SPIRONOLACTONA ADĂUGATĂ TERAPIEI FARMACOLOGICE ANTIARITMICE STANDARD REDUCE RECURENŢELE DE FIBRILAŢIE ATRIALĂ

ADRIAN TASE[1], MIHAI POPESCU[2], MONICA ŢÂNŢU[3]

[1,2]Spitalul Judeţean de Urgenţă Argeş, Universitatea din Piteşti, [3]Universitatea din Piteşti

Cuvinte cheie: *spironolactonă, antiaritmice, recurenţe de fibrilaţie atrială*

Rezumat: *Alterările atriale structurale induse de fibrilaţia atrială (FibA) iterativă includ hiperfuncţia sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) care poate avea un rol decisiv, aldosteronul fiind implicat în inflamaţie, fibroză, remodelare. Obiectivul studiului nostru a fost compararea directă a două regimuri terapeutice (fiecare incluzând alte trei subregimuri), în scopul de a evalua beneficiul blocării receptorilor mineralocorticoizi cu spironolactonă (S) la pacienţii (pts) cu FibA repetitivă. Metodă. Am studiat 1008 pts cu FibA retrospectiv pe ultimii şapte ani, structuraţi în două grupuri comparative, echilibrate demografic (uşoare predominenţe masculină şi, respectiv, decada a VI-a, la ambele grupuri). Pts din primul grup au fost trataţi cu antiaritmice [Amiodaronă (A), Propafenonă (P) sau Sotalol (So)] + S, în timp ce pts din al doilea grup au fost trataţi cu antiaritmice (A, P, So) + supliment exogen de potasiu (K^+). Am comparat episoadele de FibA înregistrate cu 24 luni înainte cu cele înregistrate după iniţierea tratamentului cu S. Printre criteriile de excludere menţionăm pts trataţi anterior cu betablocante (efect antireninic indirect), respectiv IECA şi sartani (ofertanţi de K^+). Rezultate. În braţul terapeutic cu antiaritmic + S, episoadele de FibA au scăzut dramatic de peste două ori în cele două intervale de timp considerate. În contrast, în braţul terapeutic cu antiaritmic + K^+, episoadele de FibA au crescut uşor. Concluzii. Potrivit rezultatelor noastre, S pare a fi un instrument terapeutic adiţional valoros în prevenţia recurenţelor de FibA. În plus, S reduce activitatea SRAA şi ar putea reduce fibroza implicată în remodelarea structurală. Aceste efecte benefice au fost independente de presiunea sanguină şi se datorează, probabil, efectelor antiinflamatorii ale S.*

Keywords: *spironolactone, antiarrhythmics, atrial fibrillation recurrences*

Abstract: *The alterations of atrial structure induced by the iterative atrial fibrillation (AFib) include renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) overexpression which could have a dominant role, aldosterone being involved in inflammation, fibrosis, remodeling. The objective of our study is the direct comparison of two therapeutic regimens (each one including other three subregimens), in order to assess the benefit of mineralocorticoid receptor blockers with spironolactone (S) in repetitive AFib patients (pts). Method. The study considered retrospectively 1008 pts with AFib during the last seven years, structured into two comparative groups, demographically balanced (slight male and 6th decade pts predominance, respectively, in both groups). The pts within the first group were treated with antiarrhythmics [Amiodarone (A), Propafenone (P) or Sotalol (So)] + S, while the pts within the comparative group were treated with antiarrhythmics (A, P, So) + exogenous potassium supplement (K^+). We compared the occurrence of AFib episodes 24 months before and, respectively, after the initiation of treatment with S. Among the exclusion criteria we notice the pts previously treated with betablockers (indirect antireninic effect), and ACE-inhibitors or ARB's (K^+ suppliers), respectively. Results. In the therapeutic arm with antiarrhythmic + S, the AFib episodes decreased dramatically over two times within the two time intervals taken into consideration. In contrast, within the therapeutic arm with antiarrhythmic + K^+, the AFib episodes slightly increased. Conclusions. According to our results, S seems to be a valuable additional therapeutic tool in prevention AFib recurrences. Beyond, S reduces RAAS activity and could also reduce the fibrosis involved in structural remodelling. These beneficial effects were independent of blood pressure lowering and are probably connected to the antiinflammatory effects of S.*

INTRODUCERE

Fibrilaţia atrială (FibA) este o aritmie atât de comună încât este privită adesea în mod eronat ca o alternativă acceptabilă la ritmul sinusal normal. Aritmia poate debuta prin palpitaţii rapide neregulate, dispnee, durere toracică, anxietate. Adesea ea poate fi total asimptomatică şi poate fi descoperită în mod accidental. Recurenţele paroxistice şi persistente pot eventual conduce la permanentizarea FibA. Cauzele FibA sunt multiple şi trebuie identificate în timp util pentru a fi corectate, astfel încât managementul aritmiei să fie simplificat. Consecinţele FibA pot fi teribile, precum insuficienţa cardiacă, accident vascular cerebral, moarte subită, cardiomiopatie dilatativă (tahiaritmică), cu reducerea semnificativă a capacităţii de efort şi degradarea calităţii vieţii. Controlul adecvat al frecvenţei cardiace sau controlul cu succes al ritmului la pacienţi (pts) pretabili, cu tromboprofilaxie corespunzătoare sunt esenţiale. Un management adecvat şi competent poate diminua riscul de stroke şi apariţia insuficienţei cardiace, ameliora

[1]Autor corespondent: Adrian Tase, Aleea Spitalului, Nr. 36, Piteşti, România, E-mail: agtase@yahoo.com, Tel: +40248 287150
Articol intrat în redacţie în 24.06.2014 şi acceptat spre publicare în 20.08.2014
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Septembrie 2014;2(3):37-39

simptomele şi reduce anxietatea.

SCOP

Alterările structurii atriale induse de fibrilaţia atrială (FibA) repetitivă includ hiperactivitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) care poate avea un rol decisiv, aldosteronul fiind implicat în inflamaţie, fibroză, remodelare.

Scopul studiului nostru a fost testarea ipotezei potrivit căreia Sp adiţională medicaţiei convenţionale conferă plusvaloare terapeutică la pacienţii (pts) cu FibA iterativă, prin comparaţia directă a două regimuri terapeutice (fiecare cuprinzând alte trei subregimuri), în scopul evaluării beneficiului Sp la pts cu FibA repetitivă. Această idee este slab reprezentată în literatură.

MATERIAL ŞI METODĂ DE LUCRU

Studiul a fost efectuat pe 1008 pts spitalizaţi cu consimţământ informat, cu FibA în ultimii 7 ani (ultima vizită, ultimul pts 05/05/2014) începând cu 1 Noiembrie 2007, structuraţi în două grupuri comparabile statistic, echilibrate demografic, cu uşoară predominanţă masculină (57,8%) şi în decada a VI-a (26,7%), respectiv în ambele grupuri (vezi figurile 1 şi 2). Pts din primul grup au fost trataţi cu antiaritmice {Amiodaronă (A) 68,85% (347 pts) sau Propafenonă (P) 22,22% (112 pts) sau Sotalol (So) 8,93% (45 pts)} + supliment potasic exogen (K^+), în timp ce pts din al doilea grup au fost fost trataţi cu antiaritmice {A 68,85% (347 pts) sau P 22,22% (112 pts) sau So 8,93% (45 pts)} + Sp. Am comparat incidenţa episoadelor de FibA 24 luni înainte şi, respectiv, după iniţierea tratamentului cu Sp. Pts au fost instruiţi că FibA poate debuta cu palpitaţii rapide neregulate, dispnee, dureri toracice, anxietate, dar adesea este total asimptomatică şi descoperită accidental. Prin urmare, pts trebuie să fie conştienţi de aceste simptome şi să contacteze rapid investigatorul în scopul documentării episodului de FibA. Printre criteriile curente de includere/excludere trebuie menţionate două criterii de excludere farmacologice particulare care se referă la pts trataţi anterior cu betablocante (efect antireninic indirect) şi, respectiv, inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei sau sartani (furnizori de K^+).

Figura nr. 1. Distribuţia pe genuri

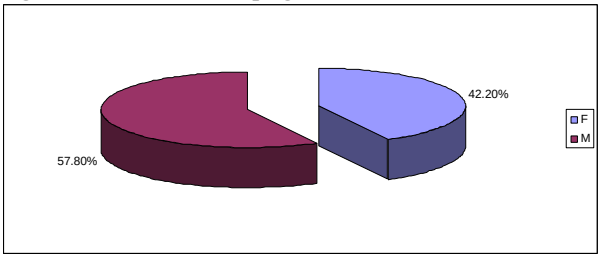
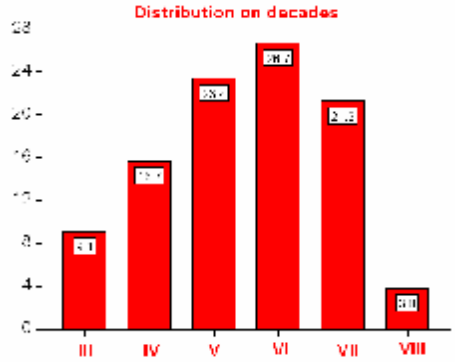


Figura nr. 2. Distribuţia pe grupe de vârstă



REZULTATE

Tabelul adiacent structurează principalele rezultate ale studiului:

Tabelul nr. 1. Rezultatele studiului

Braţ terapeutic	Episoade FibA (24 luni înainte)	Episoade FibA (24 luni după)	valoarea *p*
A + K^+	8,8+/-1,7	10,5+/-2,5	<0,01
P + K^+	9,1+/-2,4	10,3+/-1,7	<0,01
So + K^+	8,9+/-0,9	10,3+/-1,1	<0,05
Antiaritmic + K^+	*8,9+/-2,6*	*10,5+/-2,8*	*<0,005*
A + Sp	9,1+/-2,1	3,7+/-2,0	<0,01
P + Sp	9,0+/-2,5	3,9+/-2,3	<0,01
So + Sp	8,7+/-2,4	4,1+/-2,1	<0,05
Antiaritmic + Sp	*9,1+/-2,3*	*3,7+/-1,9*	*<0,005*

Beneficiul terapeutic este evident în grupul cu Sp vs. K^+, în totalitate şi pentru fiecare dintre cele trei subgrupuri de pts pe criteriul antiaritmicelor (A, P, and So).

Tromboprofilaxia adecvată a fost efectuată la toţi pts. Totuşi, 2,9% accidente vasculare cerebrale ischemice au fost înregistrate în grupul cu Sp, comparativ cu 3,3% în grupul cu supliment de K^+.

Recurenţele paroxistice şi persistente pot eventual evolua în FibA permanentă. În studiul nostru am observat un trend progresiv de permanentizare proporţional cu vârsta, numărul de recurenţe, durata crizelor. Chiar şi la pts ieşiţi din studiu am continuat urmărirea clinică şi am realizat controlul adecvat al ratei cardiace. Ratele de pts dropout, cu permanentizarea FibA şi stroke au fost similare în ambele grupuri.

Riscul de stroke a fost redus printr-o tromboprofilaxie adecvată. Insuficienţa cardiacă a fost ameliorată printr-un management competent al comorbidităţilor şi control corespunzător al frecvenţei cardiace. Controlul ritmului a fost realizat cu medicamente antiaritmice; niciunui pts din acest studiu nu i s-a aplicat ablaţie atrială stângă.

Ca substrat morfologic, FibA induce o hiperexpresie a proteinelor matricei extracelulare şi fibroză atrială crescută, evidenţiată prin coloraţie tricromică Masson.

Limitele trialului nostru condus de investigator sunt: număr mic de pts, design non-blinded, poate prea rare înregistrări ECG continue pe 24 ore, date retrospective uneori incomplete.

Limitele acestui trial condus de investigator sunt:

- număr mic de pts
- design non-blinded
- poate prea puţine Holtere ECGs
- datele retrospective nu totdeauna complete.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Din perspectiva fiziopatologică, aldosteronul este eliberat din corticosuprarenale. Angiotensina II stimulează zona glomerulosa a corticosuprarenalei crescând sinteza şi secreţia aldosteronului şi amplifică răspunsul la alţi stimuli, cum sunt ACTH şi K^+. Fluxul crescut de aldosteron este provocat de concentraţiile de angiotensină II care au efect slab asupra presiunii sanguine. Aldosteronul acţionează pe tubulii distal şi colector reţinând Na^+ şi excretând K^+ şi H^+. Efectul stimulant al angiotensinei II asupra sintezei şi eliberării aldosteronului este crescut în condiţii de hiponatremie şi/sau hiperpotasemie şi respectiv redus în hipernatremie şi/sau hipokalemie.

Această lucrare este situată din punct de vedere conceptual la interfaţa dintre remodelarea electrică, modificările structurale, activitatea focală şi disfuncţia ventriculară stângă.

Deci, Sp pare să intervină în cercul vicios format din aceşti patru actori.

În cadrul entităţii "upstream therapy", Sp apare la pts noştri ca un valoros instrument terapeutic adiţional în reducerea recurenţelor de FibA. Sp aduce un potasiu endogen, mai prietenos metabolic decât uptake-ul exogen de K^+. În plus, Sp reduce activitatea SRAA şi poate, de asemenea, reduce fibroza implicată în remodelarea structurală. Aceste efecte benefice au fost independente de scăderea presiunii sanguine şi, probabil datorate efectelor antiinflamatorii ale Sp. Un studiu prospectiv mai amplu este necesar pentru a certifica rezultatele.

REFERINŢE

1. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th edition; 2011.
2. Camm JA, Luescher TF, Serruys PW. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, second edition, Oxford; 2009.
3. Tase A. Farmacologie esenţială, de la banca studentului la patul pacientului, Editura Universităţii din Piteşti; 2011.