

I diuretici dell'ansa nella terapia di mantenimento del paziente con scompenso cardiaco



Franco Cecchi*

ABSTRACT

Diuretics are still a cornerstone of acute heart failure. Their role in chronic heart failure has recently been reconsidered, as Ace-inhibitors and Beta-blockers have been shown to be highly effective in reducing cardiovascular morbidity and mortality in patients with heart failure. Loop diuretics and aldosterone antagonists, however, are still used in chronic heart failure, at the lowest dose needed in order to maintain haemodynamic balance. The use of effective loop diuretics with longer half-lives and constant bioavailability may be beneficial, resulting in fewer hospital readmissions, both for congestive heart failure and all cardiovascular events, in improved quality of life and in health costs reduction.

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2004; 5 (3): 133-140

INTRODUZIONE

La terapia dello scompenso cardiaco ha suscitato un notevole interesse nell'ultima decade e numerosi studi randomizzati hanno dimostrato che nuove categorie di farmaci migliorano sopravvivenza e qualità della vita [1-28]. L'aumentata attenzione verso lo scompenso cardiaco deriva anche dall'osservazione che la sua prevalenza e incidenza annuale sono in costante aumento nelle società industrializzate, incluso l'Italia, che vede salire costantemente l'età media della sua popolazione. La terapia diuretica ha costituito per lungo tempo un pilastro del trattamento dello scompenso cardiaco. Insieme alla terapia digitalica, è stata ampiamente usata per risolvere le crisi di scompenso cardiaco acuto e nella terapia di mantenimento [1]. Negli ultimi anni lo scenario terapeutico si è arricchito di ulteriori strumenti terapeutici farmacologici, come gli Ace-inibitori, i betabloccanti, e gli inibitori dell'angiotensina II [4-16]. Insieme, questi farmaci hanno contribuito a ridurre la mortalità, le riospedalizzazioni, le recidive e la morbilità correlata a questa patologia.

Benché l'uso dei diuretici sia fondamentale nella risoluzione dello scompenso cardiaco acuto, il loro ruolo è stato ridimensionato nella fase di mantenimento, parallelamente ad una maggior conoscenza del quadro fisiopatologico alla base dello scompenso, del-

l'attivazione del sistema neuroormonale e all'aumentata considerazione della qualità della vita del paziente con scompenso cronico.

Un importante aiuto per una migliore comprensione dello scompenso cardiaco, della sua terapia ottimale e di alcuni quadri specifici, come lo scompenso diastolico e lo scompenso nell'anziano, è costituito dalla pubblicazione delle Linee Guida, elaborate e pubblicate per la prima volta nel 1995 dalla *American Heart Association* e dalla *European Society of Cardiology* e poi riviste nel 2001.

I diuretici tiazidici e dell'ansa di Henle nella pratica clinica

Da molti anni sono disponibili due principali classi di diuretici: quelli ad azione sul tubulo distale e quelli ad azione sull'ansa ascendente di Henle. I primi comprendono i diuretici tiazidici; il farmaco di riferimento è la idroclorotiazide, ma sono molto usati anche clortalidone e indapamide (Tabella 1). Questi inducono un modesto incremento della natriuresi, compreso fra 5 e 10% del carico filtrato, e la loro efficacia viene nettamente ridotta in presenza di insufficienza renale, con filtrato glomerulare inferiore a 30 ml/minuto.

Viceversa i diuretici attivi sull'ansa di Henle provocano una natriuresi che può raggiunge-

* U.O. Cardiologia
Azienda Ospedaliera di
Careggi, Firenze

Tabella 1

Proprietà farmacocinetiche dei diuretici tiazidici e simil-tiazidici [da G. Cacciatore, Trattato di Cardiologia ANMCO]

Farmaco	Potenza relativa	Assorbimento orale	T1/2
Bendroflumetiazide	10	Quasi completo	3-3,9 ore
Clorotiazide	0,1	10-21%	1,5 ore
Idroclorotiazide	1	65-75%	2,5 ore
Clortalidone	1	60-70%	44 ore
Metazolone	10	65%	4-5 ore
Indapamide	20	Quasi completo	10-22 ore

re il 25% del filtrato e sono in grado di mantenere la loro efficacia anche per valori di filtrato fino a 5 ml/min (Tabella 2).

L'associazione fra due diuretici a diverso sito di azione incrementa ulteriormente la diuresi.

Una conseguenza abituale della terapia diuretica è costituita dalla perdita di potassio. È dimostrato che la terapia diuretica mantenuta per lunghi periodi induce una progressiva diminuzione di potassio e magnesio plasmatici e dei muscoli scheletrici. L'aggiunta di farmaci antagonisti dell'aldosterone può ridurre questa perdita.

Un'altra più temibile conseguenza è rappresentata dalla iponatriemia ipoosmolare, in parte dipendente anche dalla dieta iposodica; questa può essere corretta con la somministrazione di soluzioni saline, che permettano la ricostituzione del patrimonio sodico in precedenza depauperato.

Altri effetti da considerare comprendono le risposte metaboliche, incluso aumento della glicemia, colesterolemia e uricemia, e un grado anche rilevante di alcalosi metabolica.

Il sistema neurormonale reagisce alla terapia diuretica con l'aumento del tono adrenergico e con l'attivazione del sistema renina-angiotensina. E questo è il motivo per cui i diuretici non permettono di mantenere a

lungo una stabilità emodinamica e di aumentare la sopravvivenza nei pazienti scompensati.

Gli effetti emodinamici

La terapia diuretica cronica induce una riduzione della pressione di riempimento del ventricolo destro e della pressione arteriosa polmonare, ed in misura minore una riduzione della pressione di riempimento del ventricolo sinistro e della pressione arteriosa sistemica, cui consegue un miglioramento dei sintomi di congestione, come la dispnea.

Una diuresi eccessiva può ridurre la pressione venosa e la pressione di riempimento ventricolare, con riduzione della gittata cardiaca, ridotta perfusione tessutale, ipotensione arteriosa e segni di disidratazione. In particolare nell'anziano questo quadro clinico può essere responsabile di sincope, emocoagulazione e insufficienza renale.

Per questo motivo uno schema fisso di dosaggio è chiaramente insoddisfacente. Il dosaggio dei diuretici nella fase di mantenimento deve essere aggiustato in accordo con le necessità cliniche e l'idratazione del singolo paziente. Fondamentale è l'autocontrollo del peso da parte dello stesso paziente, opportunamente educato e seguito.

Tabella 2

Proprietà farmacocinetiche dei diuretici dell'ansa [da G. Cacciatore, Trattato di Cardiologia ANMCO]

Farmaco	Potenza relativa	Assorbimento orale	T1/2
Furosemide	1	11-90%	0,3-3,4 ore
Bumetaride	40	59-89%	0,3-1,5 ore
Acido etacrinico	0,7	Quasi completo	0,5-1,0 ore
Torasemide	3	79-91%	0,8-6,0 ore

Interazione con altri farmaci

In particolare nei pazienti anziani, che rappresentano la maggioranza dei soggetti con scompenso cardiaco che utilizzano abitualmente i diuretici, l'uso contemporaneo e prolungato di farmaci antinfiammatori e antidolorifici quali i FANS, può provocare una recidiva di scompenso cardiaco, per riduzione del filtrato renale e ritenzione idrica secondaria.

I diuretici nello scompenso cardiaco acuto

Nello scompenso acuto i diuretici dell'ansa, come furosemide e torasemide, mantengono la loro importanza come farmaci di prima scelta, per indurre la diuresi immediata e ridurre le resistenze periferiche. Tuttavia l'associazione con nitrati per via endovenosa risulta particolarmente vantaggiosa e permette di aumentare l'efficacia e di risolvere lo scompenso attraverso una vasodilatazione diretta. In caso di uso prolungato di elevati dosaggi di diuretici, una grande attenzione deve essere posta alla deplezione di elettroliti, con iponatriemia, ipokaliemia ed ipomagnesemia, che possono comparire e favorire l'insorgenza di aritmie minacciose e di scompenso refrattario. L'uso di farmaci antialdosteronici per via endovenosa o di supplementi ionici può essere necessario, per prevenire o correggere disonie già indotte [17-20].

I diuretici e gli altri farmaci nello scompenso cardiaco cronico

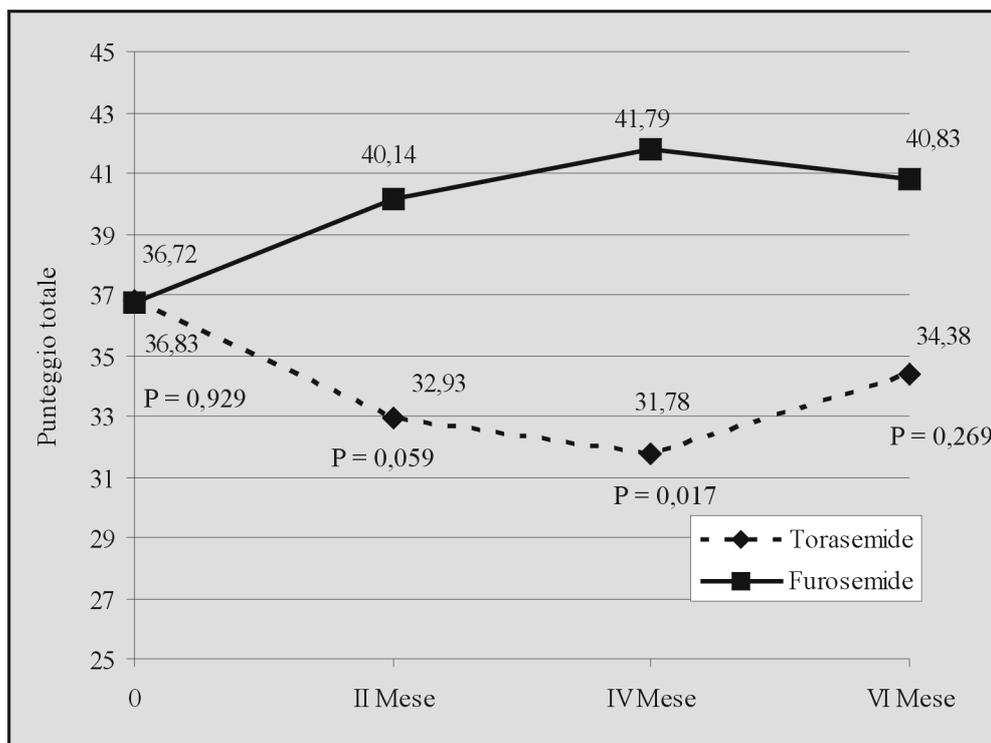
Fin dagli anni '50 l'associazione digitale e diuretici ha costituito la base della terapia cronica dello scompenso. Negli anni '60-70 l'uso di furosemide e di spironolattone ha permesso di ottenere l'equilibrio idrico di gran parte dei pazienti. Alla fine degli anni '80 sono stati dimostrati i vantaggi derivati dall'aggiunta di farmaci Ace-inibitori, che riducono l'attivazione del sistema renina-angiotensina, e a lungo termine determinano una netta riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare. Nella pratica clinica sono state introdotte associazioni precostituite, solitamente con Ace-inibitori o inibitori dell'angiotensina II e diuretici tiazidici, (quest'ultimi solitamente a basso dosaggio) e più raramente da Ace-inibitori e diuretici dell'ansa, al fine di favorire una maggiore adesione al programma terapeutico e mantenere un buon stato di compenso clinico e un adeguato equilibrio idrico salino.

In questa ultima decade i risultati clinici sono stati migliorati con l'aggiunta di alcuni farmaci betabloccanti, in particolare il carvedilolo che, negli studi randomizzati pubblicati, ha dimostrato la sua efficacia non solo in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, ma anche in scompenso congestizio con notevole limitazione funzionale [8-13]. Anche i farmaci antialdosteronici, spironolattone o il suo metabolita canreonato, si sono dimostrati

Risorse consumate	Costo medio per paziente (€)		P	Costo medio/mese per paziente (€)	
	Torasemide (n=103)	Furosemide (n=137)		Torasemide (n=103)	Furosemide (n=137)
Costi farmaceutici					
Diuretico	121,01	42,95	<0,0001	21,46	7,52
Altri farmaci per scompenso	140,99	175,23	0,091	25,00	30,69
Altri farmaci cardiovascolari	273,43	227,66	0,218	48,48	39,87
Totale costi farmaceutici cardiovascolari	535,43	445,84	0,063	94,94	78,08
Visite mediche per scompenso	138,80	164,09	0,288	24,77	28,90
Ricoveri per cause cardiovascolari	845,84	893,33	0,918	149,97	156,45
Totale costi	1520,07	1503,26	0,975	269,68	263,43

Tabella 3
Outcome economici [21]

Figura 1
Punteggio totale della qualità della vita, elaborato tramite il questionario Minnesota living with Heart Failure. Il punteggio minore indica una migliore qualità di vita [21]



utili, a basse dosi, nell'aumentare la sopravvivenza in pazienti con scompenso cardiaco congestizio, e nel ridurre recidive di scompenso e riospedalizzazione [16].

Infine, con la terapia di resincronizzazione negli schemi di terapia dello scompenso, agli strumenti farmacologici si sono aggiunti supporti elettromedicali in grado di aumentare la gittata cardiaca attraverso la stimolazione contemporanea di entrambi i ventricoli, con un ulteriore incremento della sopravvivenza e riduzione delle ospedalizzazioni e delle recidive di scompenso.

L'insieme di questi studi ha pertanto ridefinito il ruolo della terapia diuretica, limitandola al controllo e alla riduzione della ipervolemia nello scompenso congestizio cro-

nico, in associazione con farmaci che riducano l'attivazione neuro-ormonale. Nella fase di mantenimento, la dose dei diuretici viene generalmente ridotta alla dose minima sufficiente a mantenere un peso e una diuresi costante.

I diuretici dell'ansa nella terapia di mantenimento dello scompenso

Da molti anni furosemide costituisce il pilastro della terapia diuretica dello scompenso. Tuttavia recentemente sono comparsi alcuni lavori comparativi con torasemide, un altro diuretico dell'ansa che differisce per alcune interessanti caratteristiche [21-24]. In particolare presenta una più costante biodisponibilità,

Tabella 4
Confronto fra i costi per ricovero e ambulatoriali [22]

Tipo di costo	Costo in \$ (valori del 1998)		P
	Furosemide	Torasemide	
Ricoveri			
Scompenso cardiaco	2677 ± 6435	1128 ± 4314	<0,001
Cause cardiovascolari	4391 ± 8436	2433 ± 5976	<0,001
Tutte le cause	10831 ± 15327	8532 ± 16311	0,023
Ambulatoriali	5193 ± 3991	5367 ± 3817	0,193
Costi totali	16023 ± 18068	13899 ± 18692	0,739
N. di osservazioni	100	93	

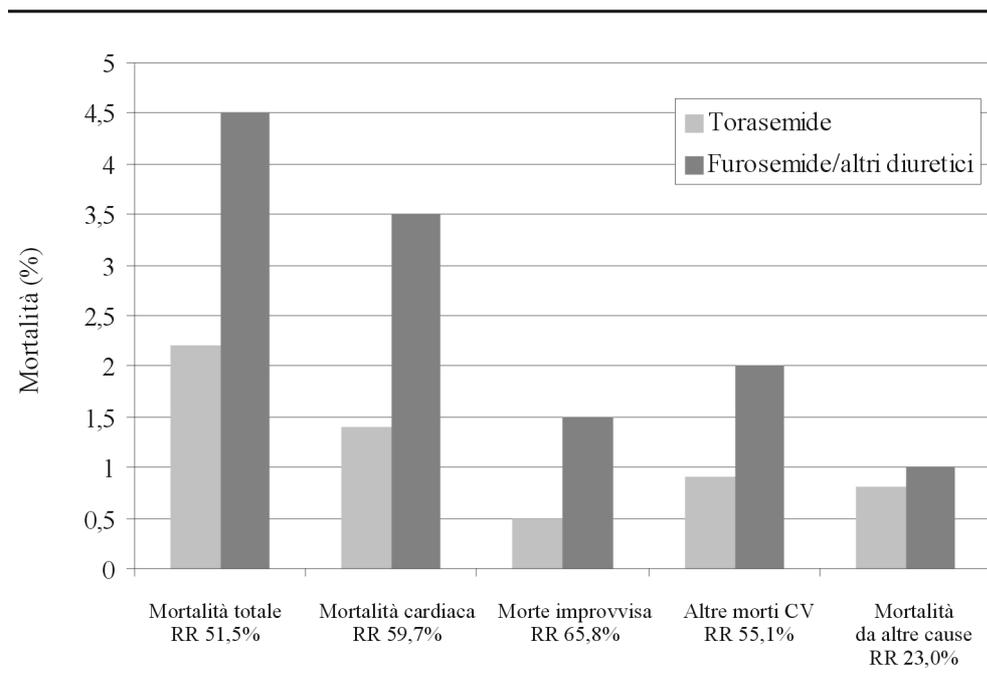


Figura 2
Confronto di incidenza della mortalità in pazienti trattati con torasemide o furosemide/altri diuretici [26]

una più lunga emivita e durata di azione, una minore induzione di turbe elettrolitiche.

In alcuni recenti studi randomizzati aperti, condotti in pazienti con scompenso congestizio cronico, sono stati riportati anche una riduzione dei costi assistenziali globali in relazione alla riduzione delle riospedalizzazioni per recidiva di scompenso ed eventi cardiovascolari e un miglioramento della qualità della vita nei pazienti trattati con torasemide.

In uno studio condotto da Noe e coll., i costi globali di trattamento con torasemide in pazienti esterni, legati al costo dei controlli medici e alle ospedalizzazioni per recidiva di

scompenso, non sono risultati diversi nei due gruppi trattati rispettivamente con torasemide e furosemide, nonostante il costo iniziale più elevato di torasemide (Tabella 3). Inoltre l'indice della qualità della vita è risultato migliore a 2 e 4 mesi nel gruppo in terapia con torasemide (Figura 1) [21].

In un altro studio, condotto da Stroupe in un gruppo di 193 pazienti con scompenso congestizio, torasemide ha dimostrato di ridurre le riospedalizzazioni per scompenso cardiaco (18% contro 34% $p < 0,05$) e per eventi cardiovascolari (38% contro 58% $p < 0,01$), con una riduzione dei costi ospedalieri indotti (Tabella 4) [22]. Murray,

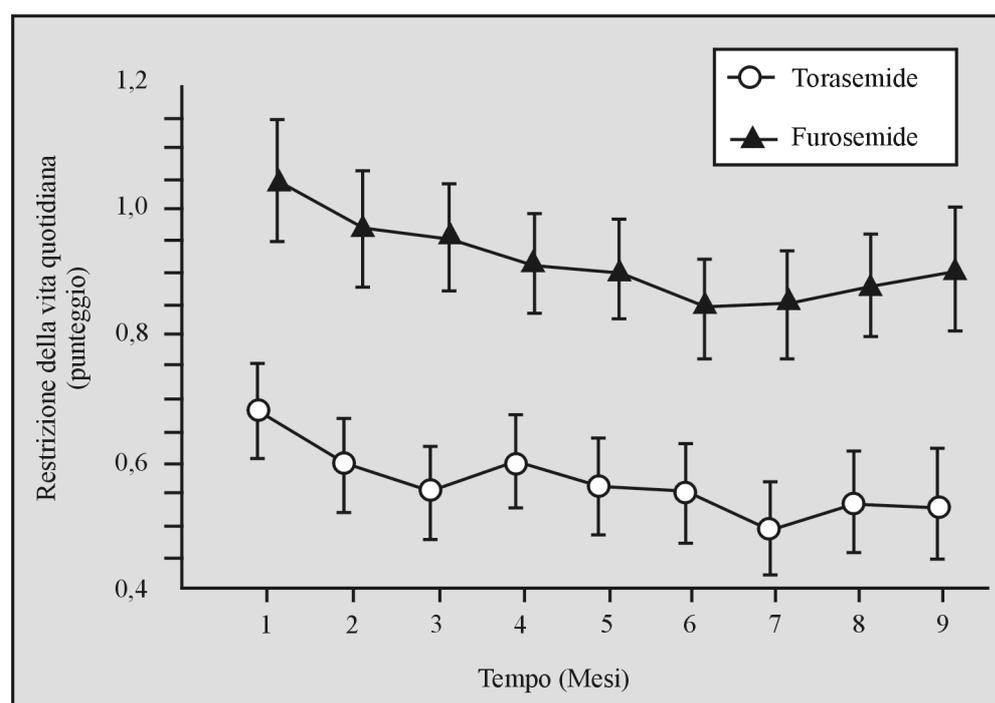
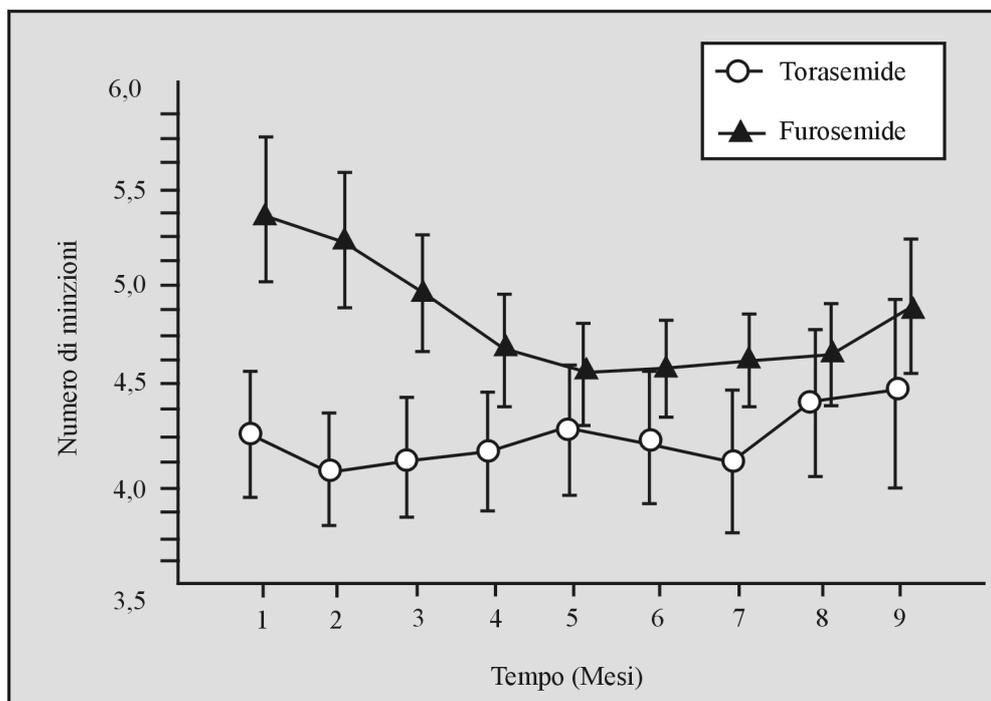


Figura 3
Evoluzione della restrizione della vita quotidiana dovuta alla terapia diuretica nel periodo di osservazione, in base alle risposte dei pazienti (0 nessuna, 1 poca, 2 moderata, 3 severa) ($p < 0,001$ valore globale dall'inizio alla fine dei 9 mesi) [27]

Figura 4
 Numero medio di minzioni entro 6 ore dall'assunzione del diuretico
 ($p < 0,000001$ valore globale dall'inizio alla fine dei 9 mesi) [27]



in uno studio aperto condotto su 234 pazienti seguiti per un anno, ha osservato una riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco o cause cardiovascolari [25].

Nello studio TORIC, uno studio aperto di sorveglianza postmarketing, non randomizzato, condotto su 1.377 pazienti (778 trattati per os con 10 mg di torasemide, 527 con 40 mg di furosemide e 72 con altri diuretici) in collaborazione con medici di famiglia e l'Università di Valencia, la mortalità è risultata minore nel gruppo trattato con torasemide (2,2% vs. 4,5%, $p < 0.05$), così come l'ipokaliemia (12,9% vs. 17,9%, $p < 0,05$) (Figura 2) [26].

Muller e collaboratori, in uno studio aperto prospettico non randomizzato, hanno utilizzato un questionario per valutare la qualità della vita in 237 pazienti con scompenso cardiaco dopo 9 mesi di terapia con torasemide o furosemide. I dati dell'osservazione hanno evidenziato una miglior tolleranza e qualità della vita, una minore restrizione delle attività di relazione e sociali (Figura 3), con minore numero di minzioni e senso di urgenza nel gruppo trattato con torasemide (Figura 4) [27].

Yamato e coll. hanno osservato in 50 pazienti con scompenso cardiaco seguiti mediante dosaggio di BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) e renina plasmatici, una riduzione del BNP e un

aumento della renina plasmatici e di aldosterone solo nel gruppo di pazienti trattati con torasemide (4-8 mg/die), ma non nel gruppo trattato con furosemide (20-40 mg/die) [28].

CONCLUSIONI

Nonostante i farmaci diuretici non siano stati valutati con ampi studi randomizzati e in doppio cieco per ottenere dati sui risultati a lungo termine sulla mortalità, l'uso combinato dei diuretici dell'ansa con digitale e Ace-inibitori costituisce la base della terapia dello scompenso, che consente di valutare nel tempo l'efficacia dell'aggiunta di altri farmaci, come ad esempio i betabloccanti.

Inoltre, benché non esistano studi randomizzati in cieco che permettano di valutare in maniera corretta le differenze di torasemide rispetto a furosemide in termini di efficacia clinica e tolleranza, i lavori pubblicati finora suggeriscono che una più costante biodisponibilità e alcune caratteristiche farmacologiche intrinseche siano responsabili dell'aumentata efficacia clinica e tollerabilità di questo diuretico dell'ansa nella terapia di mantenimento dei pazienti con scompenso cardiaco cronico.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Williams JF, Bristow MR, Fowler MB. et al. *Guidelines for the evaluation and management of heart failure.* J of the American College of Cardiology 1995; 26: 1376-1398.
3. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Guidelines for the diagnosis of heart failure.* Eur Heart J 1995; 16: 741-751.
4. Liguori A, Casini A, Di Loreto M, Andreini I, Napoli C. *Loop diuretics enhance the secretion of prostacyclin in vitro, in healthy persons, and in patients with chronic heart failure.* Eur J Clin Pharmacol 1999 Apr;55(2):117-24
5. Reyes AJ, Taylor SH. *Diuretics in cardiovascular therapy: the new clinicopharmacological bases that matter.* Cardiovasc Drugs Ther 1999 Sep;13(5):371-98
6. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA et al. *Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators.* N Engl J Med 1992; 327: 669-77.
7. The SOLVD Investigators. *Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejections fraction and congestive heart failure.* N Engl J Med 1991; 325: 293-302.
8. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease.* Lancet 1997; 349: 375-80.
9. Lechat P, Packer M, Chalon S et al. *Clinical effects of β -adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials.* Circulation 1998; 98: 1184-90.
10. MERIT-HF Study Group. *Effect of metoprolol CR/XL in chronic failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF).* Lancet 1999; 353: 2001-7.
11. CIBIS II Investigators and Committees. *The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II): a randomised trial.* Lancet 1999; 353: 9-13.
12. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC et al. *Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the SAVE study.* J Am Coll Cardiol 1997; 29: 229-36.
13. Macdonald PS, Keogh AM, Aboyoun CL et al. *Tolerability and efficacy of carvedilol in patients with NYHA class IV heart failure.* J Am Coll Cardiol 1999; 33: 924-31.
14. Francis GS, Cohn JN, Johnson G et al. *Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure: relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFTVA Cooperative Studies.* Circulation 1993; 87 (VI Suppl.) V140-V148.
15. Pitt B, Segal R, Martinez FA et al. on behalf of ELITE Study Investigators. *Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE).* Lancet 1997; 349: 747-752..
16. Pitt B, Sannad F, Remme WJ et al. *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: 709-17..
17. Krueck F. *Acute and long term effects of loop diuretics in heart failure.* Drugs 1991; 41 (3 Suppl.): 60-68.
18. Brater DC. *Clinical pharmacology of loop diuretics.* Drugs 1991; 41 (2 Suppl.): 14-22.
19. Isbary J, Achhammer I, Wetzels E. *The influence of 20 mg torasemide i.v. and 20 mg furosemide i.v. on hemodynamics and diuresis in patients with high grade left heart failure.* Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology 1990; 8/1: 137-146
20. Podszus T, Piesche L. *Effect of torasemide on pulmonary and cardiac haemodynamics after oral treatment of chronic heart failure.* Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology 1990; 8/1: 157-166
21. Noe LL, Vreeland MG, Pezzella SM, Trotter JPA *pharmacoeconomic assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure.* Clin Ther 1999 May;21(5):854-66
22. Stroupe KT, Forthofer MM, Brater DC, Murray MD. *Healthcare costs of patients with heart failure treated with torasemide or furosemide* Pharmacoeconomics 2000 May;17(5):429-40
23. Dunn CJ, Fitton A, Brogden RN. *Torasemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy.* Drugs 1995; 49: 121-142.

I diuretici dell'ansa nella terapia di mantenimento del paziente con scompenso cardiaco

24. Spannheimer A, Goertz A, Dreckmann-Behrendt B. *Comparison of therapies with torasemide or furosemide in patients with congestive heart failure from a pharmaco-economic viewpoint.* Int J of Clinical Practice 1998; 52: 467-471.
25. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA, Dexter PR, Bennet SJ, Perkin SM, Smith FE, Lane KA, Adams LD, Tierney WM, Brater DC. *Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure.* Am J.Med. 2001 Nov; 111 (7) 577.
26. Cosin J, Diez J, TORIC investigators. *Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study.* Eur J. Heart Fail 2002 Aug; 4 (4): 507-13.
27. Muller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B. *Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV –efficacy and quality of life.* The European Journal Heart Failure 5 (2003) 793-801
28. Yamato M, Sasaki T, Honda K, Fukuda M, Akutagawa O, Okamoto Hayashi T. *Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure.* Circ J. 2003 May; 67 (5): 384-90.