

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 615.22:616.12-008.46

TOFAN ELENA

**OPTIMIZAREA FARMACOTERAPIEI INSUFICIENȚEI
CARDIACE CRONICE PRIN UTILIZAREA LOSARTANULUI,
LISINOPRILULUI ȘI ASOCIERII LOR**

314.01 FARMACOLOGIE ȘI FARMACOLOGIE CLINICĂ

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2015

Teza a fost elaborată în cadrul Catedrei Farmacologie și farmacie clinică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Conducător științific: **Gonciar Veaceslav**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar.

Consultant științific: **Butorov Ivan**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Referenți oficiali: **Revenco Valeriu**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, USMF "Nicolae Testemițanu"
Liudmila Baxan, doctor în științe medicale, șef serviciu etichetare și prospect din cadrul SAMECF, Agenția Medicamentului

Membrii Consiliului Științific Specializat:

Președinte: **Ghicavii Victor**, membru corespondent a AȘM, Om Emerit în Științe, Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova, profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale

Secretar: **Stratu Ecaterina**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, USMF "Nicolae Testemițanu"

Membri: **Dubcenco Valeriu**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Centrul Național de Management în Sănătate, MS RM
Darciuc Victor, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar, USMF "Nicolae Testemițanu"
Bacinschii Nicolae, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar, USMF "Nicolae Testemițanu"
Grib Liviu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, USMF "Nicolae Testemițanu"

Susținerea va avea loc la „03” iunie 2015, ora 14:00, în ședința Consiliului Științific Specializat DH 50.314.01-01. „Farmacologie, farmacologie clinică” de la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova, pe adresa Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.

Teza de doctor, lucrările științifice în baza cărora se susține teza și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova la adresa: Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165 și pe pagina web a C.N.A.A. (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la „30” aprilie 2015.

Secretar științific al Consiliului Științific Specializat,
Ecaterina Stratu, doctor în științe medicale, conferențiar universitar _____

Conducător științific,
Gonciar Veaceslav, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar _____

Consultant științific,
Butorov Ivan, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar _____

Autor, Tofan Elelna _____

© **Tofan Elena**, 2015

REPERELE CONCEPTUALE ALE LUCRĂRII

Actualitatea temei. Insuficiența cardiacă cronică (ICC) este un sindrom clinic complex, caracterizat printr-un grup de simptome ce apar datorită perfuziei insuficiente a organelor și țesuturilor la efort fizic sau în repaus, la care se asociază dereglarea funcției sistolice a inimii cu afișarea fenomenelor de stază în circuitul sanguin mare și mic. Veriga patogenică de bază în dezvoltarea ICC este compromiterea funcției cardiace cu dereglarea diastolei și sistolei, ce are loc în urma afectării miocardului, precum și a dezechilibrului dintre sistemele de vasoconstricție și vasodilatare ale organismului [1, 5].

Insuficiența cardiacă cronică este cea mai frecventă consecință a afecțiunilor cardiovasculare, care se impun tot mai categoric printre problemele de bază ale medicinei datorită prevalenței înalte și mortalității sporite, spitalizărilor frecvente și cheltuielilor mari ce le invocă [2, 3, 4]. Una dintre cauzele de bază ale dezvoltării ICC este cardiopatia ischemică (CPI), astfel că printre bolnavii cu CPI un contingent ponderal îl prezintă pacienții cu deficit al funcției contractile a miocardului ventriculului stâng [6].

Inițierea timpurie și alegerea adecvată a farmacoterapiei ICC este singura modalitate de a guverna termenii de progresiune și gravitatea manifestărilor acesteia la majoritatea bolnavilor. Studiarea detaliată a mecanismelor etiologice și a lanțurilor patogenice ce întrețin evoluția ICC ajută la înțelegerea bolii, elaborarea schemelor de tratament farmacologic și patogenic, care să fie individualizat în funcție de varianta maladiei și particularitățile evolutive ale tabloului clinic la fiecare pacient în parte.

Descrierea situației în domeniul de studiu și identificarea problemelor de cercetare

În pofida acestor beneficii, multiple studii revizuite au demonstrat că monoterapia este capabilă să controleze eficient simptomele ICC doar la un număr redus de pacienți. Acest fenomen se datorează etiologiei multifactoriale și verigilor patogenice multiple responsabile de apariția și evoluția bolii [4]. În legătură cu acest fapt, un interes deosebit prezintă administrarea concomitentă a IECA și ARA II, medicamente care acționează la diferite niveluri ale SRAA. În literatura de specialitate este argumentat destul de convingător și deplin efectul administrării IECA la bolnavii cu ICC de origine ischemică, pe când utilizarea ARA II este elucidată insuficient și necesită a fi studiată. Sunt descrise clar particularitățile acțiunii asupra diversilor parametri și funcții ale cordului a diferitor preparate medicamentoase utilizate separat [5, 9], însă există puține lucrări în care s-ar descrie posibilitatea utilizării asociate a IECA și ARA II în tratamentul bolnavilor cu ICC. Cu atât mai mult, nu au fost studiate posologia, eficiența și inofensivitatea utilizării asociate a acestor preparate în ICC de diferită CF.

Desfășurarea unor studii care ar descrie posibilitatea utilizării asociate a IECA și ARA II la tratamentul bolnavilor cu ICC prezintă un interes științific și practic deosebit, care va da

posibilitatea de a răspunde la un șir de întrebări și va contribui la optimizarea tratamentului ICC prin ajustarea tratamentului în funcție de varianta patogenetică și particularitățile clinice ale bolii, precum și prin monitorizarea inofensivității IECA și ARA II.

Inițierea timpurie și alegerea adecvată a farmacoterapiei ICC determină la modul direct rapiditatea dezvoltării și progresării patologiei, precum și gravitatea acesteia la majoritatea bolnavilor. Studiarea detaliată a mecanismelor etiologice și a lanțurilor patogenice evolutive ale ICC ajută la înțelegerea bolii, elaborarea schemelor de tratament farmacologic și patogenic individualizat, în funcție de varianta și particularitățile evolutive ale patologiei la fiecare pacient în parte.

De consemnat în urma celor expuse anterior, importanța și rațiunea studierii posibilității de a bloca mai pronunțat SRAA prin utilizarea terapiei asociate cu preparate din grupul IECA și ARA II. În studiul dat ne-am propus elaborarea și implementarea unor abordări terapeutice individualizate, cu administrarea concomitentă a IECA și ARA II la bolnavii cu ICC, pentru a reuși un management eficient al suferinței cu ameliorarea și controlul mai sigur al simptomelor, precum și pentru îmbunătățirea prognosticului și a calității vieții bolnavilor.

Scopul cercetării: studiul eficacității și inofensivității inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei lisinopril, antagonistului receptorilor angiotensinei II losartan și asocierii lor în tratamentul complex al insuficienței cardiace cronice clasa funcțională II-IV.

Obiectivele cercetării. Pentru realizarea scopului au fost trasate următoarele obiective:

1. Determinarea evoluției tabloului clinic, parametrilor hemodinamici și morfofuncționali ai cordului la pacienții cu ICC de origine ischemică la tratamentul complex cu losartan.
2. Aprecierea eficacității tratamentului complex cu lisinopril la bolnavii cu ICC de origine ischemică după evoluția simptomelor clinice, parametrilor hemodinamici și morfofuncționali ai cordului.
3. Estimarea eficacității tratamentului asociat cu losartan și lisinopril în cadrul farmacoterapiei complexe a pacienților cu ICC de origine ischemică.
4. Studiul influenței tratamentului complex cu losartan, lisinopril și asocierii lor asupra toleranței la efort fizic și calității vieții la bolnavii cu ICC de origine ischemică.
5. Elaborarea unor scheme terapeutice individualizate vizavi de dozarea și administrarea losartanului, lisinoprilului și asocierii lor în tratamentul de durată al ICC de origine ischemică.
6. Monitorizarea inofensivității tratamentului complex cu losartan, lisinopril și asocierii lor la pacienții cu ICC de origine ischemică.

Metodologia cercetării științifice. Studiul efectuat este de gen clinico-analitic. Pentru aprecierea eficacității și inofensivității tratamentului cu losartan, lisinopril și asocierii lor s-au

determinat parametrii clinici, hemodinamici și morfofuncționali adecvați în conformitate cu studiile și recomandările contemporane. Pentru cercetarea și soluționarea scopului și obiectivelor abordate s-au utilizat metode de sistematizare, analiză, monitorizare, evaluare și statistică.

Noutatea și originalitatea științifică: în premieră a fost cercetată interdependența între efectul cardio-hemodinamic caracteristic și dozarea lisinoprilului, losartanului și asocierii lor. S-au obținut date noi referitoare la corelarea eficacității și inofensivității tratamentului asociat al antagonistului receptorilor angiotensinici și inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei în tratamentul complex al ICC de origine ischemică. De asemenea, în premieră s-a apreciat nivelul peptidului natriuretic cardiac cu valoare prognostică a maladiei prin estimarea gradului de severitate a ICC și controlul tratamentului efectuat la pacienții cu insuficiență cardiacă. Rezultatele studiului au adus noi viziuni asupra posibilității și particularităților de asociere a IECA și ARA II în tratamentul ICC de origine ischemică, inclusiv prin influența asupra calității vieții și a parametrilor ce reflectă starea funcțională a rinichilor la acești pacienți.

Problema științifică soluționată: cercetarea eficacității și inofensivității tratamentului medicamentos al pacienților cu ICC CF II-IV de origine ischemică prin utilizarea lisinoprilului, losartanului sau asocierii lor prin optimizarea și individualizarea schemelor terapeutice, utilizării raționale a preparatelor studiate în funcție de proprietățile farmacologice ale acestora și particularitățile funcționale ale pacientului.

Semnificația teoretică. Studiul efectuat a permis obținerea de date noi referitoare la evoluția tabloului clinic, parametrilor hemodinamici și morfofuncționali ai cordului la bolnavii cu ICC CF II-IV de origine ischemică la tratament cu losartan, lisinopril și asocierea lor. Asocierea lisinoprilului și losartanului la schemele standard de tratament a insuficienței cardiace cronice a demonstrat un beneficiu terapeutic important, relevat prin creșterea toleranței la efort fizic și a calității vieții în condițiile unei inofensivități sigure. Datele obținute vin să argumenteze posibilitatea asocierii IECA și ARA II în tratamentul complex al pacienților cu ICC de origine ischemică.

Valoarea aplicativă. A fost argumentată raționalitatea schemelor terapeutice individualizate elaborate pentru medicația bolnavilor cu ICC de origine ischemică cu includerea lisinoprilului, losartanului sau asocierea acestora în baza studiului complex asupra eficacității (manifestărilor clinice, parametrilor morfofuncționali și hemodinamici ai cordului, toleranței la efort fizic și calității vieții) și inofensivității tratamentului.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

1. Pentru eficiența unei farmacoterapii individualizate a pacienților cu ICC de origine ischemică este argumentată determinarea indicilor morfologici (volumele și dimensiunile telesistolice și telediastolice) și funcționali (frecvența contracțiilor cardiace, fracția de ejeție, minut-volumul)

ai ventriculului stâng, cât și a indicilor hemodinamicii sistemice (tensiunea arterială sistolică, diastolică și medie, rezistența vasculară periferică totală).

2. Includerea asociată a losartanului și lisinoprilului în tratamentul ICC de origine ischemică sporește semnificativ eficiența tratamentului de bază, ce se manifestă prin diminuarea mai evidentă a indicilor hemodinamicii sistemice, cât și a celor cardiaci.
3. Utilizarea losartanului, lisinoprilului sau combinarea acestor preparate contribuie la ameliorarea simptomelor de bază ale ICC și la creșterea toleranței de efort fizic, ceea ce are un impact favorabil asupra indicatorilor de calitate a vieții pacienților.
4. Analiza parametrilor clinico-paraclinici, efectuată la finele tratamentului cu losartan, lisinopril sau asocierea lor demonstrează un profil bun de inofensivitate a preparatelor administrate în calitate de terapie suplimentară la tratamentul standard al ICC de origine ischemică.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului, care au demonstrat utilitatea losartanului, lisinoprilului sau asocierii acestora pentru tratamentul ICC de origine ischemică, au fost implementate în practica medicală la Spitalul Clinic al MS RM, în procesul de instruire la Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” – la Clinica Medicală nr. 6, catedrele de Farmacologie și farmacologie clinică, de Farmacologie și farmacie clinică.

Aprobarea rezultatelor științifice. Materialele studiului au fost prezentate și discutate în cadrul reuniunilor științifice de nivel național și internațional: Congresul II de medicină internă cu participare internațională (Chișinău, 2009); Conferința științifico-practică cu participare internațională „Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice” (Chișinău, 2011); Conferința a XIV-a științifică internațională „Bioetica, filosofia și medicina în strategia de asigurare a securității umane” (Chișinău, 2012); Клиническая и экспериментальная фармакология метаболических корректоров, органопroteкция, доказательная медицина; VI-я Всеукраинская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 90-летию профессора О.О. Столярчук (Vinița, Ucraina, 2010); Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2010, 2012, 2013, 2014).

Rezultatele cercetării au fost relatate și aprobate în cadrul: ședinței comune a catedrelor de Farmacologie și farmacologie clinică, de Farmacologie și farmacie clinică, Boli Interne Nr.6 (proces-verbal nr. 11 din 22 ianuarie 2013); seminarului republican științifico-metodic de profil Farmacologie, farmacologie clinică (proces-verbal nr.1 din 2.10.2013).

Publicații la tema tezei: au fost relatate 12 lucrări științifice, inclusiv 10 articole, 4 dintre care sunt de singur autor, 1 recomandare metodică și obținute 6 certificate de inovator.

Volumul și structura tezei: teza este expusă pe 148 de pagini de text dactilografiat și include: introducere, reviu literaturii, material și metode, 2 capitole de cercetări proprii, sinteza

rezultatelor, concluzii generale, recomandări practice și anexe. Materialul ilustrativ include 33 tabele și 42 figuri. Indicele bibliografic citează 163 surse literare.

Cuvinte-cheie: insuficiență cardiacă cronică, cardiopatie ischemică, losartan, lisinopril, tratament asociat.

CONȚINUTUL TEZEI

Capitolul 1. MECANISMELE PATOGENICE DE DEZVOLTARE A INSUFICIENȚEI CARDIACE CRONICE ȘI UNELE ASPECTE ALE TRATAMENTULUI CONTEMPORAN

În capitol sunt analizate și sintetizate datele din literatură referitor la aspectele medico-sociale ale insuficienței cardiace cronice, rolul sistemului renină-angiotensină-aldosteron în patogenia insuficienței cardiace cronice, tratamentul farmacologic contemporan al insuficienței cardiace cronice și utilizarea asociată a antagoniștilor receptorilor angiotensinei II și a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei în tratamentul insuficienței cardiace cronice. Asocierea dintre IECA și ARA II prezintă interes sporit, deoarece oferă blocarea completă a SRAA și, aparent, are proprietăți organoprotective accentuate. De asemenea, la administrarea ARA II se va reduce doza de IECA și, prin urmare, va îmbunătăți toleranța tratamentului în ansamblu. Deși eficacitatea și inofensivitatea acestei combinații de medicamente s-a studiat predominant la pacienții cu ICC severă, putem presupune, că în unele cazuri este justificată utilizarea precoce a acesteia (de exemplu, în dereglările preponderent diastolice ale contractilității miocardului VS). Însă, dovezi certe despre siguranța utilizării în practica medicală a combinației dintre IECA și ARA II s-au obținut doar în afecțiunile renale non-diabetice. Perspective apropiate de utilizare a acestei combinații sunt în nefropatia diabetică cu proteinurie pronunțată și hipertensiunea arterială esențială, în special cea malignă și/sau refractară la tratamentul standard. Posibilitatea administrării asociate a preparatelor IECA și ARA II în insuficiența cardiacă severă este limitată într-o anumită măsură, din cauza raportărilor despre interacțiunea nefavorabilă cu β -AB, deși ele pot fi contrazise în studii mai voluminoase [5, 7, 8, 9].

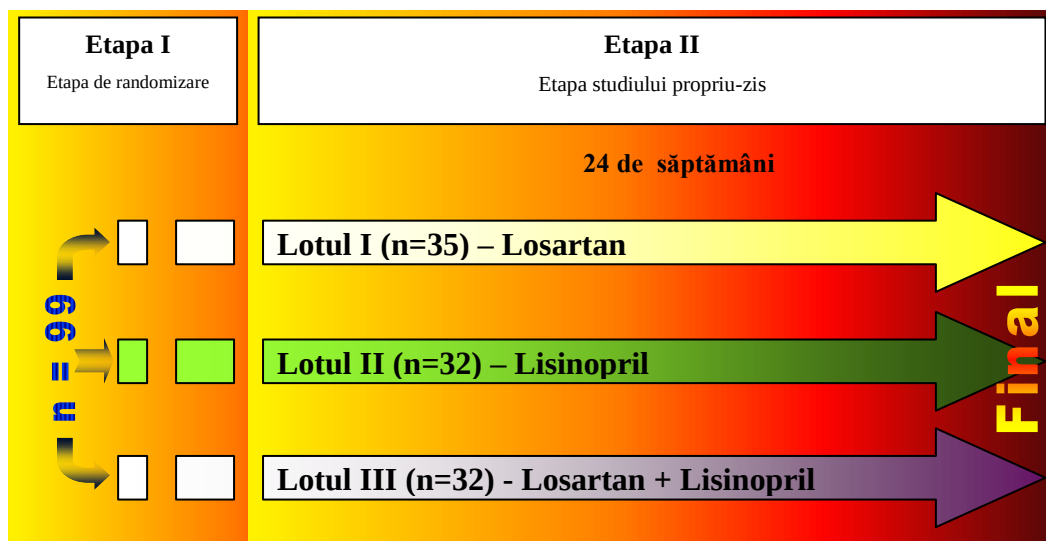
Capitolul 2. MATERIAL ȘI METODE

Caracteristicile clinico-statutare ale bolnavilor incluși în studiu. În studiu au fost incluși 99 de bolnavi cu simptome stabile de ICC CF II-IV conform clasificării Asociației Cardiologilor din New-York – NYHA (New-York Heart Association). Toți bolnavii studiați se aflau la evidență la Clinica Medicală nr. 6 a USMF „Nicolae Testemițanu”. La necesitate, s-a efectuat spitalizarea bolnavilor în secția Boli Interne a Spitalului Clinic al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova.

Numărul total de bolnavi cu semne clinice de ICC a inclus 73 bărbați (73,7%) și 26 femei (26,3%) în vârstă de 48-72 de ani, vârsta medie fiind $61,8 \pm 9,2$ ani. Din numărul total de bolnavi

incluși în studiu, la 50 (50,5%) dintre ei s-a diagnosticat ICC CF II, la 35 (35,4%) – CF III și la 14 (14,1%) – CF IV. Din datele anamnestice, durata medie a ICC a fost de $4,85 \pm 2,02$ ani.

Angina pectorală de efort CF I s-a diagnosticat la 31 bolnavi (31,3%), CF II – la 56 (56,6%), CF III – 12 (12,1%), CF medie a CPI – 1,85 puncte. Durata medie a CPI a fost de $8,34 \pm 2,61$ ani. La toți bolnavii cu ICC, incluși în studiu, s-a depistat dereglarea funcției de contracție a miocardului VS, FE fiind în medie egală cu $39,2 \pm 6,4\%$. Studiul a durat 26 de săptămâni (2 săptămâni – etapa inițială și 24 de săptămâni studiul propriu-zis – tratamentul cu losartan, lisinopril sau asocierea lor) (schema 1).



Schema 1. Designul studiului propriu-zis

Eficiența preparatelor utilizate în studiu. Eficiența preparatelor s-a determinat prin chestionarea pacienților, examenul obiectiv, evaluarea parametrilor hemodinamici (frecvența contracțiilor cardiace (FCC), tensiunea arterială sistolică (TAs), diastolică (TAd), medie (Tam), rezistența vasculară totală (RVT), aprecierea parametrilor morfofuncționali ai cordului (DAS (diametrul atriului stâng), DTS (diametrul telesistolic) VS (ventriculului stâng), DTD (diametrul telediastolic) VS VTS (volumul telesistolic) VS și VTD (volumul telediastolic) VS, fracția de ejeecție (FE) și ΔS (viteza de contracție a cardiomiocitelor)).

Toleranța la efort fizic și calitatea vieții. Toleranța la efort fizic s-a apreciat prin testul de efort pe bicicleta ergometrică – cicloergometria (CEM) și testului de mers timp de 6 minute cu determinarea sarcinii pragale (SP), lucrului total efectuat (L), timpului de toleranță a sarcinii (TT), timpului de recuperare (TR). Calitatea vieții (CV) a fost evaluată cu ajutorul chestionarului SF-36 ce a permis aprecierea indicilor: starea fizică (PF), influența stării fizice asupra activității zilnice (RP), severitatea durerilor (BP), starea generală a sănătății (GH), vitalitatea (VT), activitatea socială (SF), starea emoțională (RF), starea psihică (MH). La bolnavii cu angină pectorală s-au luat în considerație volumul efortului fizic zilnic și necesitatea nictemerală de nitroglicerină.

Inofensivitatea tratamentului. Inofensivitatea s-a determinat prin parametrii de laborator (concentrația plasmatică a creatininei, ureei și potasiului, clearance-ul creatininei), toleranța la tratament și monitorizarea reacțiilor adverse.

Prelucrarea statistică a datelor obținute. Rezultatele obținute s-au prelucrat la un computer personal cu ajutorul pachetului de programe pentru analiză statistică „Statistica for Windows, Release 6.0 StatSoft, Inc.” (SUA). Analiza s-a efectuat prin grupare și determinare a mediei aritmetice și a deviației standard de la medie ($M \pm m$). Valorile medii obținute s-au comparat cu ajutorul criteriului t-Student par; valorile medii între două loturi de studiu s-au comparat cu ajutorul criteriului t-Student impar. La efectuarea analizei corelative s-au determinat parametrii corelației pare liniare. Pentru toate tipurile de analiză statistică datele s-au considerat veridice când $p < 0,05$.

Capitolul 3. INFLUENȚA TRATAMENTULUI COMPLEX CU LOSARTAN ȘI LISINOPRIL ASUPRA EVOLUȚIEI INSUFICIENȚEI CARDIACE CRONICE DE ORIGINE ISCHEMICĂ

3.1.Eficacitatea tratamentului complex cu losartan al insuficienței cardiace cronice de origine ischemică

3.1.1. Influența tratamentului complex cu antagonistul receptorilor angiotensinei II - losartan asupra tabloului clinic, parametrilor hemodinamici și morfofuncționali ai cordului.

La examinarea inițială a bolnavilor din lotul studiat s-a determinat prezența: la 35 (100%) a dispneei la efort de diferit grad; la 3 (8,6%) – a dispneei în repaus; la 8 (22,9%) – a acrocianozei; la 23 (65,7%) – a palpitațiilor; la 30 (85,7%) – a slăbiciunii generale. La examinarea obiectivă s-a constatat: la 27 (77,1%)- edeme periferice; la 20 (57,1%) – hepatomegalie, la 8 (22,9%) – semne auscultative de stază în pulmoni (tab. 3.1.1.1).

Tabelul 3.1.1.1. Dinamica manifestărilor clinice ale ICC sub influența tratamentului cu losartan

Indicii tabloului clinic	Inițial	După 12 săptămâni	După 24 săptămâni
Slăbiciune generală (numărul de bolnavi - absolut și relativ %)	30 (85,7)	17 (48,5)	10 (28,5)
Dispneea la efort fizic (numărul de bolnavi - absolut și relativ %)	35 (100)	20 (57,1)	11 (31,4)
Dispneea în repaus (numărul de bolnavi - absolut și relativ %)	3 (8,5)	2 (5,7)	1 (2,8)
Palpitații (numărul de bolnavi - absolut și relativ %)	23 (65,7)	13 (37,1)	6 (17,1)
Acrocianoză (numărul de bolnavi - absolut și relativ %)	8 (22,8)	3 (8,6)	1 (2,8)
Edeme periferice (numărul de bolnavi - absolut și relativ %)	27 (77,1)	17 (48,5)	15 (42,8)

Tratamentul complex cu losartan a influențat benefic dinamica tabloului clinic al ICC după 12 și 24 de săptămâni, manifestat prin diminuarea semnificativă a pacienților cu dispnee la efort fizic și în repaus, cu slăbiciune generală, cu palpitații și acrocianoză, precum și a favorizat dispariția edemelor periferice (tab.3.1.1.1).

În baza datelor subiective și obiective la 18 pacienți (51,4%) s-a instalat gradul II de ICC după NYHA, la 10 (28,6%) – gradul III de ICC după NYHA, iar la 7 (20%) – gradul IV de ICC după NYHA. După 12 săptămâni de tratament complex cu losartan s-a înregistrat o majorare a numărului de pacienți cu ICC CF II a 22 (sau 62,8%) datorită micșorării numărul pacienților cu ICC CF III până la 8 (sau 22,9%) și CF IV până la 4 (sau 11,4%). O dinamică și mai favorabilă s-a constatat și după 24 de săptămâni de tratament, relevată prin ameliorarea CF a ICC datorită micșorării numărului de pacienți cu CF III și CF IV a ICC. Concomitent la pacienți după 24 de săptămâni de tratament complex cu losartan s-a micșorat numărul mediu de accese de angină pectorală într-o săptămână de la $5,7 \pm 0,1$ până la $1,5 \pm 0,1$ ($p < 0,001$) sau cu 73,7%.

Studiul influenței losartanului asupra manifestărilor clinice ale ICC în funcție de doza administrată ne-a relevat că după 12 săptămâni de tratament la doza de 50 și 75 mg/zi nu s-au înregistrat modificări semnificative în dinamica CF a ICC în comparație cu datele inițiale, în timp ce doza de 100 mg/zi a favorizat trecerea 1 (2,8%) pacient în grupul de bolnavi cu ICC CF I, a majorat numărul de bolnavi cu ICC CF II de la 7 (20,0%) până la 9 (25,7%), a diminuat cel cu ICC CF III de la 5 (14,3%) până la 2 (5,7%) și nu a modificat numărul de bolnavi cu ICC CF IV. Modificările pozitive pe parcursul terapiei au influențat benefic dinamica mediei CF ICC, care s-a micșorat eventual de la 2,5 până la 2,3 (cu 8,0%; $p < 0,05$). După 24 săptămâni de tratament cu losartan s-a constatat că doza de 50 mg/zi a determinat micșorarea mediei CF de la 2,7 până la 2,3 puncte (de 1,2 ori; cu 14,8%; $p < 0,05$), de 75 mg/zi – de la 2,5 până la 1,9 puncte (de 1,3 ori; cu 24,0%; $p < 0,001$) și de 100 mg/zi – de la 2,5 până la 1,9 puncte (de 1,3 ori; cu 24,0%; $p < 0,001$).

Tabelul 3.1.1.2. Dinamica parametrilor hemodinamici la tratamentul cu losartan ($M \pm m$)

Indicele	Inițial	După 12 săptămâni	După 24 săptămâni
DD, un.	$110 \pm 11,9$	$102 \pm 9,3$	$99,2 \pm 7,5$
RVT, dyn x s x cm ⁻⁵	$1377,1 \pm 503,7$	$1211,2 \pm 404,8$	$1201,3 \pm 377,8$
FCC băț/min	$81,7 \pm 10,2$	$81,2 \pm 9,8$	$80,2 \pm 9,9$
TAs mm Hg	$145,6 \pm 15,8$	$142,7 \pm 13,9$	$139,2 \pm 10,1$
TAd mm Hg	$88,1 \pm 7,2$	$83,3 \pm 6,9$	$80,5 \pm 6,5$

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – diferențele față de datele inițiale sunt statistic veridice.

Studiul influenței tratamentului cu losartan asupra parametrilor hemodinamici după 12 săptămâni a demonstrat o micșorare neesențială a FCC, TAs, TAd, RVT și DD. Această tendință era mai semnificativă după 24 de săptămâni de tratament. Trebuie menționat că diminuarea TAs și TAd a fost mai evidentă la pacienții cu HTA asociată ICC (tab 3.1.1.2). S-a observat că

modificările TAs și TAd, sub influența tratamentului cu losartan, în funcție de doza administrată, cel mai pronunțat s-a obținut la doza de 100 mg/zi de losartan.

După 12 săptămâni de administrare a losartanului s-a înregistrat dinamica pozitivă a indicilor morfofuncționali ai cordului prin diminuarea DAS DTS VS și micșorarea nesemnificativă a DTD VS, VTS VS și VTD VS. Frația de ejeție s-a majorat evident, iar ΔS neesențial, de asemenea s-a înregistrat o tendință de majorare a DC și a MV. După 24 de săptămâni de tratament cu includerea losartanului s-au înregistrat schimbări mai evidente ale parametrilor morfofuncționali studiați ai cordului. Astfel, a avut loc diminuarea semnificativă a DAS, a DTS VS și a DTD VS, majorarea esențială a FE a VS și DC cu o tendință de creștere a MV (tab. 3.1.1.3).

Tabelul 3.1.1.3. Valorile parametrilor morfofuncționali ai cordului la pacienții cu ICC la tratament cu losartan

Indicele	Inițial	După 12 săptămâni	După 24 săptămâni
DAS, cm	4,48 ± 0,11	4,37 ± 0,09*	4,28 ± 0,05**
DTS VS, cm	5,42 ± 0,17	5,23 ± 0,11	4,99 ± 0,07*
DTD VS, cm	6,70 ± 0,25	6,42 ± 0,22	6,18 ± 0,22*
DC, ml	63,4 ± 2,4	64,5 ± 2,9	70,3 ± 2,4**
MV, l/min	6,08 ± 0,98	6,21 ± 0,89	6,25 ± 0,41
ΔS , %	18,3 ± 0,7	18,8 ± 0,9	19,1 ± 0,7
FE %	35,4 ± 0,61	37,8 ± 0,50*	39,4 ± 0,32*

Notă: *-p<0,05; **p<0,01; ***p< 0,001 – diferențele față de datele inițiale sunt statistic veridice.

Tabelul 3.1.1.4. Dinamica indicilor procesului de remodelare a miocardului la tratamentul cu losartan (M±m)

Indicele	Inițial	După 12 săptămâni	După 24 săptămâni
IMM VS, g/m ²	131,4 ± 7,1	127,4 ± 6,0	117,7 ± 5,2**
GRP, %	48,2 ± 1,4	46,3 ± 1,2	44,0 ± 1,1**
PTD VS, mm Hg	12,6 ± 1,0	11,5 ± 0,9	10,9 ± 0,5
VTD VS/ SC, ml/m ²	49,9 ± 1,9	47,8 ± 1,2	46,6 ± 0,8*

Notă: *p<0,05; **p<0,01; ***p< 0,001 – diferențele față de datele inițiale sunt statistic veridice;

Rezultatele studiului au demonstrat că includerea losartanului în componența terapiei complexe a ICC a manifestat efect favorabil asupra indicilor procesului de remodelare a miocardului. La finele tratamentului s-a înregistrat o dinamică pozitivă a următorilor indici: diminuarea indicelui de modelare a miocardului ventriculului stâng (IMMVS), grosimii relative a peretelui miocardului (GRP) și VTD SC (tab. 3.1.1.4).

3.1.2. Impactul tratamentului complex cu antagonistul receptorilor angiotensinei - losartan asupra toleranței la efort fizic și calității vieții. Tratamentul complex cu losartan, în comparație cu datele inițiale, după 12 și 24 de săptămâni a determinat majorarea LT de la 95,7±34,7 W până la 120,9±50,7 W (cu 26,3%) și 152,2±71,0 W (cu 59,0%) respectiv și DT de la 195,2±79,3 s până la 227,1±82,8 s (cu 16,3%) și până la 266,1±90,1 s (cu 36,3%) (tab. 3.1.2.1).

Dinamică pozitivă s-a obținut și la înregistrarea TAs, TAd și FCC max. Astfel, după 12 săptămâni de tratament cu losartan și terapia standard TAs max s-a micșorat de la $181,1 \pm 13,8$ mm Hg până la $177,8 \pm 12,6$ mm Hg (cu 1,8%), TAd max – de la $109,5 \pm 7,2$ mm Hg până la $106,5 \pm 5,7$ mm Hg (cu 2,7%), iar FCC max – de la $113,3 \pm 12,5$ băt./min până la $107,9 \pm 11,1$ băt./min (cu 4,8%). După 24 de săptămâni dinamica acestor indici a continuat să fie pozitivă cu diminuarea TAs max până la $176,3 \pm 12,4$ mm Hg (cu 2,7%), TAd max – până la $105,8 \pm 6,3$ mm Hg (cu 3,4%), iar FCC max – până la $107,2 \pm 13,8$ băt./min (cu 5,4%) (tab.3.1.2.1).

Cauzele stopării CEM la inițierea studiului au fost dispneea (18), depresia segmentului ST (12) și oboseala (5) pacienți. După 12 săptămâni de administrare a losartanului pe fundalul majorării volumului de lucru efectuat și a duratei efortului fizic, s-a micșorat numărul de bolnavi care au stopat CEM din cauza dispneei până la 16 și oboselii – de la 5 la 4. După 24 de săptămâni, pe fundalul volumului de lucru efectuat și a duratei efortului fizic mai majorate, a prevalat depresia segmentului ST drept cauză de bază în stoparea probei cicloergometrice.

Tabelul 3.1.2.1. Dinamica indicilor CEM la tratamentul cu losartan ($M \pm m$)

Indicele	Inițial	După 12 săptămâni	După 24 săptămâni
LT, W	$95,7 \pm 34,7$	$120,9 \pm 50,7$	$152,2 \pm 71,0$
DT, s	$195,2 \pm 79,3$	$227,1 \pm 82,8$	$266,1 \pm 90,1$
TAs max, mm Hg	$181,1 \pm 13,8$	$177,8 \pm 12,6$	$176,3 \pm 12,4$
TAd max, mm Hg	$109,5 \pm 7,2$	$106,5 \pm 5,7$	$105,8 \pm 6,3$
FCC max, băt./min	$113,3 \pm 12,5$	$107,9 \pm 11,1$	$107,2 \pm 13,8$

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – diferențele față de datele inițiale sunt statistic veridice.

În cadrul testului de mers timp de 6 minute s-a constatat că până la inițierea tratamentului cu losartan în doza 50 mg/zi distanța parcursă a constituit $273,8 \pm 20,5$ m, iar după 12 și 24 săptămâni s-a majorat până la $319,7 \pm 25,3$ m și $327,5 \pm 24,2$ m. După 12 săptămâni de tratament cu losartan 75 mg/zi distanța medie s-a majorat de la $281,5 \pm 21,4$ m până la $344,8 \pm 22,7$ m (cu 22,5%; $p < 0,05$), iar după 24 de săptămâni până la $357,3 \pm 28,5$ m (cu 26,9%; $p < 0,001$). Rezultate similare s-au obținut și la pacienții care au administrat doza 100 mg/zi de losartan. Inițial, bolnavii din acest sublot au parcurs $280,1 \pm 22,2$ m, iar după 12 și 24 de săptămâni de tratament – $364,7 \pm 26,9$ m (cu 30,2%; $p < 0,05$) și $377,5 \pm 28,2$ m (cu 34,8%; $p < 0,001$).

Farmacoterapia complexă cu losartan a pacienților cu ICC de origine ischemică, prin dinamica pozitivă a tabloului clinic, parametrilor hemodinamici și morfofuncționali ai cordului, toleranța la efort fizic, a demonstrat o îmbunătățire a calității vieții după 12 săptămâni și, îndeosebi, după 24 săptămâni de tratament. Astfel, s-a constatat o ameliorare a stării fizice (PE) relevată prin majorarea capacității efortului fizic cu influențarea benefică a stării fizice asupra activității zilnice (RP) de îndeplinire a activităților habituale. Concomitent s-a diminuat severitatea durerii (BP) și intensitatea ei, ce a majorat posibilitatea activității de rutină. Acestea din urmă au contribuit la îmbunătățirea stării generale a sănătății (GH) și vitalității (VT), indici ce reflectă

evoluția stării de sănătate și eficiența tratamentului. Ameliorarea stării subiective și obiective a pacienților cu ICC de origine ischemică pe fundalul tratamentului complex cu losartan a determinat și evoluția benefică a activității sociale (SF), stării emoționale (RF) și psihice (MA) (fig. 3.1.2.1).

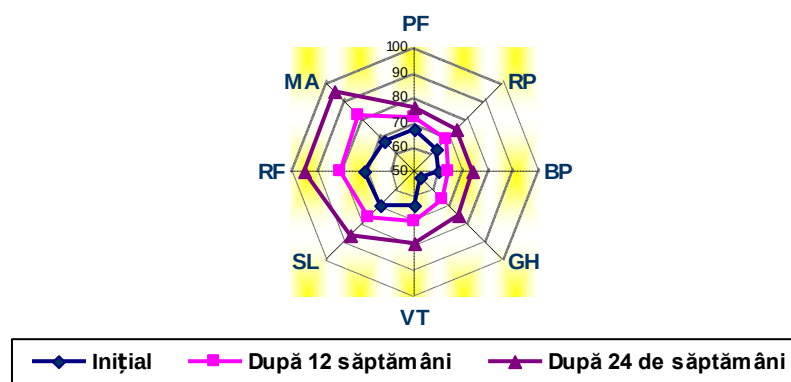


Figura 3.1.2.1. Dinamica indicilor calității vieții la tratamentul cu losartan

3.1.3. Inofensivitatea tratamentului complex cu losartan al pacienților cu insuficiență cardiacă cronică de origine ischemică. De rând cu aprecierea eficacității tratamentului complex cu losartan, în conformitate cu principiile utilizării raționale a medicamentelor, s-a inițiat monitorizarea inofensivității farmacoterapiei cu antagonistul receptorilor angiotensinici. Cu acest scop s-a studiat modificarea concentrației creatininei, ureei și potasiului în ser și clearance-ul creatininei la pacienții cu ICC de origine ischemică la tratamentul complex cu losartan. Datele prezentate demonstrează că tratamentul aplicat a influențat concentrația serică a creatininei, ureei și potasiului prin majorarea acestor indici, însă valorile lor nu au depășit limitele normei. După 12 săptămâni de tratament cu losartan valoarea indicelui s-a majorat până la $96,1 \pm 4,5 \mu\text{mol/l}$ (cu 21,3%; $p < 0,01$), iar după 24 de săptămâni acesta a rămas practic neschimbat și a constituit $95,2 \pm 4,2 \mu\text{mol/l}$ (cu 20,2% față datele inițiale; $p < 0,01$). Concentrația ureei în ser după 12 săptămâni s-a majorat nesemnificativ până la $5,4 \pm 0,5 \text{ mmol/l}$ (cu 14,9%; $p > 0,1$), iar după 24 de săptămâni – până la $5,3 \pm 0,5 \text{ mmol/l}$ (cu 12,8%; $p > 0,1$). Concentrația potasiului în ser după 12 săptămâni a determinat majorarea nesemnificativă a kaliului până la $4,5 \pm 0,5 \text{ mmol/l}$ (cu 7,1%; $p > 0,1$), iar după 24 de săptămâni – până la $4,6 \pm 0,5 \text{ mmol/l}$ (cu 9,5%; $p > 0,1$). Clearance-ul creatininei (CC) de la valoarea medie inițială $89,5 \pm 5,6 \text{ ml/min}$ s-a majorat după 12 săptămâni de tratament până la $98,4 \pm 6,5 \text{ ml/min}$ (cu 9,9%; $p > 0,1$) și până la $98,2 \pm 6,7 \text{ ml/min}$ (cu 9,7%; $p > 0,1$) după 24 de săptămâni (tab. 3.1.3.1).

Toleranța la losartan a fost bună. Pe parcursul tratamentului au fost semnalate efecte adverse (hipotensiune tranzitorie), care au necesitat micșorarea dozei în 2,9% din cazuri. Suspendarea preparatului nu a fost necesară în nici un caz.

Tabelul 3.1.3.1. Dinamica concentrației creatininei, ureei, potasiului în ser și clearance-ului creatininei la tratamentul complex cu losartan (M±m)

Indicele	Inițial	După 12 săptămâni	După 24 săptămâni
Creatinina (μmol/l)	79,2 ± 2,5	96,1 ± 4,5	95,2 ± 4,2
Ureea (mmol/l)	4,7 ± 0,4	5,4 ± 0,5	5,3 ± 0,5
Potasiul (mmol/l)	4,2 ± 0,4	4,5 ± 0,5	4,6 ± 0,5
Clearance-ul creatininei (ml/min.)	89,5 ± 5,6	98,4 ± 6,5	98,2 ± 6,7

Notă: *p<0,05; **p<0,01; ***p< 0,001 – diferențele față de datele inițiale sunt statistic veridice.

3.2. Eficacitatea tratamentului complex cu lisinopril a insuficienței cardiace cronice de origine ischemică

3.2.1. Influența tratamentului complex cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei - lisinopril asupra tabloului clinic, parametrilor hemodinamici și morfofuncționali ai cordului

La examinarea inițială a bolnavilor din lotul studiat s-a determinat prezența: la 32 (100%) a dispneei la efort de diferit grad; la 3 (9,4%) – a dispneei în repaus; la 7 (21,9%) – a acrocianozei; la 21 (65,6%) – a palpitațiilor; la 20 (62,5%) – a slăbiciunii generale. La examinarea obiectivă s-a constatat: la 26 (81,3%) - edeme periferice; la 10 (31,3%) – hepatomegalie, la 4 (12,5%) – semne auscultative de stază în pulmonii (tab. 3.2.1.1).

Tabelul 3.2.1.1. Dinamica manifestărilor clinice ale ICC la tratamentul complex cu lisinopril

Indicii tabloului clinic	Inițial	După 12 săptămâni	După 24 săptămâni
Slăbiciune generală (numărul de bolnavi - absolut și relativ %)	20 (62,5)	17 (53,1)	13 (40,6)
Dispnee la efort fizic (numărul de bolnavi - absolut și relativ %)	32 (100)	22 (68,8)	15 (46,9)
Dispnee în repaus (numărul de bolnavi - absolut și relativ %)	3 (9,4)	2 (6,3)	2 (6,3)
Palpitații (numărul de bolnavi - absolut și relativ %)	21 (65,6)	19 (59,4)	14 (43,8)
Acrocianoză (numărul de bolnavi - absolut și relativ %)	7 (21,9)	4 (12,5)	1 (3,1)
Edeme periferice (numărul de bolnavi - absolut și relativ %)	26 (81,3)	18 (56,3)	16 (50,0)

Tratamentul complex cu lisinopril a influențat benefic dinamica tabloului clinic al ICC după 12 și 24 de săptămâni, care s-a manifestat prin diminuarea semnificativă a pacienților cu dispnee la efort fizic și în repaus, a slăbiciunii generale, a acrocianozei și edemelor periferice (tab.3.2.1.1).

În baza datelor subiective și obiective la 16 pacienți (50%) s-a instalat gradul II de ICC după NYHA, la 11 (34,4%) – gradul III de ICC după NYHA, iar la 5 (15,6%) – gradul IV de ICC după NYHA. După tratamentul complex cu lisinopril timp de 12 săptămâni s-a majorat numărul de pacienți cu CF II a ICC până la 20 (62,5%), cel al pacienților cu ICC CF III a diminuat până la 7 (21,9%), iar numărul de bolnavi cu ICC CF IV nu s-a modificat. Valoarea cumulativă a CF a ICC

după 12 săptămâni de tratament a diminuat de la $2,65 \pm 0,69$ până la $2,42 \pm 0,41$, sau cu 8,7% ($p > 0,1$). După 24 de săptămâni de tratament ICC CF I s-a diagnosticat la 1 (3,2%) pacient, CF II – la 21 (65,6%) de bolnavi, iar CF III și CF IV – respectiv la 7 (21,9%) și 3 (9,4%) bolnavi. Includerea în componența tratamentului standard a lisinoprilului a influențat benefic dinamica CF a ICC, care, după 24 de săptămâni de tratament, s-a micșorat de la $2,65 \pm 0,69$ până la $2,00 \pm 0,25$ (cu 24,5%).

Trebuie menționat faptul, că terapia administrată cu includerea lisinoprilului a influențat veridic CF a CPI la bolnavii studiați. Inițial, în lotul dat s-au diagnosticat 10 (31,3%) bolnavi cu CPI CF I, 18 (56,2%) – cu CPI CF II și 4 (12,5%) – cu CPI CF III. După 12 și 24 de săptămâni de administrare a lisinoprilului media CF a CPI s-a micșorat de la $1,82 \pm 0,53$ până la $1,74 \pm 0,34$ și $1,65 \pm 0,42$ puncte, respectiv. Concomitent după 24 de săptămâni de tratament a diminuat numărul de accese anginoase de la $5,9 \pm 0,3$ pe săptămână până la $3,9 \pm 0,1$ ($p < 0,05$) sau cu 33,9%.

Studiul influenței lisinoprilului asupra manifestărilor clinice ale ICC, în funcție de doza administrată, ne-a demonstrat că după 12 săptămâni de tratament complex cu lisinopril 5 și 10 mg/zi clasa funcțională a ICC s-a micșorat de la $2,68 \pm 0,71$ până la $2,50 \pm 0,51$ puncte (cu 6,7%; $p > 0,1$), în timp ce doza de 20 de mg/zi a majorat numărul de bolnavi cu ICC CF II de la 12 (37,5%) până la 14 (43,8%) și la redus pe cel de ICC CF IV de la 4 (12,5%) la 2 (6,3%) pacienți. Modificările pozitive ale tratamentului cu lisinopril au influențat benefic dinamica mediei CF ICC, care s-a micșorat eventual de la $2,63 \pm 0,68$ până la $2,38 \pm 0,44$ (cu 9,5%; $p > 0,1$). După 24 de săptămâni de tratament cu lisinopril în doza de 5 mg/zi s-a diagnosticat 1 pacient (3,1%) cu ICC CF I și nici unul cu ICC CF IV. Lisinoprilul în doză de 10 mg/zi a determinat regresia ICC la pacientul cu CF IV, iar în cea de 20 mg/zi a majorat numărul de pacienți cu ICC CF II de la 12 până la 15 (46,9%) și a contribuit la trecerea a 3 pacienți cu CF IV în CF III. La finele tratamentului media CF a ICC s-a micșorat la doza de: 5 mg/zi - de la $2,65 \pm 0,62$ până la $2,35 \pm 0,32$ (cu 11,3%; $p < 0,05$); 10 mg/zi – de la $2,68 \pm 0,71$ până la $2,18 \pm 0,28$ (cu 18,7%; $p < 0,001$); 20 mg/zi – de la $2,63 \pm 0,68$ până la $1,99 \pm 0,22$ (cu 24,3%; $p < 0,001$).

Analiza parametrilor hemodinamici ne-a demonstrat că după 12 săptămâni de tratament cu lisinopril nu s-a modificat semnificativ FCC, TAs și TAd, DD și RVT. După 24 săptămâni de tratament al pacienților cu ICC s-a înregistrat o dinamică pozitivă a următorilor indici studiați: TAs a constituit $136,8 \pm 10,3$ mm Hg, adică cu 6,2% mai puțin față de datele inițiale, TAd – $80,6 \pm 3,4$ mm Hg (cu 9,7%), DD – $94,7 \pm 7,2$ un. (cu 12,9%). Valoarea RVT s-a redus în continuare și a constituit $1155,5 \pm 321,4$ dyn x s x cm⁻⁵. Frecvența contracțiilor cardiace a diminuat puțin, însă a rămas în limitele normei și relativ stabilă ($76,8 \pm 9,2$ față de $80,7 \pm 17,2$ băț./min inițial) (tab. 3.2.1.2).

Tabelul 3.2.1.2. Dinamica indicilor hemodinamici la tratamentul cu lisinopril ($M \pm m$)

Indicele	Inițial	După 12 săptămâni	După 24 săptămâni
DD, un.	108,7 $\pm$ 12,9	102,5 $\pm$ 10,7	94,7 $\pm$ 7,2
RVT, dyn x s x cm ⁻⁵	1357,9 $\pm$ 448,9	1262,4 $\pm$ 367,9	1155,5 $\pm$ 321,4
FCC băț/min	80,7 $\pm$ 17,2	80,3 $\pm$ 13,5	76,8 $\pm$ 9,2
TAs mm Hg	145,9 $\pm$ 15,9	140,9 $\pm$ 12,8	136,8 $\pm$ 10,3
TAd mm Hg	89,3 $\pm$ 7,4	83,3 $\pm$ 5,2	80,6 $\pm$ 3,4

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – diferențele față de datele inițiale sunt statistic veridice.

Analiza comparativă a demonstrat o divergență a influenței tratamentului cu lisinopril asupra indicilor hemodinamici la pacienții cu ICC și HTA asociată și la cei fără HTA. Astfel, la pacienții cu ICC și HTA asociată s-a înregistrat diminuarea veridică a TAs cu 6,1 % ($p < 0,05$) și a TAd cu 5,8 % ($p < 0,05$). Concomitent modificările valorilor TAs și TAd sub influența tratamentului cu lisinopril, în funcție de doza administrată, ne-a demonstrat că efectul terapeutic cel mai pronunțat s-a obținut la doza de 20 mg/zi a preparatului.

Tabelul 3.2.1.3. Dinamica parametrilor morfofuncționali la tratamentul cu lisinopril ($M \pm m$)

Indicele	Inițial	După 12 săptămâni	După 24 săptămâni
DAS, cm	4,45 $\pm$ 0,12	4,38 $\pm$ 0,08	4,30 $\pm$ 0,06*
DTS, cm	5,47 $\pm$ 0,13	5,29 $\pm$ 0,10	5,19 $\pm$ 0,08*
DTD, cm	6,76 $\pm$ 0,19	6,65 $\pm$ 0,17	6,42 $\pm$ 0,10*
DC, ml	62,3 $\pm$ 2,8	67,7 $\pm$ 2,6	69,2 $\pm$ 2,2**
MV, l/min	6,04 $\pm$ 1,01	6,15 $\pm$ 0,81	6,18 $\pm$ 0,52
ΔS , %	18,7 $\pm$ 0,8	19,1 $\pm$ 0,6	19,5 $\pm$ 0,6
FE %	37,4 $\pm$ 0,48	38,8 $\pm$ 0,45	39,2 $\pm$ 0,33

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – diferențele față de datele inițiale sunt statistic veridice.

Influența tratamentului complex cu lisinoprilul asupra indicilor morfofuncționali ai cordului la pacienții cu ICC după 12 săptămâni ne-a demonstrat o tendință de diminuare a DAS, DTS, DTD, VTS și VTD. Concomitent s-a constatat o majorare nesemnificativă a FE, ΔS , DC – și MV. La finele curei de 24 săptămâni de tratament cu lisinopril în cadrul tratamentului standard al pacienților cu ICC s-au înregistrat schimbări mai evidente ale unor parametri morfofuncționali ai cordului, precum DTS, DTD, FE a VS. Indicii VTS și VTD la bolnavii studiați au manifestat o tendință spre diminuare, iar cei ai DC și MV- spre majorare neînsemnată (tab.3.2.1.3).

Tabelul 3.2.1.4. Dinamica parametrilor de remodelare a miocardului la tratamentul cu lisinopril ($M \pm m$)

Indicele	Inițial	După 12 săptămâni	După 24 săptămâni
IMM VS, g/m ²	133,5 $\pm$ 7,4	122,8 $\pm$ 6,1	120,3 $\pm$ 5,4*
GRP, %	48,8 $\pm$ 1,2	45,3 $\pm$ 1,0	45,2 $\pm$ 1,2*
PTD VS, mm Hg	13,1 $\pm$ 1,0	11,2 $\pm$ 0,8	10,2 $\pm$ 0,7**
VTD SC, ml/m ²	52,2 $\pm$ 1,7	48,2 $\pm$ 1,4	47,1 $\pm$ 0,9**

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ – sunt diferențe statistic semnificative față de datele inițiale.

Evoluția indicilor procesului de remodelare a miocardului la pacienții cu ICC au demonstrat că includerea lisinoprilului în terapia complexă a contribuit la diminuarea IMMVS cu 9,9%, GRP – cu 7,6%, PTD VS – cu 22,1% și VTD SC – cu 9,8% (tab.3.2.1.4).

3.2.1. Impactul tratamentului complex cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei - lisinopril asupra toleranței la efort fizic și calității vieții. Tratamentul complex cu lisinopril al ICC a determinat majorarea LT de la $90,7 \pm 26,0$ W până la $117,9 \pm 47,2$ W (cu 29,9%) după 12 săptămâni de tratament, iar după 24 săptămâni acest indice s-a majorat până la $145,2 \pm 68,1$ W (cu 60,1%). Durata toleranței la efort s-a majorat de la $188,9 \pm 75,4$ s până la $207,5 \pm 78,3$ s (cu 9,8%) după 12 săptămâni de tratament și până la $238,3 \pm 84,5$ s (cu 26,2%) după 24 săptămâni. Asocierea lisinoprilului la terapia standard timp de 12 săptămâni a favorizat micșorarea TAs max de la $173,5 \pm 14,8$ mm Hg până la $170,1 \pm 12,8$ mm Hg (cu 1,9%), a TAd max – de la $104,7 \pm 8,9$ mm Hg până la $103,5 \pm 7,3$ mm Hg (cu 1,1%), FCC max – de la $114,5 \pm 14,3$ băt./min până la $113,6 \pm 14,1$ băt./min (cu 0,8%). După 24 săptămâni dinamica acestor indici a continuat să se amelioreze prin diminuarea TAs max de la $173,5 \pm 14,8$ mm Hg până la $166,7 \pm 10,5$ mm Hg (cu 3,9%), TAd max – de la $104,7 \pm 8,9$ mm Hg până la $100,8 \pm 5,9$ mm Hg (cu 3,7%), iar FCC max – de la $114,5 \pm 14,3$ băt./min până la $110,5 \pm 12,5$ băt./min (cu 3,5%) (tab.3.2.1.1).

Tabelul 3.2.2.1. Dinamica indicilor cicloergometrici la tratamentul cu lisinopril ($M \pm m$)

Indicele	Inițial	După 12 săptămâni	După 24 săptămâni
LT, W	$90,7 \pm 26,0$	$117,9 \pm 47,2$	$145,2 \pm 68,1$
DT, s	$188,9 \pm 75,4$	$207,5 \pm 78,3$	$238,3 \pm 84,5$
TAs max, mm Hg	$173,5 \pm 14,8$	$170,1 \pm 12,8$	$166,7 \pm 10,5$
TAd max, mm Hg	$104,7 \pm 8,9$	$103,5 \pm 7,3$	$100,8 \pm 5,9$
FCC max, băt./min	$114,5 \pm 14,3$	$113,6 \pm 14,1$	$110,5 \pm 12,5$

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – diferențele față de datele inițiale sunt statistic veridice.

Cauzele stopării CEM de către pacienți la debutul studiului au fost: dispneea – la 17 pacienți, depresia segmentului ST – la 13 pacienți și oboseala – la 2 pacienți. După 12 și 24 săptămâni de administrare a lisinoprilului, pe fundalul majorării volumului de lucru efectuat și duratei efortului fizic, numărul bolnavilor care au stopat CEM din cauza dispneei s-a micșorat de la 17 până la 15 și 14, iar a oboselei de la 2 la 1, iar cel cu depresia ST s-a majorat de la 13 la 15 și 17 respectiv.

În cadrul testului de mers timp de 6 minute s-a constatat că după 12 și 24 de săptămâni distanța parcursă de pacienți s-a majorat de la $281,3 \pm 25,7$ m respectiv până la $310,3 \pm 24,8$ m și $329,6 \pm 22,2$ m la doza de 5 mg/zi, $338,5 \pm 27,5$ m și $351,7 \pm 23,1$ la doza de 10 mg/zi, $349,3 \pm 27,4$ și $363,5 \pm 21,7$ m la cea de 20 mg/zi.

Eficacitatea farmacoterapiei complexe cu lisinopril a pacienților cu ICC de origine ischemică, relevată prin dinamica pozitivă a tabloului clinic, parametrilor hemodinamici și

morfofuncționali ai cordului, toleranța la efort fizic, s-a manifestat și prin îmbunătățirea calității vieții după 12 săptămâni și, îndeosebi, după 24 săptămâni de tratament. Astfel, s-a constatat o ameliorare a stării fizice (PE) relevată prin majorarea capacității efortului fizic cu influențarea benefică a stării fizice asupra activității zilnice (RP) de îndeplinire a sarcinilor habituale. Concomitent s-a diminuat severitatea durerii (BP) și intensitatea ei, ce a majorat posibilitatea activităților cotidiene. Acestea din urmă au contribuit la îmbunătățirea stării generale a sănătății (GH) și vitalității (VT), indici ce reflectă evoluția stării de sănătate și eficiența tratamentului. Ameliorarea stării subiective și obiective a pacienților cu ICC de origine ischemică pe fundalul tratamentului complex cu lisinopril a determinat și evoluția benefică a activității sociale (SF), stării emoționale (RF) și psihice (MA) (fig. 3.2.2.1).

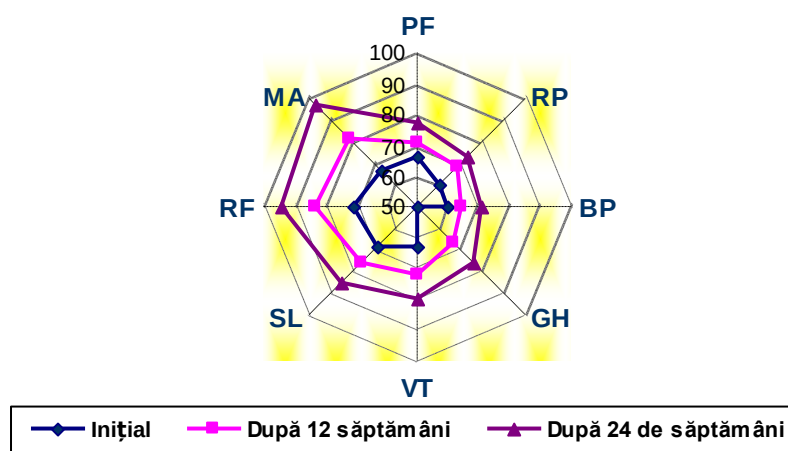


Figura 3.2.5.1. Dinamica calității vieții sub influența lisinoprilului

3.2.3. Inofensivitatea tratamentului complex cu lisinopril al pacienților cu insuficiență cardiacă cronică de origine ischemică. Pe parcursul studiului s-a monitorizat concentrația creatininei, ureei și potasiului în ser, precum și clearance-ul creatininei pentru a evidenția influența lisinoprilului asupra unor parametri biochimici, ce caracterizează funcția renală. Datele obținute demonstrează că tratamentul complex cu lisinopril a influențat concentrația serică a creatininei, ureei și potasiului prin majorarea acestor indici, însă valorile lor nu au depășit limitele normei. După 12 și 24 săptămâni de tratament complex cu lisinopril s-a majorat nivelul creatininei până la $95,4 \pm 4,2 \mu\text{mol/l}$ și $95,8 \pm 4,5 \mu\text{mol/l}$ respectiv, concentrația ureei în ser majorându-se nesemnificativ. Tratamentul cu lisinopril a determinat majorarea nesemnificativă a concentrației kaliului în ser după 12 și 24 săptămâni (până la $4,6 \pm 0,5 \text{ mmol/l}$ și $4,7 \pm 0,7 \text{ mmol/l}$, respectiv). Clearance-ul creatininei (CC), de asemenea a avut tendință spre majorare de la $86,4 \pm 4,8 \text{ ml/min}$ până la $95,6 \pm 6,1 \text{ ml/min}$ după 12 săptămâni și până la $98,0 \pm 6,6 \text{ ml/min}$ după 24 săptămâni (tab 3.2.3.1).

Tabelul 3.2.3.1. Dinamica concentrației creatininei, ureei, potasiului în ser și clearance-ul creatininei la tratamentul complex cu losartan ($M \pm m$)

Indicele	Inițial	După 12 săptămâni	După 24 săptămâni
Creatinina ($\mu\text{mol/l}$)	$75,5 \pm 2,3$	$95,4 \pm 4,2^{**}$	$95,8 \pm 4,5^{**}$
Ureea (mmol/l)	$4,5 \pm 0,3$	$5,2 \pm 0,5$	$5,2 \pm 0,6$
Potasiul (mmol/l)	$4,3 \pm 0,4$	$4,6 \pm 0,5$	$4,7 \pm 0,5$
Clearance-ul creatininei (ml/min.)	$86,4 \pm 4,8$	$95,6 \pm 6,1$	$98,0 \pm 6,6$

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – diferențele față de datele inițiale sunt statistic veridice.

Toleranța la preparatul medicamentos lisinopril a fost bună. Pe parcursul tratamentului a fost semnalată hipotensiune tranzitorie, care a necesitat micșorarea dozei în 3,1% din cazuri. Suspendarea preparatului nu a fost necesară în nici un caz.

Capitolul 4. INFLUENȚA TRATAMENTULUI ASOCIAT CU LOSARTAN ȘI LISINOPRIL ASUPRA EVOLUȚIEI INSUFICIENȚEI CARDIACE CRONICE DE ORIGINE ISCHEMICĂ

4.1. Eficacitatea tratamentului asociat cu losartan și lisinopril asupra simptomelor clinice, parametrilor hemodinamici și morfofuncționali ai cordului la pacienții cu insuficiență cardiacă de origine ischemică

La examinarea inițială a bolnavilor din lotul studiat s-a determinat prezența: la 32 (100%) a dispneei la efort de diferit grad; la 3 (9,1%) – a dispneei în repaus; la 10 (31,2%) – a acrocianozei; la 20 (62,5%) – a palpitațiilor; la 25 (78,1%) – a slăbiciunii generale. La examinarea obiectivă s-a constatat: la 30 (93,8%) - edeme periferice; la 14 (43,8%) – hepatomegalie, la 5 (15,6%) – semne auscultative de stază în pulmoni (tab. 4.1.1). Tratamentul asociat cu losartan și lisinopril a influențat benefic dinamica tabloului clinic după 12 și 24 săptămâni, care s-a manifestat prin diminuarea semnificativă a pacienților cu dispnee la efort fizic și în repaus, a slăbiciunii generale, palpitațiilor, acrocianozei și edemelor periferice după 12 și 24 săptămâni.

În baza datelor subiective și obiective la 17 pacienți (53,1%) s-a instalat gradul II de ICC după NYHA, la 1 (34,4%) – gradul III de ICC după NYHA, iar la 4 (12,5%) – gradul IV de ICC după NYHA. Tratamentul asociat cu lisinopril și losartan timp de 12 săptămâni a favorizat trecerea 1 (3,1%) pacient în CF I, majorarea numărului de bolnavi cu CF II până la 21 (65,6%) și micșorarea celui cu CF III până la 8 (25,0%) și cu CF IV până la 2 (6,3%) pacienți. Indicele relativ mediu al CF a ICC s-a micșorat de la $2,75 \pm 0,65$ până la $2,35 \pm 0,45$ puncte (cu 14,5%; $p < 0,05$). Rezultate pozitive mai evidente s-au obținut și după 24 săptămâni de tratament, care indică majorarea numărului de bolnavi cu ICC CF I până la 2 (6,3%), cu CF II – până la 24 (75,0%), precum și micșorarea numărului pacienților cu CF III până la 5 (15,6%) și CF IV – până la 1 (3,1%). Pe parcursul celor 24 săptămâni de tratament indicele relativ mediu al CF a diminuat de la $2,75 \pm 0,65$ până la $1,93 \pm 0,29$ puncte (cu 29,8%; $p < 0,05$).

Tabelul 4.1.1. Dinamica simptomelor clinice la tratamentul asociat cu losartan și lisinopril la pacienții cu ICC de origine ischemică

Indicii tabloului clinic	Inițial	După 12 săptămâni	După 24 săptămâni
Slăbiciune generală (numărul de bolnavi - absolut și relativ %)	25 (78,1)	15 (46,9)	8 (25,0)
Dispnee la efort fizic (numărul de bolnavi - absolut și relativ %)	32 (100,0)	17 (53,1)	8 (50,0)
Dispnee în repaus (numărul de bolnavi - absolut și relativ %)	3 (9,4)	1 (3,1)	0 (0)
Palpitații (numărul de bolnavi - absolut și relativ %)	20 (62,5)	14 (43,8)	5 (15,6)
Acrocianoză (numărul de bolnavi - absolut și relativ %)	10 (31,3)	6 (18,8)	0 (0)
Edeme periferice (numărul de bolnavi - absolut și relativ %)	32 (100,0)	16 (50,0)	8 (25,0)

Tratamentul efectuat a influențat benefic dinamica CF a CPI relevant prin majorarea după 24 săptămâni a numărului de bolnavi cu CPI CF I de la 10 (31,2%) până la 15 (46,9%) și micșorarea celor cu CF II de la 19 (59,4%) până la 15 (46,9%) și CF III de la 3 (9,4%) până la 2 (6,2%) pacienți. În aceste condiții media relativă a CF a diminuat de la $1,90 \pm 0,55$ până la $1,51 \pm 0,35$ puncte. Concomitent s-a micșorat și numărul mediu de accese de angină pectorală de la $5,8 \pm 0,1$ până la $0,8 \pm 0,1$ (cu 49,1%, $p < 0,001$) după 24 săptămâni de tratament.

Tabelul 4.1.2. Dinamica indicilor hemodinamici sub influența tratamentului asociat cu losartan și lisinopril la pacienții cu ICC de origine ischemică ($M \pm m$)

Indicele	Inițial	După 12 săptămâni	După 24 săptămâni
DD, un.	$109,5 \pm 12,1$	$107,3 \pm 9,2$	$92,3 \pm 7,0$
RVT, $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$	$1371,8 \pm 438,7$	$1232,8 \pm 402,0$	$1121,5 \pm 315,1$
FCC băț/min	$87,3 \pm 18,5$	$82,4 \pm 10,3$	$76,3 \pm 8,3$
TAs mm Hg	$148,3 \pm 16,8$	$137,7 \pm 6,8$	$128,4 \pm 8,7$
TAd mm Hg	$87,4 \pm 7,5$	$84,9 \pm 6,2$	$79,2 \pm 4,2$

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – diferențele față de datele inițiale sunt statistic veridice.

Studiul influenței tratamentului asociat cu losartan și lisinopril asupra indicilor hemodinamici a demonstrat că după 12 săptămâni s-au înregistrat modificări pozitive nesemnificative. După 24 săptămâni, la bolnavii din acest lot FCC s-a micșorat de la $87,3 \pm 18,5$ până la $76,3 \pm 8,3$ băț./min (cu 12,6%), TAs – de la $148,3 \pm 16,8$ până la $128,4 \pm 8,7$ mm Hg (cu 13,4%), TAd – de la $87,4 \pm 7,5$ până la $79,2 \pm 4,2$ mm Hg (cu 9,4%), DD – de la $109,5 \pm 12,1$ până la $92,3 \pm 7,0$ Un (cu 15,7%), RVT – de la $1371,8 \pm 438,7$ până la $1121,5 \pm 315,1$ $\text{dyn} \times \text{s}/\text{cm}^{-5}$ (cu 18,2%) (tab. 4.1.2).

Analiza parametrilor morfofuncționali ai cordului la pacienții tratați cu losartan și lisinopril a demonstrat că tratamentul asociat timp de 12 săptămâni a determinat diminuarea dimensiunilor

camerelor stângi ale cordului DAS, DTS și DTD, a volumelor VS – VTS și VTD, precum și majorarea FE și ΔS. Concomitent s-a obținut o micșorare neesențială a DC și a MV. După 24 săptămâni de tratament, indicii cavităților stângi ale cordului au suportat o ameliorare mai evidentă: DAS a diminuat până la $4,27 \pm 0,07$ cm, adică cu 4,5% ($p < 0,05$), DTS – până la $4,75 \pm 0,05$ cm (cu 11,7%; $p < 0,05$), DTD – până la $5,99 \pm 0,08$ cm (cu 9,5%; $p < 0,05$). Diminuarea DTD a VS a determinat diminuarea ulterioară a VTD al VS cu 4,4% și a VTS cu 12,2%, datele fiind statistic neveridice. La finele tratamentului FE s-a majorat cu 8,7% și a constituit $40,1 \pm 0,15$ %; ΔS – cu 1,5% și a constituit $20,1 \pm 0,5$ % (tab.4.1.3).

Tabelul 4.1.3. Dinamica parametrilor morfofuncționali ai cordului la tratamentul asociat cu losartan și lisinopril la pacienții cu ICC de origine ischemică ($M \pm m$)

Indicele	Inițial	După 12 săptămâni	După 24 de săptămâni
DAS, cm	$4,47 \pm 0,13$	$4,39 \pm 0,08$	$4,27 \pm 0,07^*$
DTS, cm	$5,38 \pm 0,15$	$5,22 \pm 0,10$	$4,75 \pm 0,05^{***}$
DTD, cm	$6,62 \pm 0,18$	$6,55 \pm 0,16$	$5,99 \pm 0,08^{***}$
DC, ml	$62,2 \pm 2,9$	$67,5 \pm 2,3$	$70,3 \pm 1,8$
MV, l/min	$6,02 \pm 1,02$	$6,17 \pm 0,79$	$6,21 \pm 0,45$
ΔS, %	$18,6 \pm 0,8$	$19,5 \pm 0,6$	$20,1 \pm 0,5$
FE VS %	$36,9 \pm 0,28$	$38,1 \pm 0,21$	$40,1 \pm 0,15$

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – diferențele față de datele inițiale sunt statistic veridice

Tabelul 4.1.4. Dinamica parametrilor remodelării miocardului la tratamentul asociat cu losartan și lisinopril la pacienții cu ICC de origine ischemică ($M \pm m$)

Indicele	Inițial	După 12 săptămâni	După 24 săptămâni
IMM VS, g/m^2	$133,2 \pm 7,1$	$120,7 \pm 5,8$	$119,5 \pm 4,7^*$
GRP, %	$48,9 \pm 1,3$	$46,4 \pm 1,0$	$45,0 \pm 0,9^*$
PTD VS, mm Hg	$13,3 \pm 1,1$	$11,0 \pm 0,8$	$10,0 \pm 0,6^*$
VTD SC, ml/m^2	$52,1 \pm 1,8$	$47,2 \pm 1,5$	$45,4 \pm 0,9^{***}$

Notă: * - $p < 0,05$; *** - $p < 0,001$ – diferențele față de datele inițiale sunt statistic veridice.

Studiul indicilor procesului de remodelare a miocardului la pacienții cu ICC a demonstrat că includerea losartanului și lisinoprilului în terapia complexă a ICC a avut influență favorabilă asupra indicilor remodelării miocardului relevată prin diminuarea IMMVS cu 10,3%, GRP – cu 3,9%, PTD VS – cu 24,8% și VTD SC – cu 12,9% (tab. 4.1.4).

4.2. Impactul tratamentului asociat cu losartan și lisinopril asupra toleranței la efort fizic și calității vieții la bolnavii cu ICC de origine ischemică.

Datele obținute la efectuarea probei cicloergometrice la bolnavii care au administrat tratamentul asociat cu losartan și lisinopril au demonstrat majorarea LT cu 48,8% (de la $97,3 \pm 26,8$ până la $144,8 \pm 42,4$ W) după 12 săptămâni și cu 73,3% (până la $168,6 \pm 58,2$ W) după 24 săptămâni, iar DT a crescut cu 37,2% (de la $171,8 \pm 83,6$ până la $235,7 \pm 92,1$ sec) și cu 49,2% (până la $256,4 \pm 98,4$ sec), respectiv. Tratamentul cu losartan și lisinopril după 12 săptămâni a contribuit la ameliorarea indicilor hemodinamici: TAs max a diminuat de la $197,5 \pm 11,6$ până la $189,5 \pm 9,1$ mm Hg (cu 4,1%), TAd max – de la $113,1 \pm 6,8$ până la $107,0 \pm 6,2$ mm Hg (cu 5,4%), FCC max – de la $111,6 \pm 16,9$ până la $105,3 \pm 12,5$ băt./min (cu 5,6%). După 24 săptămâni a continuat dinamica pozitivă a acestor indici: TAs max a diminuat cu 5,5% (până la $186,6 \pm 7,2$ mm Hg), TAd max – cu 6,1% (până la $106,2 \pm 6,6$ mm Hg), FCC max – cu 7,3% (până la $103,5 \pm 9,5$ băt./min) (tab.4.2.1).

Tabelul 4.2.1. Dinamica indicilor cicloergometrici la tratamentul asociat cu losartan și lisinopril la pacienții cu ICC de origine ischemică ($M \pm m$)

Indicele	Inițial	După 12 săptămâni	După 24 de săptămâni
LT, W	$97,3 \pm 26,8$	$144,8 \pm 42,4$	$168,6 \pm 58,2$
DT, sec	$171,8 \pm 83,6$	$235,7 \pm 92,1$	$256,4 \pm 98,4$
TAs max, mm Hg	$197,5 \pm 11,6$	$189,5 \pm 9,1$	$186,6 \pm 7,2$
TAd max, mm Hg	$113,1 \pm 6,8$	$107,0 \pm 6,2$	$106,2 \pm 6,6$
FCC max, băt./min	$111,6 \pm 16,9$	$105,3 \pm 12,5$	$103,5 \pm 9,5$

Cauzele stopării efortului fizic la debutul tratamentului au fost: dispneea la 16, depresia segmentului ST la 13 și oboseala la 3 bolnavi. Pe parcursul studiului s-a înregistrat diminuarea numărului de pacienți care au stopat CEM din cauza oboselii (cu 3,1% după 12 săptămâni și cu 6,3% după 24 săptămâni) și a dispneei (cu 9,4% după 12 săptămâni și cu 12,5% după 24 săptămâni), însă s-a majorat numărul bolnavilor, care au stopat testul din cauza depresiei segmentului ST (cu 9,4% după 12 săptămâni și cu 12,5% după 24 săptămâni).

Tratamentul asociat cu losartan și lisinopril a influențat benefic distanța parcursă prin proba de mers timp de 6 minute crescut de la $280,7 \pm 24,3$ m. până la $335,3 \pm 22,1$ m (cu 19,5%; $p < 0,05$) după 12 săptămâni și până la $352,1 \pm 20,8$ m (cu 25,4%; $p < 0,01$) după 24 săptămâni.

Eficacitatea farmacoterapiei complexe la asocierea cu losartan și lisinopril a pacienților cu ICC de origine ischemică, relevată prin dinamica pozitivă a tabloului clinic, parametrilor hemodinamici și morfofuncționali ai cordului, toleranța la efort fizic, s-a manifestat și prin îmbunătățirea calității vieții după 12 săptămâni și, îndeosebi, după 24 săptămâni de tratament. Astfel, s-a constatat o ameliorare până la 70-80% a stării fizice (PF) relevată prin majorarea capacității efortului fizic cu influențarea benefică a stării fizice asupra activității zilnice (RP) de

îndeplinire a sarcinilor habituale. Concomitent s-a diminuat severitatea durerii (BP), intensitatea ei ce a majorat posibilitatea activității cotidiene. Acestea din urmă au contribuit la îmbunătățirea stării generale a sănătății (GH) și vitalității (VT), indici ce ne reflectă despre evoluția stării de sănătate și eficiența tratamentului. Ameliorarea stării subiective și obiective a pacienților cu ICC de origine ischemică pe fundalul tratamentului asociat cu lisinopril a determinat și o evoluție benefică a activității sociale (SL), stării emoționale (RF) și psihice (MA) (fig. 4.2.1).

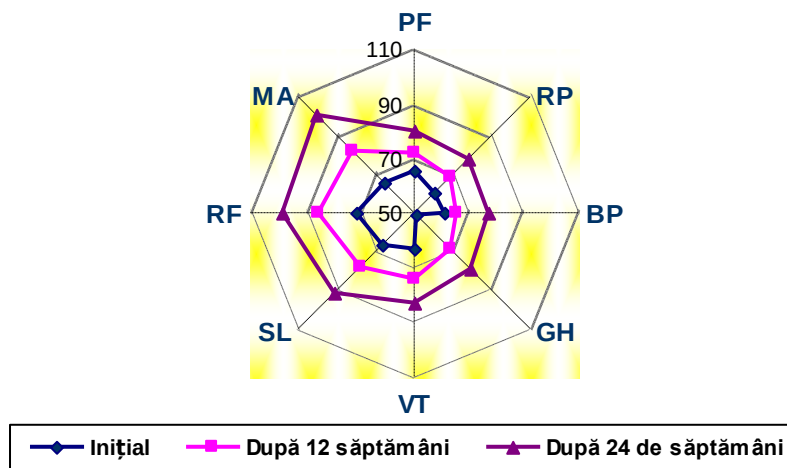


Figura 4.2.1. Dinamica indicilor calității vieții la tratamentul asociat cu losartan și lisinopril la pacienții cu ICC de origine ischemică

4.3. Inofensivitatea tratamentului asociat cu losartan și lisinopril la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică de origine ischemică. Unul dintre aspectele inofensivității tratamentului ICC este studiul influenței farmacoterapiei asupra concentrației creatininei, ureei și potasiului în ser, precum și clearance-ul creatininei. Concentrația creatininei în ser după 12 și 24 săptămâni a rămas practic neschimbată (s-a majorat cu 12,6% comparativ cu datele inițiale; $p < 0,05$). Clearance-ul creatininei (CC) s-a majorat nesemnificativ după 12 și 24 săptămâni de tratament. Inițial, concentrația ureei în ser la pacienții cu ICC de origine ischemică a fost în limitele normei, iar după 12 și 24 săptămâni aceasta s-a majorat nesemnificativ. Concentrația potasiului în ser inițial a constituit $4,3 \pm 0,4$ mmol/l. Tratamentul asociat cu losartan și lisinopril timp de 12 și 24 săptămâni a determinat majorarea nesemnificativă a indicelui (tab. 4.3.1).

Tabelul 4.3.1. Dinamica concentrației creatininei, ureei, potasiului în ser și clearance-ului creatininei la tratamentul asociat cu losartan și lisinopril ($M \pm m$)

Indicele	Inițial	După 12 săptămâni	După 24 săptămâni
Creatinina ($\mu\text{mol/l}$)	$76,1 \pm 2,4$	$85,2 \pm 3,8$	$85,7 \pm 3,5$
Ureea (mmol/l)	$4,3 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,4$	$4,9 \pm 0,4$
Potasiul (mmol/l)	$4,3 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,3$
Clearance-ul creatininei (ml/min)	$86,2 \pm 4,6$	$91,3 \pm 5,5$	$93,2 \pm 5,6$

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – diferențele față de datele inițiale sunt statistic veridice.

Toleranța la tratamentul medicamentos cu losartan și lisinopril a fost bună. Pe parcursul

tratamentului s-a înregistrat hipotensiune tranzitorie, care a necesitat micșorarea dozei în 3,1% din cazuri. Stoparea administrării preparatelor nu a fost necesară în nici un caz.

CONCLUZII GENERALE

1. Asocierea losartanului și lisinoprilului la tratamentul complex al insuficienței cardiace cronice clasa funcțională II-IV de origine ischemică a determinat o evoluție benefică mai semnificativă a tabloului clinic și clasei funcționale a insuficienței cardiace cronice în comparație cu utilizarea separată a antagonistului receptorilor angiotensinici și inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei.
2. Terapia asociată cu losartan și lisinopril a demonstrat un efect pozitiv mai pronunțat asupra parametrilor hemodinamici (tensiunea arterială diastolică, tensiunea arterială sistolică, tensiunea arterială medie, frecvența contracțiilor cardiace, rezistența vasculară periferică, viteza de contracție a cardiomiocitelor) în comparație cu administrarea lisinoprilului și losartanului.
3. Utilizarea concomitentă a losartanului și lisinoprilului a cauzat o dinamică pozitivă mai esențială a parametrilor morfofuncționali ai cordului (diametrul telesistolic, diametrul telediastolic, fracția de ejeție) și remodelării miocardului (indicele de modelare a miocardului ventriculului stâng, grosimea relativă a peretelui miocardului, presiunea telediastolică în ventriculul stâng).
4. Modificările parametrilor subiectivi și obiectivi ai insuficienței cardiace cronice de origine ischemică au influențat benefic asupra toleranței la efort fizic și calității vieții pacienților la tratamentul complex cu losartan, lisinopril și, îndeosebi, la asocierea lor.
5. Asocierea losartanului și lisinoprilului la tratamentul complex al pacienților cu insuficiență cardiacă cronică de origine ischemică a contribuit la micșorarea dozelor preparatelor (75 și 10 mg/zi) în comparație cu utilizarea separată a antagonistului receptorilor angiotensinici (100 mg/zi) și inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei (20 mg/zi).
6. Tratamentul cu losartan, lisinopril și asocierea lor s-a dovedit inofensiv și bine tolerat prin incidența redusă a reacțiilor adverse și modificări în limitele normei a parametrilor metabolismului (creatinina, ureea, potasiul, clearance-ul creatininei), ce caracterizează starea funcțională a rinichilor.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Pentru stabilirea eficacității tratamentului complex al insuficienței cardiace cronice de origine ischemică cu losartan, lisinopril și asocierea lor se recomandă determinarea parametrilor hemodinamici (tensiunea arterială, rezistența vasculară periferică totală, frecvența contracțiilor cardiace) și morfofuncționali (volumele telesistolic și telediastolic, diametrele telisistolic și telediastolic) ai cordului, ce vor permite optimizarea și individualizarea dozelor preparatelor.
2. În scopul eficientizării tratamentului complex al ICC de origine ischemică se recomandă administrarea diferențiată a unui antagonist al receptorilor angiotensinei, a unui inhibitor al

enzimei de conversie și asocierii lor prin aprecierea toleranței la efort fizic și indicilor integrali ai calității vieții.

3. Pentru asigurarea unei inofensivități a terapiei complexe cu losartan, lisinopril și asocierii lor se recomandă, de rând cu monitorizarea reacțiilor adverse, determinarea parametrilor biochimici ce caracterizează funcția rinichilor.

4. Este utilă implementarea în procesul de studii al IP USMF “Nicolae Testemițanu” la catedrele de Farmacologie și farmacologie clinică, de Farmacologie și farmacie clinică la cursuri, lucrări de laborator și lucrări practice la temele “Diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace cronice” la facultatea Medicină nr.1 Departamentul Medicina Internă Disciplina Boli Ocupaționale.

BIBLIOGRAFIE

1. **Tofan E.**, Gonciar V., Butorov I., Necula Gh., Butorov A., Vîrtosu P. Eficiența clinică a losartanului, a lisinoprilului și asocierii lor în tratamentul insuficienței cardiace cronice. În: Materialele conferinței spitalului clinic al Ministerul Sănătății, Curier Medical. Chișinău, 2010, nr.3 (315), p. 125-129.
2. Butorov I., Bodrug N.I., **Tofan E.**, Cojocar A. Noi posibilități de tratament al pacienților cu risc cardiovascular înalt. În: Curier Medical. Chișinău, 2009, nr.1, p.17-21.
3. **Тофан Е.** Оптимизация фармакотерапии хронической сердечной недостаточности. În: Curier Medical. Chișinău, 2009, nr. 6, p. 11-15.
4. Alagiakrishnan K, Banach M, Jones LG, Datta S, Ahmed A, Aronow WS. Update on diastolic heart failure or heart failure with preserved ejection fraction in the older adults. Ann Med. 2012 Mar 13.
5. Costantino S, Millozzi F, Scarlata S. Therapeutic perspectives: association of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers. Clin Ter. 2001 Mar-Apr;152(2):77-8. Italian. PubMed PMID: 11441526. Dayer M, Cowie MR. Heart failure: diagnosis and healthcare burden. Clin Med 2004;4:13-18.
6. Doehner W, von Haehling S, Anker SD. Losartan: the dose does it. Expert Opin Pharmacother. 2010 Aug;11(12):2117-9.
7. Doggrell SA, Brown L. Present and future pharmacotherapy for heart failure. Expert Opin Pharmacother. 2002 Jul;3(7):915-30. Review. PubMed PMID: 12083991.
8. Meno H, Inou T, Tanaka M, Tsuchiya Y, Shiga Y, Kobayashi K, Nakamura Y, Ota T, Kubara I. Antihypertensive efficacy of the losartan/hydrochlorothiazide combination and its effect on plasma B-type natriuretic peptide in hypertensive patients uncontrolled by angiotensin II type 1 receptor antagonist-based therapy: a multicentre prospective observational study. Clin Drug Investig. 2012 Mar 1;32(3):171-8.
9. Son YJ, Song Y, Nam S, Shin WY, Lee SJ, Jin DK. Factors Associated With Health-Related Quality of Life in Elderly Korean Patients With Heart Failure. J Cardiovasc Nurs. 2012 Feb 17.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

Lucrări științifice:

- **Articole în reviste naționale:**

1. Крушка С.И., Буторов И.В., Буторов С.И., Бодруг Н.И., **Тофан Е.Ф.** «Лечение хронического легочного сердца». În: Curier Medical. Chișinău, 2007, nr. 4, p. 35-39. Categoria B.
2. Butorov I., Bodrug N.I., **Tofan E.**, Cojocar A. Noi posibilități de tratament al pacienților cu risc cardiovascular înalt. În: Curier Medical. Chișinău, 2009, nr.1, p.17-21. Categoria B.
3. **Tofan E.** The Influence of the Losartan, Enalapril and their Combination on the Functioning of the Heart. În: Curier Medical. Chișinău, 2010, nr.4 (316), p. 48-52. Categoria B.
4. **Tofan E.** Оптимизация лечения больных хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. În: Curier Medical. Chișinău, 2010, nr. 1 (313), p 33-37. Categoria B.
5. **Tofan E.** Оптимизация фармакотерапии хронической сердечной недостаточности. În: Curier Medical. Chișinău, 2009, nr 6, p 11-15. Categoria B.
6. **Tofan E.**, Gonciar V., Butorov I., Necula Gh., Butorov A., Vîrtosu P. Eficiența clinică a losartanului, a lisinoprilului și asocierii lor în tratamentul insuficienței cardiace cronice. În: Materialele conferinței spitalului clinic al Ministerul Sănătății, Curier Medical. Chișinău, 2010, nr.3 (315), p. 125-129. Categoria B.
7. **E. Tofan**, V. Gonciar I. Butorov, Gh. Necula, A. Butorov, P. Virtosu. Clinical Effectiveness of Losartan, Lisinopril and their Combination for Chronic Heart Failure. În: Curier Medical. Chișinău, 2010, nr. 3 (315), p. 125-130. Categoria B.
8. **E. Tofan**, V. Gonciar, I. Butorov, Gh. Necula, I. Cosciug. Comparative Efficiency of Losartan and Lisinopril in the Treatment of Chronic Heart Failure. În: Curier Medical. Chișinău, 2010, nr. 5 (317), p. 15-9. Categoria B.
9. **E. Tofan**. Optimal Treatment of Chronic Heart Failure with Low Ejection Fraction of the Left Ventricle. În: Curier Medical. Chișinău, 2010, nr. 5 (317), p. 33-8. Categoria B.
10. N. Bodrug, D. Barba, I. Cosciug, **E. Tofan**, L. Baraniuc. Complex treatment efficacy with ozone therapy for older patients with stable pectoral angina through evaluation of bicycle stress test. În: Curier Medical. Chișinău, 2010, nr. 5 (317), p. 58-62. Categoria B.

- **Teze ale comunicărilor științifice internaționale:**

11. **Tofan E.**, Butorov I. Клиническая эффективность лозартана, лизиноприла и их комбинация в лечении хронической сердечной недостаточности. În: Bioetica, Filosofia și Medicina în strategia de asigurare a s urității umane. Materialele conferinței a XV-a Științifice Internaționale. Chișinău, 2010, p. 207-212.

Lucrări metodico-didactice:

- **Îndrumări metodice:**

12. Butorov I.V., **Tofan E.**, Gonciar V. Farmacoterapia insuficienței cardiace cronice. Recomandări practice. Chișinău, 2010, 26 p.

ADNOTARE

Teza pentru obținerea gradului științific de doctor în științe medicale “**Optimizarea farmacoterapiei insuficienței cardiace cronice prin utilizarea losartanului, lisinoprilului și asocierii lor**” a fost realizată de către Tofan Elena în cadrul Catedrei Farmacologie și farmacie clinică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2015. Lucrarea conține 148 pagini dactilografiate și include: introducere, reviu literaturii, material și metode, 2 capitole cu rezultatele cercetărilor proprii, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie care citează 163 surse literare și anexe. Materialul ilustrativ include: 33 tabele și 42 figuri. În baza tezei au fost publicate 12 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: insuficiență cardiacă cronică, cardiopatie ischemică, losartan, lisinopril, tratament combinat.

Domeniul de studiu: farmacologie, farmacologie clinică.

Scopul cercetării: studiul eficacității și inofensivității inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei lisinopril, antagonistului receptorilor angiotensinei II losartan și asocierii lor în tratamentul complex al insuficienței cardiace cronice clasa funcțională II-IV.

Obiectivele cercetării: determinarea evoluției tabloului clinic, parametrilor hemodinamici și morfofuncționali ai cordului la pacienții cu ICC de origine ischemică la tratamentul complex cu losartan; aprecierea eficacității tratamentului complex cu lisinopril la bolnavii cu ICC de origine ischemică după evoluția simptomelor clinice, parametrilor hemodinamici și morfofuncționali ai cordului; estimarea eficacității tratamentului asociat cu losartan și lisinopril în cadrul farmacoterapiei complexe a pacienților cu ICC de origine ischemică; studiul influenței tratamentului complex cu losartan, lisinopril și asocierii lor asupra toleranței la efort fizic și calității vieții la bolnavii cu ICC de origine ischemică; elaborarea unor scheme terapeutice individualizate vizavi de dozarea și administrarea losartanului, lisinoprilului și asocierii lor în tratamentul de durată al ICC de origine ischemică; monitorizarea inofensivității tratamentului complex cu losartan, lisinopril și asocierii lor la pacienții cu ICC de origine ischemică.

Metodologia cercetării științifice: studiul efectuat este de gen clinico-analitic.

Noutatea și originalitatea științifică: în premieră s-au obținut date noi referitoare la corelarea eficacității și inofensivității tratamentului asociat al antagonistului receptorilor angiotensinici și inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei în tratamentul complex al ICC de origine ischemică. Rezultatele studiului au creat noi viziuni asupra posibilității și particularităților de asociere a IECA și ARA în tratamentul ICC de origine ischemică, inclusiv prin influența asupra calității vieții și a parametrilor ce reflectă starea funcțională a rinichilor.

Problema științifică soluționată: cercetarea eficacității și inofensivității tratamentului medicamentos al pacienților cu ICC CF II-IV de origine ischemică prin utilizarea lisinoprilului, losartanului sau asocierii lor prin optimizarea și individualizarea schemelor terapeutice, utilizării raționale a preparatelor studiate în funcție de proprietățile farmacologice ale acestora și particularitățile funcționale ale pacientului.

Semnificația teoretică. Studiul efectuat a permis obținerea de date noi referitoare la evoluția tabloului clinic, parametrilor hemodinamici și morfofuncționali ai cordului la bolnavii cu ICC CF II-IV de origine ischemică la tratament cu losartan, lisinopril și asocierea lor.

Valoarea aplicativă. A fost argumentată raționalitatea schemelor terapeutice individualizate elaborate pentru medicația bolnavilor cu ICC de origine ischemică cu includerea lisinoprilului, losartanului sau asocierea acestora în baza studiului complex asupra eficacității (manifestărilor clinice, parametrilor morfofuncționali și hemodinamici ai cordului, toleranței la efort fizic și calității vieții) și inofensivității tratamentului.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost implementate în practica medicală la Spitalul Clinic al MS RM, în procesul de instruire la Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” – Clinica Medicală nr. 6, Farmacologie și Farmacologie Clinică, Farmacologie și farmacie clinică.

РЕЗЮМЕ

Диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук по теме „Оптимизация фармакотерапии хронической сердечной недостаточности с использованием лозартана, лизиноприла и их комбинации” выполнена Тофан Еленой на кафедре Фармакологии и клинической фармации ГУМФ им. Николая Тестемицану, Кишинев, 2015. Диссертация напечатана на 148 страниц машинописи и включает: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, 2 главы собственных результатов исследования, выводы, практические рекомендации, библиография из 163 источников и приложения. Работа содержит 33 таблиц и 42 рисунка. По результатам исследования были опубликованы 12 работ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, лозартан, лизиноприл, комбинированная терапия.

Область применения: фармакология, клиническая фармакология.

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность ингибитора ангиотензин-превращающего фермента лизиноприла, антагониста рецепторов ангиотензина II лозартана и их комбинации в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности II-IV функциональных классов.

Задачи исследования: изучение течения клинической картины, гемодинамических и морфофункциональных параметров сердца у больных с ХСН II-IV ФК ишемического происхождения при комплексном лечении; определение эффективности комплексного лечения лизиноприлом больных ХСН II-IV ФК ишемического происхождения по клинической картине, гемодинамическим и морфофункциональным параметрам сердца; оценка эффективности сочетанного применения лозартана и лизиноприла в комплексном лечении больных с ХСН II-IV ФК ишемического происхождения; изучение влияния комплексного лечения лозартаном, лизиноприлом и их комбинации у больных с ХСН II-IV ФК ишемического происхождения на толерантность к физической нагрузке и на качество жизни; разработка индивидуальных схем дозирования лизиноприла, лозартана и их комбинации при длительном лечении ХСН; мониторинг безопасности комплексного лечения лозартаном, лизиноприлом и их сочетания у больных с ХСН II-IV ФК ишемического происхождения.

Методология научного исследования. Исследование носит клинически-аналитический характер.

Новизна и оригинальность работы. Впервые получены новые данные в отношении корреляции эффективности и безопасности сочетанного применения ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и антагониста рецепторов ангиотензина в комплексном лечении больных с ХСН II-IV ФК ишемического происхождения. Полученные результаты выявили новые возможности и особенности сочетания ИАПФ и БРА в лечении ХСН ишемического происхождения, в том числе на влияния на качество жизни и параметры характеризующие функциональное состояние почек.

Решенная научная проблема: исследование эффективности и безопасности лекарственной терапии у пациентов с ХСН II-IV ФК ишемического происхождения с использованием лизиноприла, лозартана или их сочетания для оптимизации и индивидуализации терапевтических схем, рационального использования исследуемых препаратов в зависимости от их фармакологических свойств и функциональных особенностей пациента.

Теоретическое значение: данное исследование позволило получить новые данные по влиянию на клиническую картину, гемодинамические и функциональные параметры сердца у больных ХСН II-IV ФК ишемического происхождения при применении лизиноприла, лозартана и их комбинации.

Практическая значимость. Были разработаны индивидуальные схемы лечения больных с ХСН ишемического происхождения с использованием лизиноприла, лозартана и их комбинации на основе комплексного изучения влияния этих препаратов на эффективность (клинические проявления, гемодинамические и морфофункциональные параметры сердца, толерантность к физической нагрузке и качество жизни) и безопасность лечения.

Внедрение результатов. Результаты исследования были внедрены в медицинскую практику больницы Министерства Здравоохранения РМ, на кафедрах Терапии, Фармакологии и клинической фармации, Фармакологии и Клинической Фармакологии.

SUMMARY

The thesis for the title of doctor in medicine on the theme “**Optimization of pharmacotherapy of chronic heart failure by using losartan, lisinopril and their association**” is made by Tofan Elena at the department of Pharmacology and Clinical Pharmacy of “Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy, Chişinău, 2015. The thesis structure: 148 pages of computer-writing which include: introduction, literature review, materials and methods, 2 chapters with the results of own researches, general conclusions, practical recommendations, bibliography which includes 163 sources, annexes, 33 tables and 42 figures. 12 scientific articles on the basis of the work are published.

Key-words: chronic heart failure, ischemic heart disease, losartan, lisinopril, combined therapy.

Domain of application: pharmacology, clinical pharmacology.

Aim and objectives: to study the clinical and pharmacological aspects of angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril, angiotensin II receptor antagonist losartan and their combination in the treatment of chronic heart failure of II-IV functional classes.

Objectives. determine the evolution of clinical, hemodynamic and morpho-functional parameters of the heart of patients with ischemic CHF during complex treatment with losartan; to assess the efficacy of treatment with lisinopril complex of patients with ischemic CHF after development of clinical symptoms and morpho-functional hemodynamic parameters of heart; to assess effectiveness of treatment with losartan and lisinopril during complex pharmacotherapy of patients with CHF of ischemic origin; to study the influence of complex therapy with losartan and lisinopril and their tolerance during physical effort and quality of life of patients with CHF of ischemic origin; to develop individualized schemes of dosage and administration of lisinopril, losartan and their combination for the prolonged treatment of CHF of ischemic origin; monitoring the safety of complex therapy with losartan and lisinopril and their combination of patients with CHF of ischemic origin.

Methodology of the scientific study. The study is clinical and analytical.

Novelty and originality of the work. For the first time were obtained new data on the correlation of efficacy and safety of combination therapy of angiotensin receptor antagonist and angiotensin converting enzyme inhibitor in complex treatment of CHF of ischemic origin. The results of the study have brought new visions on possibility and combined particularities of IECA și ARA in the treatment of CHF of ischemic origin, including the impact on quality of life and parameters reflecting the function of kidneys.

Scientific problem addressed is to increase the effectiveness and safety of drug therapy in patients with CHF FC II-IV of ischemic origin using lisinopril, losartan or their association by optimization and individualization of regimens, rational use of preparations studied depending on their pharmacological properties and functional features of the patient.

Theoretical significance. The given research has allowed to obtain new data on the evolution of clinical picture, hemodynamic and morpho-functional parameters of the heart of patients with CHF FC II-IV of ischemic origin to treatment with losartan, lisinopril and their combination.

Applicative significance. Individualized pharmacological schemes of treatment of patients with CHF of ischemic origin with inclusion of lisinopril, losartan or their combination on basis of the complex study of the efficacy (clinical manifestations, morphofunctional and hemodynamic parameters of the heart, tolerance during physical efforts and quality of life) and safety of the treatment.

Implementing the results. The results of this study were implemented in medical practice at the Hospital of Ministry of Health of RM, at the University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu" - at the departments of Therapy, Pharmacology and Clinical Pharmacy, Pharmacology and Clinical Pharmacology.

TOFAN ELENA

**OPTIMIZAREA FARMACOTERAPIEI INSUFICIENȚEI CARDIACE CRONICE PRIN
UTILIZAREA LOSARTANULUI, LISINOPRILULUI ȘI ASOCIERII LOR**

314.01 FARMACOLOGIE ȘI FARMACOLOGIE CLINICĂ

Autoreferatul la teza de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar:

Hârtie offset

Coli de tipar:

Formatul hârtiei:

Tirajul:

Comanda nr.
