoprolol), blocantele canalelor de kaliu sau preparate care prelungesc perioada refractară efectivă și potențialul de acțiune (amiodarona) și ocazional glicozidele cardiace (strofantina).

Farmacoterapia aritmiilor va ține cont de modificările fiziopatologice ce au loc în miocard și care nemijlocit duc la apariția dereglărilor de ritm [6]. Printre cauzele aritmiilor se pot enumăra tulburările în generarea impulsului și tulburările în conducerea impulsului (blocurile cardiace), precum și formele mixte, la baza lor stau modificările electrolitice ale ionilor de potasiu, calciu și magneziu dezechilibrile acido-bazice și endocrine (hipertiroidism, hipotiroidism) etc Un rol deosebit îl au și catecolaminele, care cresc automatismul nu doar în nodulul sinusal, dar și în alte regiuni, inclusiv ventricule [1, 2].

Beta-adrenoblocantele, medicamente ce antagonizează competitiv receptorii beta-adrenergici (fig.1), au un mecanism de acțiune antiaritmice heterogen, incomplet înțeles deocamdată și cu diferențe importante între reprezentanții acestei grupe. În orice țesut numărul receptorilor poate să scadă datorită stimulării cronice (down-regulation) sau poate să crească ca urmare a administrării cronice de beta-adrenoblocante (up-regulation). Mecanismul de up-regulation poate explica de ce întreruperea bruscă a beta-blocantelor provoacă tahicardie de rebound și crește incidența ischemiei și a infarctului miocardic [3, 4].

În miocard sunt localizați beta1-receptorii (unde sunt 70% din beta-receptori), iar blocarea lor va determina: scăderea frecvenței cardiace; contractilității miocardului, vitezei de conducere prin nodul sinoatrial și atrio-ventricular; a automatismului, reducerea consumului de oxygen de miocard, inhibarea eliberării de renină la nivelul aparatului juxtaglomerular cu micșorarea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron [1,3].

Efectul antiaritmice al beta-blocantelor se explică prin încetinirea depolarizării diastolice lente (faza 4), cu deprimarea nodulului sinusal și, respectiv, a automatismului în condiții de efort sau solicitare simpatico. Un alt component al mecanismului anti-

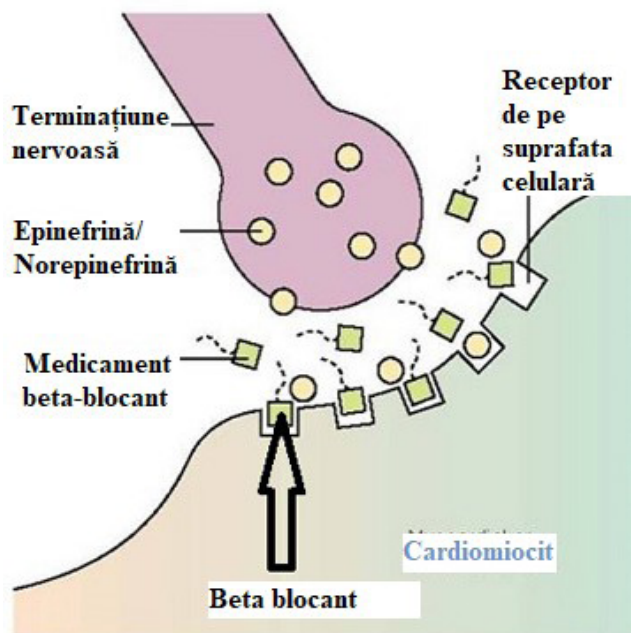


Figura 1. Localizarea acțiunii beta-adrenoblocantelor. [3].

aritmice constă în reducerea ischemiei miocardice și hipokaliemiei (faza 4) induse de catecolamine. Unele beta-adrenoblocante au o acțiune de anestezică locală, prin blocarea canalelor de sodiu cu o depresie a fazei 0 a potențialului de acțiune cardiac. Această acțiune membranostabilizatoare (efect de tip chinidinic) a fost observată la concentrații care au depășit cu mult nivelele terapeutice [3].

Selectarea medicamentelor antiaritmice, în funcție de prezența la pacienții internați a comorbidităților cardiace, se va efectua după principiul fiziopatologic și efectele farmacologice ale claselor de preparate, astfel ca o grupă de medicamente să înlăture două sau mai multe verigi patologice concomitente. Fibrilația atrială și insuficiența cardiacă sunt 2 tulburări cardiovasculare comune care se complică frecvent reciproc și exercită un efect dăunător semnificativ asupra sănătății și bunăstării cardiovasculare, provocând morbiditate și mortalitate cardiovasculară substanțială. Aproximativ 15-30 % din pacienții diagnosticați cu insuficiență cardiacă dezvoltă și fibrilație atrială, iar proporția crește o dată cu severitatea ICC [8, 10, 12].

Beta-adrenoblocantele sunt indicate la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică cu fracție de ejeție redusă [8,10]. Eficacitatea acestor medicamente la pacienții cu fibrilație atrială concomitentă este incertă [8]. O explicație ar fi ca beta-adrenoblocantele, utilizate în insuficiență cardiacă, exercită un beneficiu major mușchiului cardiac prin inhibarea receptorilor respectivi cu scăderea consumului de oxygen și diminuarea acțiunii citotoxice a catecolaminelor, creșterea fracției de ejeție, diminuarea simptomelor ICC și reducerea mortalității. Beneficiile beta-adrenoblocantelor la pacienții cu fibrilație

atrială pot fi neutralizate datorită inducerii pauzelor care poate afecta funcția cardiacă cu agravarea insuficienței cardiace sau poate provoca aritmii care duc la deces [17].

O altă comorbiditate cardiacă diagnosticată la pacienții din studiu a fost hipertensiunea arterială (80 fișe sau 95,23% cazuri), iar corelația dintre aritmiile cardiace și hipertensiunea arterială determină un șir de consecințe ce face un prognostic mai puțin favorabil (tab. 1) [5].

Tabelul 1.

Legăturile clinice dintre fibrilația atrială și hipertensiunea arterială [5]

1.	Hipertensiunea arterială este cea mai frecventă comorbiditate cardiovasculară la pacienții cu fibrilație atrială.
2.	Hipertensiunea determină alterări electrice și structurale a atriului stâng, ce predispozează la apariția fibrilației.
3.	Hipertensiunea arterială și fibrilația atrială sunt asociate cu disfuncție autonomă și creșterea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron.
4.	Hipertensiunea arterială, în asocieră cu fibrilația atrială, reprezintă un factor de risc pentru ictus cerebral.
5.	Hipertensiunea arterială la pacienții cu fibrilație atrială tratați cu anticoagulante este un factor de risc pentru hemoragii.

Hipertensiunea arterială netratată de lungă durată duce la remodelare structurală și modificări electrofiziologice ale mușchiului cardiac determinând un substrat vulnerabil pentru dezvoltarea și menținerea fibrilației atriale. Din aceste considerente hipertensiunea arterială poate reprezenta o țintă im-

portantă pentru terapia în fibrilația atrială [13]. Există baze fiziopatologice și dovezi clinice care sugerează beneficiul inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron în reducerea riscului de dezvoltare a fibrilației atriale, în special la pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă sau disfuncție ventriculară stângă. O mai bună înțelegere a legăturii fiziopatologice a hipertensiunii arteriale cu fibrilația atrială poate duce la dezvoltarea de noi terapii pentru prevenirea primară a fibrilației atriale [9,13].

Amiodarona constituie o altă grupă de antiaritmice utilizată la pacienții incluși în studiu, cunoscută sub denumirea de blocantele canalelor de kaliu sau preparate ce prelungesc perioada refractară efectivă și potențialul de acțiune. Acest medicament este un derivat de benzofuran iodat, cu proprietăți lipofile marcante și cu o farmacocinetică imprevizibilă. Amiodarona, deși inițial a fost inclus în grupul III de antiaritmice după Vaughan-Williams, prezintă proprietăți antiaritmice ale tuturor celor patru clase de medicamente antiaritmice (fig.2) [6]. Amiodarona este un vasodilatator coronarian și periferic puternic și poate fi utilizat în siguranță la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic sau cei cu insuficiență cardiacă congestivă sau cardiomiopatie hipertrofică. Utilizarea sa este însoțită de prelungirea intervalului QT, dar rareori cu proaritmie ventriculară. Este cel mai puternic agent farmacologic pentru menținerea pe termen lung a ritmului sinusal la

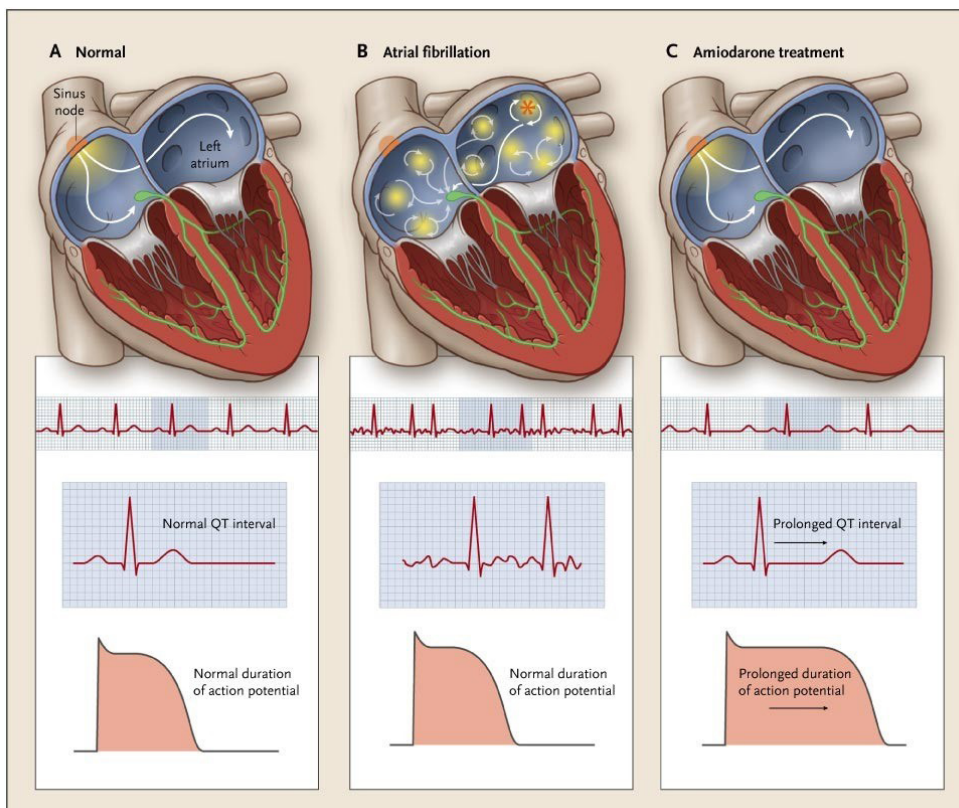


Figura 2. Acțiunea electrofiziologică a amiodaronei [16]

pacienții cu fibrilație atrială. Amiodarona, în special dacă este administrată concomitent cu beta-adrenoblocantele, reduce rata decesului aritmic din cauza tahiaritmiilor ventriculare la pacienții cu insuficiență cardiacă, dar beneficiul său asupra supraviețuirii cardiovasculare și globale la acești pacienți este incert. În plus, amiodarona este un medicament adjuvant important pentru reducerea șocurilor la pacienții cu un cardioverter-defibrilator implantabil [15, 16].

Un șir de studii au arătat, că amiodarona poate să reducă incidența morții subite la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă rezultată din infarct miocardic acut sau o cardiomiopatie dilatativă primară, în special dacă sunt prezente aritmii ventriculare complexe. Beneficiul amiodaronei asupra mortalității la acești pacienți se explică prin dezvoltarea efectelor antiischemice, neuromodulatoare, precum și efectul său asupra funcției ventriculare stângi și asupra ritmului cardiac. Mai mult, pacienții cu disfuncția ventriculului care au supraviețuit unui episod de moarte subită ar putea beneficia de terapia cu amiodarona. În baza datelor disponibile, amiodarona este singurul agent antiaritmie care nu s-a dovedit a crește mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică [11].

Concluzii. Aritmiile reprezintă dereglări în formarea și/sau conducerea impulsului prin cord, care pe fundalul patologiilor cardiace preexistente pot fi triggeri în dezvoltarea unor disfuncții cardiace. Indiferent de situație, dereglările de ritm cardiac trebuie suprimate. În baza analizei efectuate putem concluziona următoarele: hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă cronică, cardiopatia ischemică, hipertrofică, mixtă și angina pectorală au constituit cele mai frecvente comorbidități cardiace ce au cauzat aritmiile; amiodarona, în special la administrarea concomitentă cu beta-blocante, la pacienții cu fibrilație atrială și insuficiență cardiacă reduce rata decesului din cauza tahiaritmiilor ventriculare la pacienții cu insuficiență cardiacă; asocierea hipertensiunii arteriale și fibrilației atriale cel mai bine răspunde la tratamentul cu inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron, datorită remodelării miocardului și preîntâmpinării apariției focarelor ectopice; amiodarona reduce incidența morții subite la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă din infarctul acut de miocard sau cardiomiopatia dilatativă primară.

Bibliografie

1. Crivceanschi L.D. Urgențe medicale. Ghid practic. Chișinău, 2011. Ediția a IV-a.
2. Victor Botnaru. Boli cardiovasculare. Chisinau 2008, p.178.
3. Victor Ghicavii V., Nicolae Bacinschi N., Gheorghe Gușuică Gh. Farmacologie. Chișinău 2019, p.409.
4. Niță I., „Medicamentele beta-blocante”, *Medicamente.ro*. 2017, aprilie
5. Ogunsua A.A., Shaikh A.Y., Mohamed Ahmed, Atrial Fibrillation and Hypertension: Mechanistic, Epidemiologic, and Treatment Parallels. *J.Methodist Deakey Cardiovasc.* 2015, 11(4): 228–234. doi: 10.14797/mdcj-11-4-228.
6. Camm A.J., Kirchhof P., Gregory Y.H. et al. Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2010, 31, 2369-2429.
7. DeLago A.J., Essa M., Ghajar A. et al. Incidence and Mortality Trends of Atrial Fibrillation/Atrial Flutter in the United States 1990 to 2017, *The American Journal of Cardiology*. 2021; 148 (1), 78-83.
8. Kotecha D., Holmes J., Krum H. et al. Efficacy of beta-blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: An individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014; ID: 25193873. doi:10.1016/S0140-6736(14)61373-8.
9. Jakub Gumprecht J., Magdalena Domek M., Gregory Y. H. et al. Invited review: hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and implications for management *Hum Hypertens*. 2019 Dec; 33(12): 824-836. doi: 10.1038/s41371-019-0279-7.
10. Fung J.W.H., Cheuk M.Yu., Leo C.C. et al. Role of beta-blocker therapy in heart failure and atrial fibrillation. *Electrophysiol Rev.*, 2003(3): 236-42. doi: 10.1023/B:CEPR.0000012390.43937.2c.
11. Pinto J.V. Jr., Ramani K.S., Kown N.M., Gheorghide M. Amiodarone therapy in chronic heart failure and myocardial infarction: a review of the mortality trials with special attention to STAT-CHF and the GESICA trials. *Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina Prog Cardiovasc Dis.* 1997 Jul-Aug; 40(1): 85-93. doi: 10.1016/s0033-0620(97)80025-4.
12. Carlisle M.C., Fudim M., DeVore A.D. et al. , Jonathan P Piccini Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. *JACC Heart Fail*. 2019 Jun; 7(6): 447-456. doi: 10.1016/j.jchf.2019.03.005.
13. Walker M., Patel P., Kwon O. et al. Atrial Fibrillation and Hypertension: „Quo Vadis”, *Curr Hypertens Rev*, 2022;18(1):39-53. doi: 10.2174/1573402118666220112122403.
14. Mehra R. „Global public health problem of sudden cardiac death”. *Journal of electrocardiology*. 2007. 40 (6 Suppl): S118–22.
15. Mujović N., Dobrev D., Marinković M. et al. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias, *Pharmacol Res*, 2020 Jan;151:104521. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104521.
16. Zimetbaum P. Amiodarone for Atrial Fibrillation. *Engl J Med* 2007; 356:935-941 DOI: 10.1056 / NEJMct065916.
17. Mareev Y., Cleland J.G.F. Should β -blockers be used in patients with heart failure and atrial fibrillation? *Clin Ther*. 2015 Oct 1;37(10):2215-24. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.08.017.
18. Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., Domenicucci S. „Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective”. *Clinical epidemiology*. 2014. 6: 213–20. doi:10.2147/CLEP.S47385.
19. „Who Is at Risk for an Arrhythmia?”. <http://www.nhlbi.nih.gov/>. 2011.