



Darreres novetats sobre el tractament de la insuficiència cardíaca

I també:
Naratriptan,
zolmitriptan i rizatriptan

Des de la darrera revisió sobre el tractament de la insuficiència cardíaca (vegeu *Butll Inf Ter SCS*, 9, 1-6, 1995), s'han publicat noves dades. Algunes donen resposta a qüestions pendents, i altres suposen noves aportacions al tractament.

Digitàlics

L'eficàcia de la digoxina en el tractament dels pacients amb insuficiència cardíaca i ritme sinusal va ser posada en dubte durant els anys setanta, quan alguns assaigs clínics van suggerir que, en pacients estables tractats amb digoxina i diürètics, la retirada dels digitàlics no suposava cap empitjorament dels símptomes. Més recentment, alguns estudis han mostrat que els pacients amb insuficiència cardíaca lleu-moderada estables en tractament amb digoxina, diürètics i IECA presentaven un empitjorament dels símptomes i de la tolerància a l'exercici quan se'ls retiren els digitàlics (*N Engl J Med*, 329, 1-7, 1993; *JACC*, 22, 955-962, 1993). Malgrat aquests resultats, mancaven dades sobre la mortalitat per poder establir el

lloc de la digoxina en la terapèutica de la insuficiència cardíaca.

En l'estudi *Digitalis Investigation Group (DIG)* 6.800 pacients amb insuficiència cardíaca lleu-moderada (classe funcional de la NYHA II-III) estables en tractament de base amb diürètics i IECA, es van distribuir de manera aleatòria a rebre tractament amb digoxina o placebo (*N Engl J Med*, 336, 525-533, 1997). El 70% dels pacients tractats amb digoxina van rebre dosis de 0,25 mg al dia. Després d'un seguiment de 37 mesos, no hi va haver diferències en la mortalitat entre els dos grups, tot i que es va observar una tendència estadísticament no significativa en la reducció de la mort per progressió de la insuficiència cardíaca en el grup que va rebre digoxina. No obstant, els pacients tractats amb digoxina van presentar un nombre lleugerament menor d'ingressos per causa cardiovascular (13% menys) i per insuficiència cardíaca (28% menys) respecte al grup placebo. D'altra banda, el nombre d'ingressos per sospita d'intoxicació també va ser clarament superior en el grup tractat amb digoxina.

Bloquejadors β -adrenèrgics

En els darrers anys s'han publicat diversos assaigs clínics amb diferents bloquejadors β -adrenèrgics, que indiquen que en pacients amb insuficiència cardíaca aquests fàrmacs redueixen la mortalitat i la incidència d'altres esdeveniments cardiovasculars. Al primer assaig clínic s'hi va estudiar el **carvedilol**, un bloquejador β -adrenèrgic no cardioselectiu amb activitat vasodilatadora (vegeu *Butll Inf Ter SCS*, 10, 13-15, 1998). Posteriorment s'han publicat altres assaigs amb altres fàrmacs del grup; els més ben dissenyats s'han fet amb **bisoprolol** (*Lancet*, 353, 9-13, 1999) i amb **metoprolol** (*Lancet*, 353, 2001-2007, 1999), dos fàrmacs bloquejadors β_1 selectius.

Una recent metaanàlisi, amb gairebé 6.000 pacients inclosos en 21 assaigs clínics, conclou que els bloquejadors β -adrenèrgics redueixen la mortalitat global, la mortalitat de causa cardiovascular i la mortalitat per insuficiència cardíaca i per mort sobtada en un 34 a 39%, tant en pacients amb antecedent de cardiopatia isquèmica com en els que tenen una insuficiència cardíaca per una altra causa (*Arch Intern Med*, pendent de publicació).

Els assaigs clínics amb els bloquejadors β -adrenèrgics han mostrat que, a més de reduir la mortalitat, carvedilol, bisoprolol i metoprolol poden alentir la progressió de la insuficiència cardíaca i disminueixen el nombre d'ingressos hospitalaris. No milloren la tolerància a l'exercici i alguns pacients poden presentar empitjorament dels símptomes inicialment. Apart d'això, en general els bloquejadors β -adrenèrgics han estat ben tolerats, tot i que es recomana fer una escalada progressiva de la dosi i vigilar de prop la pressió arterial, així com l'aparició de qualsevol signe d'empitjorament de la insuficiència cardíaca, sobretot a l'inici del tractament.

A l'hora d'iniciar el tractament amb bloquejadors β -adrenèrgics cal vigilar de manera acurada els pacients. No obstant, els resultats suggereixen que els bloquejadors β -adrenèrgics es poden administrar en pacients amb insuficiència cardíaca lleugera o moderada (de grau II-III) que presenten símptomes tot i prendre diürètics de nansa i IECA. Però hi ha algunes qüestions pen-

dents, com si els bloquejadors β -adrenèrgics poden ser efectius en pacients asimptomàtics (grau I) i en fases avançades de la malaltia (grau IV), i si hi pot haver diferències de reducció de la mortalitat entre els bloquejadors amb o sense activitat vasodilatadora. Caldrà esperar els resultats dels estudis en curs per acabar de resoldre totes aquestes qüestions.

Espironolactona

Un recent assaig clínic amb 1.663 pacients (tres quartes parts en fase funcional III i una quarta part en IV) la majoria ja tractats amb diürètics de nansa, IECA i digitàlics, s'hi va observar que al cap de dos anys l'espironolactona (només 25 mg al dia) havia reduït la mortalitat global d'un 30%, a expenses tant de la mort sobtada com per empitjorament de la insuficiència cardíaca (*N Engl J Med*, 341, 709-717, 1999). També va reduir en un 35% el nombre d'ingressos per insuficiència cardíaca i va millorar els símptomes. El tractament amb espironolactona va ser ben tolerat. La incidència d'hiperpotassèmia va ser similar en els dos grups, però la ginecomàstia va ser més freqüent en els pacients tractats amb espironolactona (10% dels homes) respecte al del grup placebo (1%).

Conclusió

Els resultats d'estudis recents indiquen que els bloquejadors β -adrenèrgics i l'espironolactona poden millorar la supervivència i disminuir la incidència d'esdeveniments cardiovasculars en pacients amb insuficiència cardíaca. Amb les dades disponibles, es podria considerar la prescripció de bloquejadors β -adrenèrgics en els pacients amb classe funcional II-III que continuen amb símptomes malgrat el tractament amb IECA i diürètics. En fases avançades de la malaltia l'addició d'espironolactona al tractament amb IECA i diürètics de nansa millora el pronòstic.

Els assaigs clínics recents han confirmat que la digoxina millora els símptomes i redueix el nombre d'ingressos, però no redueix la mortalitat. Per tant, se'n pot considerar l'ús en els pacients amb insuficiència cardíaca i ritme sinusal que presenten símptomes persistents malgrat els demés fàrmacs.

Naratriptan, zolmitriptan i rizatriptan

Des de la introducció del sumatriptan, el primer agonista dels receptors de la serotonina, per al tractament de la crisi aguda de migranya, s'han desenvolupat nous fàrmacs del mateix grup. En aquest número es revisen les dades sobre l'eficàcia i la seguretat dels nous agonistes dels receptors de la serotonina comercialitzats **naratriptan**, **zolmitriptan** i **rizatriptan**.

Característiques farmacocinètiques

El **naratriptan** ($t_{1/2}$ =5-7h) té una biodisponibilitat oral d'entre 63 i 74%, és metabolitzat al fetge a metabòlits actius i un 70% s'elimina en forma inalterada per l'orina. El **zolmitriptan** té una biodisponibilitat per via oral d'un 40% i una semivida d'eliminació de 2,5-3 h. És metabolitzat al fetge a un metabòlit actiu, l'*N*-desmetilzolmitriptan i més d'un 60% s'excreta per l'orina en forma inalterada. El **rizatriptan** té una biodisponibilitat i una eliminació similars al zolmitriptan, però l'inici de la seva acció és més ràpid que el del sumatriptan.

Eficàcia clínica

En assaigs clínics comparatius amb placebo, l'eficàcia al cap de 2 h va ser superior amb zolmitriptan i rizatriptan, però no amb naratriptan, per al qual la superioritat sobre placebo només s'observa a les 4 h.

En estudis comparatius amb sumatriptan, el **naratriptan** ha donat lloc a una millor resposta a les 4 h, però la majoria d'assaigs amb aquest fàrmac presenten les dades només en aquest interval de temps, fet que potser sobrevalora la seva eficàcia respecte als altres fàrmacs del grup. En un assaig clínic comparatiu, el naratriptan (2,5 mg) va ser menys eficaç que el sumatriptan (100 mg) a les 4 h, però es va associar a menys recurrències i a un millor perfil d'efectes adversos (*Drug Ther Bull*, 36, 41-44, 1998). Els estudis comparatius de **zolmitriptan** (5 mg) amb sumatriptan (100 mg) han mostrat taxes de millora del dolor similars a les 2 h i de recurrències a les 24 h (*Drug Ther Bull*, 36, 41-44, 1998).

Efectes adversos

Els efectes adversos de naratriptan, zolmitriptan i rizatriptan són similars als de sumatriptan. Els més

freqüents són malestar, mareig, nàusees, vòmits, rigidesa, sedació i sensació d'opressió precordial (atribuïda a un espasme esofàgic, tot i que no se'n coneix bé el mecanisme). En general, són reaccions lleus que depenen de la dosi (*Lancet*, 351, 1043-1051, 1998). També s'han descrit episodis d'origen coronari, en pacients amb patologia cardiovascular prèvia, en els quals es consideren contraindicats (*Drugs*, 56, 811-824, 1998).

Contraindicacions i precaucions

Els agonistes serotoninèrgics estan contraindicats en persones de més de 65 anys i en pacients amb cardiopatia isquèmica o amb hipertensió arterial de difícil regulació. La seva administració simultània amb ergòtics pot produir reaccions vasoespàstiques. No es recomana iniciar tractament amb un agonista serotoninèrgic fins que han trascorregut almenys 24 h des de la retirada de l'ergotamina. En pacients que prenen IMAO, cal esperar dues setmanes abans d'iniciar tractament. Es consideren contraindicats durant la gestació i la lactància.

Dosificació

La dosi inicial recomanada de **zolmitriptan** és de 2,5 mg per via oral. Si els símptomes persisteixen o hi ha una recurrència durant les primeres 24 h, es pot administrar una segona dosi de 5 mg, però no abans de 2 h. La dosi màxima recomanada és de 15 mg al dia (5 mg en hepatòpates). La dosi inicial de **naratriptan** és de 2,5 mg, i la de **rizatriptan** de 10 mg, per via oral. No s'aconsella una segona dosi d'aquests fàrmacs si no hi ha resposta, només si hi ha recurrència després d'una millora inicial. Cal reduir les dosis de naratriptan i rizatriptan en pacients amb insuficiència hepàtica o renal.

Conclusió

En el tractament de l'atac agut de migranya, zolmitriptan, naratriptan i rizatriptan tenen una eficàcia i un perfil d'efectes adversos similar als de sumatriptan. Amb les dades disponibles, no suposen cap avantatge respecte a sumatriptan. A més, manquen dades d'eficàcia i de seguretat a llarg termini per establir el seu lloc en terapèutica.

Data de redacció d'aquest butlletí: **octubre de 1999**

En el proper número: **Prevenició secundària de l'infart de miocardi.
Zanamivir.**

Butlletí d'informació terapèutica del Servei Català de la Salut

Director Carles Constante i Beitia. **Subdirector** Eugeni Sedano i Monasterio. **Coordinadora** Maria Eugènia Carballo i López.

Redacció Institut Català de Farmacologia. **Cap de redacció** Joan-Ramon Laporte i Roselló. **Redactora** Montserrat Bosch i Ferrer.

Comité científic Antònia Agustí i Escasany, Josep Maria Arnau de Bolós, Xavier Bonafont i Pujol, Montse Bosch i Ferrer, Josefina Caminal i Homar, Joan Costa i Pagès, Eduard Diogène i Fadini, Maria Ignàsia Ferrer i Salvans, Pau Ferrer i Salvans, Antoni Gilabert i Perramon, Francesc Jané i Carrencà, Joan-Ramon Laporte i Roselló, Albert Ledesma i Castellort, Pilar López i Calahorra, Carles Llor i Vilà, Eduard Mariño i Hernández, Rosa Monteserin i Nadal, Pau Salvà i Lacombe.

Secretària tècnica Silvia Vila Florensa

Composició Mim Disseny Gràfic

Impressió Imprimeix - Dip. Legal B. 16.177-87

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria de la Comissió d'Informació Terapèutica, Servei Català de la Salut**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.
