

**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

Teza de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Gonciar Veaceslav, doctor habilitat
în științe medicale, profesor universitar

Consultant științific:

Butorov Ivan, doctor habilitat
în științe medicale, profesor universitar

Autor:

Tofan Elena

CHIȘINĂU, 2015

© TOFAN ELENA, 2015

CUPRINS

ADNOTARE	5
PEZIOME	6
SUMMARY	7
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	9
1. MECANISMELE PATOGENICE DE DEZVOLTARE A INSUFICIENȚEI CARDIACE CRONICE ȘI PRINCIPIILE ABORDĂRILOR CURATIVE MODERNE.....	14
1.1. Aspectele medico-sociale ale insuficienței cardiace cronice	16
1.2. Rolul sistemului renină-angiotensină-aldosteron în patogeniza insuficienței cardiace cronice.....	18
1.3. Tratamentul farmacologic contemporan al insuficienței cardiace cronice	22
1.4. Utilizarea asociată a antagoniștilor receptorilor angiotensinei II și inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei în tratamentul insuficienței cardiace cronice.....	38
1.5. Concluzii la capitolul 1	42
2. MATERIALE ȘI METODE DE INVESTIGARE	43
2.1. Caracterizarea loturilor de bolnavi incluși în studiu	43
2.2. Metodologia controlului de efect al preparatelor utilizate în studiu	47
2.2.1. Înregistrarea dinamicii manifestărilor clinice și de laborator ale patologiei.....	47
2.2.2. Evaluarea parametrilor hemodinamici	48
2.2.3. Aprecierea activității bioelectrice a cordului	49
2.2.4. Aprecierea parametrilor morfofuncționali ai cordului	49
2.2.5. Aprecierea toleranței la efortul fizic	50
2.2.6. Determinarea nivelului peptidului natriuretic cardiac	50
2.2.7. Aprecierea inofensivității tratamentului cu losartan, lisinopril și a combinației acestora	51
2.3. Metodele de apreciere a statutului psihologic și a calității vieții.....	51
2.4. Metodele de prelucrare statistică a datelor obținute	51
2.5. Concluzii la capitolul 2	52
3. INFLUENȚA TRATAMENTULUI COMPLEX CU LOSARTAN ȘI LISINOPRIL ASUPRA EVOLUȚIEI INSUFICIENȚEI CARDIACE CRONICE DE ORIGINE ISCHEMICĂ.....	53
3.1. Eficacitatea tratamentului complex cu losartan al insuficienței cardiace cronice de origine ischemică	53
3.1.1 Influența tratamentului complex cu antagonistul receptorilor angiotensinei II – losartan asupra tabloului clinic, parametrilor hemodinamici și morfofuncționali ai cordului.....	53

3.1.2	Impactul tratamentului complex cu antagonistul receptorilor angiotensinei II - losartan asupra toleranței la efort fizic și calității vieții.....	65
3.1.3	Inofensivitatea tratamentului complex cu losartan al pacienților cu insuficiență cardiacă cronică de origine ischemică.....	69
3.2	Eficacitatea tratamentului complex cu lisinopril a insuficienței cardiace cronice de origine ischemică.....	71
3.2.1	Influența tratamentului complex cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei - lisinopril asupra tabloului clinic, parametrilor hemodinamici și morfofuncționali ai cordului.....	71
3.2.2	Impactul tratamentului complex cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei - lisinopril asupra toleranței la efort fizic și calității vieții la bolnavii cu ICC de origine ischemică	83
3.2.3	Inofensivitatea tratamentului complex cu lisinopril al pacienților cu insuficiență cardiacă cronică de origine ischemică.....	86
3.3	Concluzii la capitolul 3	88
4.	INFLUENȚA TRATAMENTULUI ASOCIAT CU LOSARTAN ȘI LISINOPRIL ASUPRA EVOLUȚIEI INSUFICIENȚEI CARDIACE CRONICE DE ORIGINE ISCHEMICĂ	90
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	90
4.2	Impactul tratamentului asociat cu losartan și lisinopril asupra toleranței la efort fizic și calității vieții la bolnavii cu ICC de origine ischemică	98
4.3	Inofensivitatea tratamentului asociat cu losartan și lisinopril la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică de origine ischemică	101
4.4	Concluzii la capitolul 4	103
	SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE	104
	CONCLUZII GENERALE	118
	RECOMANDĂRI PRACTICE	119
	BIBLIOGRAFIA.....	120
	ANEXE	136
	Anexa 1 . Certificate de inovator	136
	Anexa 2 Acte de implementare	139
	DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	147
	CV-ul autorului	148

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 dependență 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 ACEI 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.

LISTA ABREVIERILOR

AI – angiotensina I	LT – lucrul total
AII – angiotensina II	MV – minut-volumul
BNP – peptidul natriuretic cerebral	PE – perioada de ejeecție
Bșt./min – bătăi per minut	PTD – presiunea telediastolică în ventriculul stâng
CC – clearance-ul creatininei	RVT – rezistența vasculară periferică totală
CEM – cicloergometria	SP – sarcina pragală
CF – clasă funcțională	TA - tensiunea arterială
CPI – cardiopatie ischemică	TAs – tensiunea arterială sistolică
DAS – diametrul atriului stâng	TAd – tensiunea arterială diastolică
DC – debitul cardiac	TAm – tensiunea arterială medie
DD – derivata dublă	TAs/TAd/FCC max – valorile TAs/TAd/FCC la valoarea maximă a sarcinii
DE – durata efortului	TT – durata toleranței sarcinii
DT – durata toleranței	VS – ventriculul stâng
DTS/DTD – diametrul telesistolic/telediastolic	VTD VS/SC – distribuția volumului telediastolic al ventriculului stâng în raport cu suprafața corpului
FCC – frecvența contracțiilor cardiace	VTS/VTD – volumul telesistolic/telediastolic
FE – fracția de ejeecție	ΔS – viteza de contracție a cardiomiocitelor.
GRP – grosimea relativă a peretelui miocardic	
HTA – hipertensiunea arterială	
ICC – insuficiența cardiacă cronică	
IMMVS – indicele masei miocardului ventriculului stâng;	

INTRODUCERE

Actualitatea temei. Insuficiența cardiacă cronică (ICC) este un sindrom clinic complex, caracterizat printr-un grup de simptome cauzat de perfuzia insuficientă a organelor și țesuturilor la efort fizic sau în repaus, datorită dereglării funcției sistolice a inimii și cu apariția 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 [25, 40].

Insuficiența cardiacă cronică este cea mai frecventă consecință a majorității patologiilor cardiovasculare. Actualmente ICC se consideră printre problemele de bază ale medicinei datorită creșterii incidenței afecțiunii, mortalității înalte și costurilor enorme, impuse prin spitalizările frecvente, și pierderilor umane irecuperabile [11, 14].

Mai multe studii de anvergură au demonstrat că la 3-5% din populația cu vârsta de peste 65 de ani survine ICC, iar după vârstă de 75 de ani la 10 % din cazuri. Riscul apariției ICC pe parcursul vieții atinge 20% atât la femei, cât și la bărbați. Conform datelor studiilor populaționale din Federația Rusă, frecvența generală a ICC atinge 5,6-6%. Cauzele principale de creștere a ponderii ICC sunt: îmbătrânirea populației, expunerea la mai mulți factori de risc, eficientizarea tratamentului adresat infarctului miocardic acut, corectarea chirurgicală a viciilor cardiace [11, 23], manevre curative care determină atât prelungirea vieții pacienților, cât și creșterea riscului de dezvoltare a ICC în perioada postoperatorie.

Conform datelor studiilor epidemiologice americane și europene, din punct de vedere prognostic, ICC este una dintre cele mai răspândite și nefavorabile complicații ale patologiilor cardiace organice [14, 118].

Rezultatele studiului Framingham denotă că rata anuală de ICC primar depistată atinge 2,5-2,7 la 1000 de adresări, iar numărul bolnavilor cu ICC constituie 2% din totalul persoanelor spitalizate [1, 32].

Insuficiența cardiacă cronică este una dintre cele mai frecvente cauze de spitalizare în diverse țări, preponderent a populației de vârstă înaintată. Un grup de risc deosebit de înalt pentru spitalizare repetată îl constituie pacienții spitalizați în legătură cu decompensarea insuficienței cardiace, ponderea cărora atinge 50% după 6 luni de la prima spitalizare, iar pe parcursul unui an se spitalizează repetat până la 68% [56, 77].

Una dintre cauzele principale ale dezvoltării ICC este cardiopatia ischemică (CPI), iar printre bolnavii cu CPI un contingent aparte îl prezintă pacienții cu deficit al funcției contractile a miocardului ventriculului stâng [29].

Rezultatele majorității studiilor epidemiologice revizuite confirmă creșterea ratei morbidității anuale, înrăutățirea prognosticului și majorarea riscului de dezvoltare a formelor malefice ale ICC de etiologie ischemică [101, 109].

Persoanele cu CPI, care au suferit infarct miocardic, formează unul dintre multiplele grupuri de risc pentru dezvoltarea ICC, aritmiilor ventriculare, fibrilației atriale și morții subite. Insuficiența cardiacă se caracterizează prin evoluție nefastă, mortalitate înaltă și cheltuieli semnificative în legătură cu spitalizarea frecventă și tratamentul îndelungat al bolnavilor respectivi [100]. Aproximativ 50% dintre bolnavii diagnosticați cu ICC decedează în următorii 4 ani de la stabilirea primară a diagnosticului, iar în cazurile grave de ICC nou-depistate, mortalitatea anuală constituie 50-60% [46, 49]. În cazul ICC clasa funcțională (CF) I mortalitatea anuală atinge 12%, CF II – 20%, CF III – 40%, CF IV – 66%. Studiarea nivelului anual al mortalității și cauzelor ei la pacienții cu ICC de diferită clasă funcțională a arătat că aproximativ jumătate dintre bolnavii cu ICC CF I-II decedează subit, fără manifestări ale decompensării cardiace. La bolnavii cu ICC CF III-IV cauza principală a deceselor este dereglarea ireversibilă a hemodinamicii cu progresia ICC și agravarea stării generale [21,48]. Pentru toate cazurile de ICC, indiferent de clasa funcțională, s-a stabilit că mortalitatea anuală constituie 10%, de-a lungul a 5 ani – 62% printre bărbați și 43% printre femei. Nivelul de supraviețuire a bolnavilor cu ICC este aproape același ca și în unele patologii maligne (cancerul mamar, carcinomul de prostată și cancerul de colon) [34, 88].

Perioada medie de supraviețuire a bolnavilor cu ICC constituie 1,7 ani la bărbați și 3,2 ani la femei [13]. Conform rezultatelor studiilor multicentrice revizuite, supraviețuirea bolnavilor cu ICC de etiologie ischemică este cu 2-15% mai mică decât a bolnavilor cu ICC de altă origine [25].

Cheltuielile anuale pentru managementul pacienților cu ICC constituie 1-2% din resursele financiare anuale ale sistemului de sănătate [71]. În prezent, costul anual al tratamentului ICC în Federația Rusă este de 135 miliarde de ruble, dintre care două treimi pentru tratamentul staționar. De aceea, sarcinile de bază ale tratamentului ICC sunt micșorarea numărului de spitalizări și reducerea duratei acestora. În Republica Moldova, problema optimizării cheltuielilor pentru tratamentul pacienților cu ICC este actuală, sau chiar mult mai actuală decât în majoritatea țărilor înalt dezvoltate, deoarece durata tratamentului de staționar este de aproape 2 ori mai îndelungată [78].

În pofida realizărilor actuale în domeniul medicinei și a tuturor eforturilor depuse pentru profilaxia și tratamentul patologiei date, prevalența ICC nu numai că nu scade, ci, dimpotrivă, este în creștere permanentă [41]. Conform datelor lui Belencova Iu. N., în Federația Rusă numărul total al pacienților cu disfuncția ventriculului stâng, inclusiv al celor cu stadiul incipient

al IC, se apropie de 12 milioane [99]. În statele Europei de Vest simptomele clinice ale IC se depistează la mai mult de 20 de milioane de persoane. Conform unui prognostic, ICC va fi problema de bază a cardiologiei în următorii 50 de ani [120, 125]. Fără dubii, ICC poate fi numită o epidemie a viitorului apropiat, deoarece numărul acestor bolnavi crește în întreaga lume [136].

Utilizarea pe larg în tratamentul ICC a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), β -adrenoblocantelor și antagoniștilor aldosteronului a determinat rezultate relativ satisfăcătoare. Actualmente prin prisma medicinei personalizate apare necesitatea unei abordări individuale a administrării și dozării acestor preparate, stabilirea succesiunii administrării preparatelor respective și optimizarea terapiei generale a ICC – factori care influențează semnificativ prognosticul maladiei și calitatea vieții bolnavilor [135].

Conform conceptelor moderne, rolul de bază în patogenia ICC le revine sistemului simpato-adrenal (SSA) și antagonistului acestuia – sistemului factorului natriuretic atrial (SNA). Acest fapt determină necesitatea administrării la pacienții cu ICC a diferitor modulatori neurohormonali (MNH), inclusiv a IECA și antagoniștilor receptorilor angiotensinici II (ARA II) [92, 94]. În prezent, IECA sunt preparatele cu acțiune asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), cel mai frecvent utilizate în practica medicală [144]. Efectul terapeutic al IECA se datorează acțiunilor antiremodelatoare, vasodilatatoare moderată, diuretică și antiproliferativă, prin diminuarea activității SRAA și activarea sistemului bradikininic [82, 115]. Asocierea armonioasă între eficiența și inofensivitatea acestui grup de preparate medicamentoase determină rolul lor important în tratamentul ICC [62].

Un efect important al IECA este capacitatea acestora de a ameliora funcția endoteliului vascular. Acest fapt permite administrarea preparatelor respective la pacienții cu CPI la orice etapă evolutivă, în orice grad de risc, indiferent de nivelul tensiunii arteriale (TA) și prezența sau lipsa simptomelor ICC [60, 87, 117].

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, 10]. 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

[9, 69], 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.

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 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 parametri 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 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 dependență 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 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.

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, Farmacologie și Farmacologie Clinică, 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, органопротекция, 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 Farmacologie și Farmacologie Clinică, 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 de tabele și 42 de figuri. Indicele bibliografic citează 163 surse literare.

Capitolul întâi este dedicat reviu literaturii care include aspecte medico-sociale, rolul sistemului renină-angiotensină-aldosteron în patogeneza insuficienței cardiace cronice și tratamentul farmacologic contemporan al acestei complicații. În subcapitole se efectuează o analiză minuțioasă și amplă a datelor studiilor și trialurilor clinice, diverselor sugestii științifice în

acest domeniu cu elucidarea momentelor cheie de importanță primordială în realizarea ulterioară a cercetărilor proprii.

Capitolul doi prevede structurarea studiului clinic cu selectarea adecvată a pacienților (prin criteriile de includere și excludere), metodelor adecvate de cercetare a parametrilor hemodinamici și morfofuncționali ai cordului, indicilor calității vieții și studiului inofensivității. În subcapitole sunt redată esențialul metodelor de investigații și analiză statistică necesare pentru realizarea scopului și obiectivelor propuse.

În capitolul trei sunt reflectate rezultatele cercetărilor clinice referitor la eficacitatea și inofensivitatea losartanului și lisinoprilului în tratamentul complex al pacienților cu insuficiența cardiacă cronică clasa funcțională II-IV pe fundalul cardiopatiei ischemice. În baza evoluției tabloului clinic, parametrilor hemodinamici și morfofuncționali ai cordului sunt demonstrate avantajele preparatelor studiate în optimizarea tratamentului insuficienței cardiace cronice, inclusiv prin abordarea regimului de dozare. Un compartiment separat este dedicat influenței IECA și ARA asupra toleranței la efortul fizic și calității vieții pacienților, un criteriu obligator unui studiu contemporan al medicinei bazate pe dovezi. Studiul este complex și prin elucidarea inofensivității tratamentului cu losartan și lisinopril prin determinarea concentrației creatininei, ureei, potasiului, clearance-ului creatininei și incidenței reacțiilor adverse.

În capitolul patru sunt elucidate rezultatele cercetărilor clinice referitor la eficacitatea și inofensivitatea tratamentului asociat cu losartan și lisinopril în tratamentul complex al pacienților cu ICC CF II-IV de origine ischemică. În baza investigațiilor clinice, paraclinice și biochimice sunt demonstrate avantajele asocierii preparatelor studiate în optimizarea tratamentului insuficienței cardiace cronice. Prin studiul parametrilor hemodinamicii sistemice și intracardice, parametrilor morfofuncționali ai cordului s-a estimat eficacitatea și prioritatea asocierii losartanului și lisinoprilului, inclusiv prin abordarea regimului de dozare, cu înaintarea unor concluzii concrete referitor la individualizarea selectării preparatelor respective. În subcapitolul doi se reflectă influența tratamentului asociat asupra toleranței la efort fizic și calității vieții pacienților. În subcapitolul trei se elucidează monitorizarea inofensivității prin studiul parametrilor metabolismului azotat, electrolitic și reacțiilor adverse la utilizarea concomitentă a losartanului și lisinoprilului în tratamentul ICC CF II-IV de origine ischemică.

Sinteza rezultatelor obținute ține să elucideze analiza consecutivă și logică a datelor obținute prin referirea la datele din literatură cu înaintarea sugestiilor și concluziilor proprii. În acest compartiment se relevă avantajele preparatelor folosite și asocierii lor în tratamentul complex al insuficienței cardiace cronice la pacienții cu cardiopatie ischemică.

1. MECANISMELE PATOGENICE DE DEZVOLTARE A INSUFICIENȚEI CARDIACE CRONICE ȘI PRINCIPIILE ABORDĂRILOR CURATIVE MODERNE

(Reviul literaturii)

Insuficiența cardiacă cronică (ICC) este un sindrom cauzat de dereglarea controlului neurohormonal asupra sistemului sanguin, caracterizat prin lezarea funcției sistolice și/sau diastolice a miocardului, cu dezvoltarea semnelor de stază în circuitele sanguine mare și mic [15, 22, 71].

1.1. Aspectele medico-sociale ale insuficienței cardiace cronice

Pentru prima dată, ICC a fost descrisă ca problemă socială gravă în anii 60 ai secolului XX, când s-a înregistrat un record statistic în spitalele din Statele Unite ale Americii: numărul pacienților cu ICC a depășit 1% din numărul celor internați în spitale, iar rata ICC diagnosticate de novo a fost de 2 la 1000 de adresări anuale [3, 28, 90]. Numărul total al pacienților cu ICC în întreaga țară a atins cifra de 1,4 milioane [7, 20, 102].

În anul 2009 s-a înregistrat un număr dublu de pacienți internați din cauza ICC (2%), iar numărul de cazuri nou-stabilite a crescut până la 2,5-2,7 la 1000 de bolnavi. Mai mult decât atât, până la 4% din toți pacienții spitalizați aveau ICC ca patologie asociată [42, 134]. Rezultatul general al tuturor studiilor epidemiologice este stabilirea unei creșteri bruște a morbidității de ICC cu majorarea concomitentă a contingentului de vârstă, fapt ce a condus la „îmbătrânirea” pacienților cu ICC. Un studiu efectuat în Londra (2007) a demonstrat că numărul pacienților spitalizați cu ICC până la vârsta de 65 ani atinge 0,06%, pe când al celor de peste 65 ani – 2,8% [142, 145].

Insuficiența cardiacă are realmente tendințele unei epidemii în escaladare, în special în lumea occidentală. Pe parcursul ultimului deceniu, numărul anual de spitalizări a crescut de la 800.000 la peste un milion cu ICC ca diagnostic primar, iar în sumă cu ICC ca diagnostic secundar se estimează 2,4-3,6 milioane [67]. Aproximativ 50% dintre pacienți cu ICC sunt respitalizați în următoarele 6 luni după ultima spitalizare, iar odată cu îmbătrânirea populației această tendință continuă să crească [2,3]. Conceptualizarea epidemiologiei și fiziopatologiei sindromului [4], identificarea factorilor predispozanți și gradul lor de asociere cu evoluția bolii, utilizarea eficientă a modalităților disponibile de diagnosticare sunt esențiale pentru elaborarea măsurilor eficiente de prevenire și implementarea metodelor terapeutice noi care ar face față fenomenului [5,8]. În pofida elaborării abordărilor terapeutice inovative care pot prelungi viața și scurta spitalizarea [9,13], acești pacienți vor avea nevoie de respitalizare și, deseori, comportă un prognostic rezervat [2].

Conform studiului Framingham Heart Study, 3-5% din populația cu vârsta de peste 65 de ani suferă de ICC și 10% din cei cu vârsta de peste 75 de ani. Riscul de apariție a ICC pe parcursul vieții este de 20%, atât la femei, cât și la bărbați [33, 44, 121].

Conform datelor unui studiu efectuat în Federația Rusă, frecvența ICC este de 5,6-6% din populația generală [128, 144, 152].

Se estimează că în Europa cel puțin 10 milioane de oameni suferă de ICC [14, 15], iar în Statele Unite încă 400.000-700.000 pacienți sunt diagnosticați anual cu această patologie [16], dintre care în 1 din fiecare 9 certificate de deces (277.193 decese) se menționa drept cauză ICC [17]. Costurile de asistență medicală, la fel, sunt ridicate: într-un studiu s-a raportat că în anul 2012 în Statele Unite ale Americii s-au cheltuit 30 miliarde dolari [18].

Rolul diferitor nosologii în structura morbidității ICC diferă în mod semnificativ în funcție de tipul studiului. De exemplu, în conformitate cu datele studiului Framingham, în Statele Unite ale Americii, cea mai frecventă cauză a dezvoltării insuficienței cardiace este hipertensiunea arterială asociată sau nu cu patologia arterelor coronare [95, 113, 139]. În statele europene, din contra, pe primul loc se situează patologia coronarelor [43, 72, 79, 97]. Astfel, studiul lui G. Sutton et al. [112], efectuat în spitalele din regiunea de nord-vest a Londrei, arată că ponderea patologiei coronariene este de 41% din toate cazurile de ICC, ponderea cardiopatiei ischemice (CPI) – de 37%, a viciilor cardiace – de 9%, iar a hipertensiunii arteriale – doar de 6%. În pofida variabilității semnificative dintre datele obținute în populația generală și cele ale pacienților din staționare, este evident că CPI este în prezent cauza de bază a ICC și se determină la 40-60% dintre pacienții decompensați cardiac [18, 51, 132, 138]. Trebuie de menționat că analiza comparată a rezultatelor studiilor Framingham din anii 2010 [74] și 2011 [98, 124] și a celor obținute în cadrul studiilor SOLVD și DIG accentuează tendința relativă de diminuare a cotei hipertensiunii arteriale „curate” și de majorare, în structura morbidității generale, a numărului de pacienți cu CPI și patologii miocardice necoronarogene. Rezultatele majorității studiilor epidemiologice demonstrează o creștere a numărului bolnavilor cu ICC de origine ischemică și agravarea prognosticului acestora [135, 148, 160].

Analiza demografică efectuată în Olanda a arătat că frecvența ICC de origine ischemică a crescut în anul 2012 cu până la 70% comparativ cu anul 2008 [2, 31, 111]. Mortalitatea din cauza ICC rămâne înaltă. Pentru toate cazurile de ICC, indiferent de cauză și clasa funcțională, mortalitatea anuală este de 10%; pe parcursul a 5 ani – 62% pentru bărbați și 43% pentru femei. Media supraviețuirii bolnavilor cu ICC constituie 1,7 ani pentru bărbați și 3,2 ani pentru femei [61, 105, 129, 150, 158].

1.2. Rolul sistemului renină-angiotensină-aldosteron în patogeneza insuficienței cardiace cronice

Evoluția descoperirilor patogenezei ICC cunoaște câteva perioade. Inițial, conceptele de bază în patogeneza ICC erau de origine cardio-renală și mecanismul hemodinamic. În prezent, medicina contemporană consideră veridică teoria neurohormonală, conform căreia una dintre dereglările patologice de bază la pacienții cu ICC este disfuncția sistemului neurohormonal [5, 53, 141, 152].

Până nu demult, SRAA se considera un sistem ce coordonează doar cu funcționarea sistemului circulant sanguin, cu rol important în reglarea TA și a echilibrului hidroelectrolitic. Conform ultimelor teorii există 2 SRAA: circulant (umoral) și tisular local (care activează în multiple organe ale organismului: creier, inimă, rinichi, perete vascular). Ultimul, la rândul său, se divide în autocrin, paracrin și intracrin. În legătură cu acest fapt, se deosebesc efecte de scurtă durată ale AT II, cauzate de componenta liberă a acesteia, care circulă în serul sanguin, și efecte de lungă durată, determinate de participarea RAS tisulare în cadrul mecanismelor structural-adaptive ale organelor-țintă [6, 12, 64, 131].

Funcționarea SRAA include următoarele etape:

- 1) Transformarea angiotensinei în angiotensina I prin intermediul reninei;
- 2) Hidroliza angiotensinei I de către ECA, cu formarea angiotensinei II;
- 3) Metabolizarea angiotensinei II până la angiotensină III de către diverse aminopeptidaze [8, 24, 85, 122, 125].

Renina se sintetizează în celulele aparatului juxtaglomerular (AJG) renal și se secretă în plasma sanguină în cazul devierii tensiunii arteriale în artera aferentă renală, componente ionice sau în urma stimulării nervoase simpatice [17, 81, 137, 142]. În celulele AJG renal, sinteza reninei începe cu formarea preproreninei, care se transformă în prorenină. Transformarea proreninei în renină este catalizată în granulele secretorii de către proteaza tiolică, asemănătoare catepsinei B după proprietățile fizico-chimice [35, 65, 164, 165]. Din granulele celulelor AJG, renina se secretă în sânge drept răspuns la 3 stimuli de bază: 1) stimularea receptorilor β_3 -adrenergici de pe membrana celulelor AJG; 2) micșorarea TA în arteriolele aferente ale glomerulelor renale; 3) micșorarea concentrației ionilor de clor și sodiu în ultrafiltratul glomerular [16, 75, 122, 131]. Prostaglandina E_2 , care se eliberează în rinichi sub influența bradikininei, de asemenea, crește secreția de renină. Pe de altă parte, angiotensina II, peptidul natriuretic atrial, oxidul de azot, estrogenii, arginina-vasopresina, somatostatina și consumul majorat de sare de masă inhibă secreția reninei [19, 84, 91, 114, 128].

Renina transformă glicoproteina angiotensinogenul în angiotensina I. Angiotensinogenul este sintetizat, în principal, în ficat, deși poate fi depistat și în creier, miocard, rinichi. Mai mult

decât atât, în condiții in vitro catepsina G, kalikreina și factorul tisular activator al plasminogenului pot transforma angiotensinogenul direct în angiotensina II [29, 52, 110]. Angiotensina I circulează în sânge atâta timp cât nu intră în contact cu enzimele care catalizează transformarea ei în angiotensina II și alte peptide angiotensinice. La conversia angiotensinei I în angiotensina II participă 2 enzime de bază – enzima de conversie a angiotensinei I (sau kininaza II) și chimaza [26, 103, 127].

Enzima de conversie a angiotensinei I (ECA) se găsește în diferite țesuturi ale organismului, în cantități cele mai mari – în endoteliul pulmonar, considerat locul principal de formare a angiotensinei (AT) II - mediatorul de bază al SRAA. Sub influența diferitor peptidaze, AT II se transformă rapid în diverși metaboliți, cum ar fi angiotensina III și angiotensina IV. Enzima de conversie a AT are și proprietatea de inactivare a angiotensinei-(1-7), care posedă efecte vasodilatator și antiproliferativ [93, 123, 143, 149, 160].

Chimaza este o protează serinică sintetizată în granulele secretoare ale celulelor mastocitare, endoteliale și mezenchimale. Aceasta este principala enzimă care catalizează conversia angiotensinei I în angiotensina II în țesuturi. Cleland et al. au constatat, că în inima omului, sub acțiunea chimazei și a altor proteaze serinice, se formează până la 80% din cantitatea totală de angiotensină II, însă fără participarea ECA [37, 54, 103, 110]. S-a stabilit că în miocardul uman se produce până la 98% din cantitatea totală de angiotensină I sub influența chimazei, o cantitate mult mai mare decât în miocardul animalelor [27, 63, 120, 142]. În peretele arterial, pe de altă parte, sub acțiunea chimazei se formează 70% din cantitatea totală de angiotensină II, iar sub acțiunea ECA – 30% [30, 100, 125, 131, 154]. În peretele arterelor mari la câini, maimuțe și om, independent de acțiunea ECA, are loc producerea angiotensinei II sub influența unei enzime asemănătoare chimazei, numită CAGE („chymostatine sensitive angiotensin II generating enzyme” – enzimă generatoare de angiotensină II sensibilă la chimostatină) [76, 80, 144]. În peretele vascular, conversia angiotensinei I în angiotensină II poate fi catalizată de factorul tisular de activare a plasminogenului. În neutrofile, formarea AT II din AT I, sau chiar direct din angiotensinogen, poate fi catalizată de către catepsina G, elastază și tonină [45, 70, 104, 130, 161]. Astfel, la om, cea mai mare parte a AT II, originară din inimă și peretele vascular, se formează sub acțiunea chimazei și mai puțin sub acțiunea ECA.

Având în vedere că la oameni o mare parte a AT II din cord, vasele sanguine și rinichi se formează fără participarea ECA, devine evident că inhibitorii ECA nu pot diminua maximal posibil efectele negative mediate de către AT II în cadrul SRAA. Din cele expuse anterior rezultă că, teoretic, pentru reprimarea activării excesive a SRAA sunt mai potrivite ARA II, care inhibă efectele adverse cardiovasculare și renale ale AT II, indiferent dacă aceasta se formează sub influența chimazei sau ECA [12, 36, 144, 145].

Angiotensina II posedă o gamă largă de efecte reglatoare și, în primul rând, este implicată direct sau indirect în reglarea tensiunii arteriale [10, 83, 123, 141, 142]. Efectele AT II se produc prin intermediul celulelor musculare netede, rinichilor, suprarenalelor, sistemului nervos central și periferic. Angiotensina II este un vasoconstrictor puternic, ce determină contracția mușchilor netezi vasculari [85, 151, 153, 158]. Efectul AT II asupra rinichilor constă în inhibarea eliberării de renină, cu reglarea fluxului sanguin renal, a ratei filtrării glomerulare și a reabsorbției tubulare de sodiu și apă [22, 38, 86, 133]. În cortexul suprarenalelor, AT II acționează direct asupra zonei glomerulare prin stimularea sintezei și secreției aldosteronului. În sistemul nervos central, AT II majorează activitatea simpatică eferentă, precum și secreția de vasopresină și hormon adrenocorticotrop. În sistemul nervos periferic autonom, AT II stimulează ganglionii nervoși, facilitează transmiterea simpatică și eliminarea catecolaminelor din medulara suprarenalelor. Toate aceste efecte neuroendocrine ale AT II favorizează creșterea tensiunii arteriale și a volumului sângelui circulant [39, 47, 120, 132].

Angiotensina II este un stimulator de proliferare a miocitelor. S-a demonstrat că ea are efect mitogen asupra fibroblaștilor crescuți artificial [11, 101, 107, 142]. Sub acțiunea angiotensinei se observă o majorare a sintezei de proteine și a masei celulelor musculare vasculare crescute pe medii fără ser. Aceste date confirmă că angiotensina poate induce hipertrofia și, eventual, hiperplazia miocitelor vasculare [5, 57, 96, 126, 130]. Angiotensina II stimulează sinteza proteinelor, creșterea celulară și participă la hipertrofia ventriculară. Prin urmare, acest lucru explică faptul că utilizarea inhibitorilor ECA poate duce la regresia hipertrofiei miocardice în cadrul tratamentului hipertensiunii arteriale [14, 50, 68, 89, 136].

S-a demonstrat că inhibarea ECA favorizează reducerea semnificativă a dimensiunii infarctului miocardic de genезă hipertensivă [44, 59, 145, 153]. Datele prezentate anterior indică la prezența în inimă a sistemului endogen renină-angiotensină, care influențează funcția miocardului. Angiotensina locală poate avea un efect negativ asupra metabolismului miocardic și provoacă aritmia ventriculară în cazul afectării sau ischemiei miocardului. Formarea sporită a angiotensinei vasculare în focarul lezional sau inflamator poate duce la îngustarea excesivă sau spasmarea vaselor [21, 66, 67, 117, 122].

Angiotensina II se poate descompune în alte fragmente – angiotensina III, angiotensina-(1-7) – activă, sau angiotensina-(1-4) – inactivă [10, 42, 106, 139]. Angiotensina III se formează, în principal, din AT II, cu toate că există modalități alternative de formare a ei [35, 108, 135]. Acțiunea AT III asupra vaselor sanguine decurge în două etape – vasoconstrictoare și vasodilatatoare, faza vasodilatatoare fiind mai pronunțată decât la AT II. Acest fenomen se explică prin faptul că AT III are o afinitate mai mică pentru receptorii AT₁, care stimulează

vasoconstricția, și o afinitate mai mare pentru receptorii AT₂, care stimulează vasodilatarea [48, 52, 99, 122].

Rezultatele unor studii sugerează că cel puțin în hipofiză și vasele sanguine există un tip special (sau subtip) de receptori angiotensinici pentru angiotensina III (receptori AT₃) [31, 56, 119, 138]. Atât AT II, cât și AT III stimulează în măsură egală eliberarea catecolaminelor din medulara suprarenalelor, secreția arginin-vasopresinei și ACTH din hipofiză [116].

Angiotensina-(1-7), care se formează la hidroliza AT I sau AT II, are funcții importante în SRAA local (creier, rinichi, vasele sanguine). Conform unor date, angiotensina-(1-7) poate acționa ca un antagonist al AT II și AT III la nivelul receptorilor angiotensinici AT₁ [41, 118, 153]. Efectele vasodilatator și natriuretic ale angiotensinei-(1-7), care sunt mediate de prostaglandine, kinine și oxidul nitric, se explică prin acțiunea lor asupra unor receptori angiotensinici încă neidentificați – receptorii AT_x. Astfel, angiotensina-(1-7) și AT II au acțiuni total opuse asupra tonusului vascular, excreției de sodiu și apă și proliferării celulare [15, 162, 204].

Numeroasele efecte ale AT II sunt determinate de legarea acesteia cu un șir de receptori membranari către AT II, localizați în tot organismul [128, 156]. Acești receptori se află în miocitele vasculare, cortexul și medulara glandelor suprarenale, uter, rinichi, ficat și inimă [48, 99, 138, 143]. S-au identificat patru tipuri de receptori angiotensinici (AT-receptori): AT₁, AT₂, AT₃ și AT₄. Toate efectele cardiovasculare majore ale SRAA se produc la stimularea receptorilor AT₁, care se divizează în două subtipuri – AT_{1A} și AT_{1B} [58, 147, 129]. Distribuția tisulară a diferitor subtipuri de receptori AT₁ este variată: receptorii AT_{1A} se găsesc în număr mai mare în plămâni, ficat, rinichi, glandele suprarenale, splină, aortă și în unele regiuni ale creierului; receptorii AT_{1B} – în hipofiză, suprarenale, rinichi și ficat; practic, nu se găsesc în inimă, emisferile cerebrale și splină [17, 146].

Diversitatea receptorilor către AT II trezește, inevitabil, problema despre natura efectelor pe care le stimulează fiecare tip de receptor. Cele mai eficiente medicamente în blocarea efectelor AT II sunt antagoniștii receptorilor AT₁. Un șir de studii au demonstrat că stimularea receptorilor AT₁ de către AT II produce secreția de aldosteron și catecolamine, spasmul vaselor sanguine și răspunsul dipsogenic, potențează transmiterea noradrenergică și manifestă efect inotrop pozitiv. Astfel, efectele de bază ale AT II sunt determinate de stimularea receptorilor AT₁ [159]. Receptorii angiotensinici AT₂ se găsesc în toate organele și țesuturile, însă cea mai mare concentrație a acestora este în uter, ovare, medulara suprarenalelor și creier [147]. În țesuturile fetale imature, receptorii AT₂ se găsesc în cantități mult mai mari decât în țesuturile mature, ceea ce sugerează că ei manifestă efectele AT asupra ovulației, creșterea și diferențierea celulară. Receptorii angiotensinici AT₂ se află din abundență în țesuturile fetale și, aparent, ei mediază

apoptoza celulară (moartea programată a celulelor), deoarece activitatea receptorilor AT_2 crește în mod semnificativ în celulele din țesuturile lezate, cum ar fi miocardul ischemizat [154]. Montgomery et al., în baza rezultatelor unei cercetări originale și a analizei datelor din literatura de specialitate, sugerează că în timp ce receptorii AT_1 mediază efectul proliferativ al angiotensinei II, receptorii AT_2 – efectul antiproliferativ (sau apoptotic) [122, 134, 137]. Nu este exclus că receptorii AT_2 fetalii sunt importanți la proliferarea și diferențierea celulelor, în special a nefronilor [111, 146]. Stimularea receptorilor AT_2 este însoțită de vasodilatație și inhibarea proliferării celulare [126]. S-a constatat că concentrația receptorilor AT_2 pentru AT II crește în leziunile vasculare, infarctul miocardic și ICC. Probabil, în cazul lezării țesuturilor la adulți are loc regenerarea acestora și reglarea apoptozei celulare prin intermediul receptorilor AT_2 din contul inhibării collagenazei [24, 58, 110, 147].

Receptorii AT_3 se găsesc pe membranele neuronilor; funcția lor este necunoscută. Spre deosebire de receptorii AT_1 și AT_2 , cu care se pot lega atât AT II, cât și AT III, însă într-o măsură mai mică, receptorii angiotensinici AT_3 au afinitate doar pentru AT II [136]. Receptorii angiotensinici AT_4 se găsesc pe membranele celulelor cerebrale, renale, cardiace și epiteliale. În creier, acești receptori par să medieze funcțiile cognitive, iar în rinichi – fluxul de sânge și funcția tubilor renali. O altă funcție de care răspund receptorii AT_4 este reglarea proliferării celulare. Receptorii AT_4 au afinitate doar pentru angiotensina IV [44, 106].

Diversitatea receptorilor AT nu se finisează cu descoperirea tipurilor enumerate anterior, deoarece au fost semnalati receptori „atipici” care leagă AT, nesensibili la acțiunea selectivă a antagoniștilor AT II (în micoplasme, la amfibii și în neuroblastom la șoareci) [105, 113].

1.3. Tratamentul farmacologic contemporan al insuficienței cardiace cronice

Insuficiența cardiacă cronică (ICC) este una dintre problemele actuale ale cardiologiei contemporane. Importanța medico-socială a patologiei este determinată de către prognosticul de lungă durată nefavorabil și tendința permanentă a progresării patologiei, mai ales la persoanele în vârstă. În ultimii ani se observă un progres evident în îmbunătățirea calității vieții pacienților dați datorită elaborării și implementării în practica medicală a unor preparate farmacologice și metode chirurgicale noi.

În prezent, în Moldova este utilizată clasificarea insuficienței cardiace elaborată în anul 2011 de către Asociația Cardiologilor din New-York (NYHA) și aprobată și publicată de către Ministerul Sănătății al Republicii Moldova în Protocolul Clinic Național în 2014. Pe lângă clasa funcțională, o caracteristică de bază a pacientului cu ICC este fracția de ejeție a ventriculului stâng. Conform acestor factori ICC se clasifică în 4 clase funcționale și 2 variante – cu disfuncția sistolică a VS ($FE \leq 40\%$) și cu păstrarea funcției VS ($FE > 40\%$).

Clasele funcționale conform clasificării NYHA sunt:

- CF I – bolnavii cu patologia inimii, însă fără limitarea activității fizice: efortul fizic obișnuit nu produce fatigabilitate, dispnee sau palpitații;
- CF II – limitare minimă a activității fizice: asimptomatic în repaus, dar efortul fizic obișnuit determină apariția fatigabilității, a palpitațiilor sau a dispneei;
- CF III – limitare importantă a activității fizice: asimptomatic în repaus, dar un efort fizic mai redus decât cel obișnuit determină apariția simptomatologiei;
- CF IV – incapacitatea efectuării a orice activitate fizică fără apariția disconfortului: simptomele insuficienței cardiace sunt prezente chiar și în repaus, cu accentuarea lor la orice activitate fizică.

Trebuie menționat că CF este un criteriu dinamic al ICC care se poate modifica sub influența tratamentului.

În tratamentul insuficienței cardiace trebuie delimitate măsurile de tip general de măsurile îndreptate spre tratamentul sindromului propriu-zis. Ultimele, la rândul lor, pot fi separate în măsuri farmacologice (tratamentul medicamentos) și chirurgicale.

Măsurile terapeutice generale

1. Tratamentul patologiei de bază și corecția factorilor de risc:

- profilaxia secundară a cardiopatiei ischemice și, dacă este necesar, revascularizarea miocardului;
- normalizarea și controlul tensiunii arteriale în cazul prezenței hipertensiunii arteriale;
- corecția medicamentoasă și dietetică a hiperdislipidemiei;
- corecția hiperglicemiei în cazul diabetului zaharat;
- corecția farmacologică sau chirurgicală a tahiaritmiilor persistente;
- corecția chirurgicală a viciilor cardiace;
- renunțarea la fumat și întrebuințarea alcoolului;
- măsuri dietetice în cazul masei supraponderale.

2. Limitarea consumului nictemeral de sare de masă: nu mai mult de 3 grame/24 ore în cazul ICC CF I-II, adică întrebuințarea produselor sărate fără a le săra în timpul mesei; nu mai mult de 1,5 grame în cazul ICC CF III-IV, adică evitarea adăugării sării în alimente în timpul pregătirii și mesei.

3. Activitate fizică regulată: mers încet, exerciții fizice de intensitate ușoară conform capacităților funcționale ale pacientului (regim ”confortabil”) în perioada de compensare hemodinamică.

Tratamentul medicamentos al ICC cu disfuncția sistolică a ventriculului stâng

Insuficiența cardiacă cu disfuncția sistolică a VS constituie aproximativ 70-80% din toate cazurile clinic manifestate și se caracterizează prin diminuarea fracției de ejeție (cu mai mult de 60 %) a ventriculului stâng dilatat în rezultatul afecțiunii directe a miocardului acestuia (infarct

miocardic suportat, cardiomiopatie dilatativă, miocardită difuză) sau supraîncărcării îndelungate cu volum sau presiune (vicii valvulare decompensate, stadiul final al cordului hipertensiv).

Tratamentul farmacologic în cazul ICC cu insuficiența VS se administrează pe viață și conține diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocanții receptorilor β -adrenergici, digitalice (digoxina) și alte preparate la necesitate. Rolul de bază al preparatelor medicamentoase utilizate este prelungirea vieții pacienților și majorarea calității acestora (fig. 1.1).

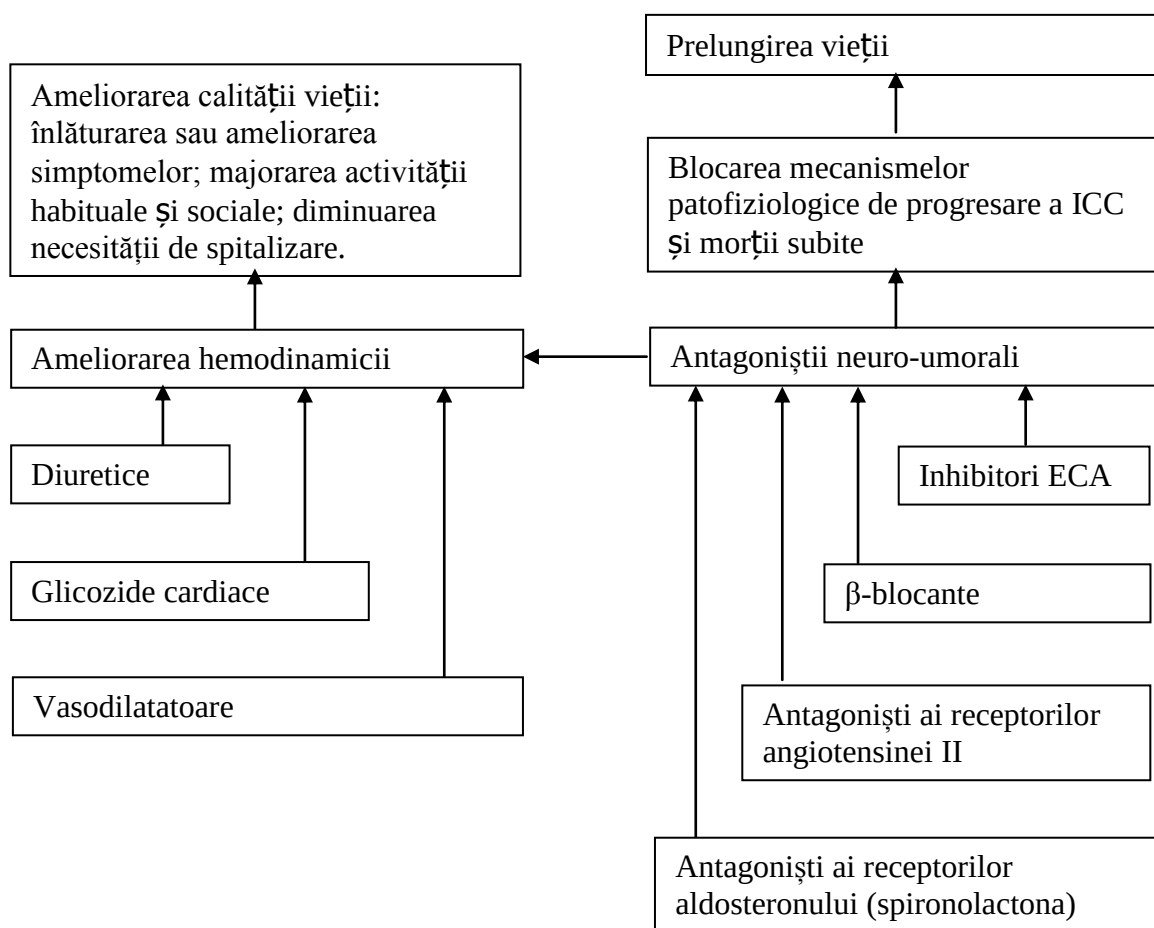


Figura 1.1. Obiectivele farmacoterapiei ICC.

Diureticele (salureticele) sunt indicate tuturor pacienților cu ICC care prezintă semne sau tendință de reținere a lichidelor în organism. Diureticele pot reduce evident simptomatologia insuficienței cardiace, în acest fel ameliorând calitatea vieții bolnavilor. Cu toate acestea, diureticele activează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, astfel nu încetinesc progresarea patologiei, de aceea diureticele întotdeauna se prescriu în asociere cu IECA, care inhibă SRAA.

În ICC sunt recomandabile diureticele de ansă (furosemidul, acidul etacrinic, torasemidul), cu toate că în cazul dereglărilor circulatorii moderate efectul diuretic dorit poate fi obținut și prin utilizarea tiazidelor. Diureticele trebuie administrate în doze individualizate cu respectarea dozelor maxime recomandate (tab. 1.1).

Tabelul 1.1. Diuretice: doze perorale și efecte adverse

	Doza inițială (mg)		Doza maximă/zi (mg)		Efecte adverse majore
Diuretice de ansă*					
Furosemid	20-40		250-500		Scăderea nivelului de potasiu, magneziu, sodiu în ser
Bumetanidă****	0,5-1,0		5-10		Creșterea acidului uric în ser, scăderea toleranței la glucoză
Torasemidă****	5-10		100-200		Tulburări acido-bazice
Diuretice tiazidice**					
Bendroflumetiazidă* ***	2,5		10		
Hidroclorotiazidă	25		50-75		Scăderea nivelului de potasiu, magneziu, sodiu în ser
Metolazonă****	2,5		10		Creșterea acidului uric în ser, scăderea toleranței la glucoză
Indapamidă	2,5		2,5		Tulburări acido-bazice
Diuretice economisitoare de potasiu***					
Amiloridă****	2,5	5,0	20	40	Creșterea nivelului de potasiu în ser, bufeuri
Triamteren****	25	50	100	200	Creșterea nivelului de potasiu în ser
Spironolactonă/ Eplerenonă****	12,5-25,0	50	50	100-200	Creșterea nivelului de potasiu în ser, ginecomastie, dureri mamare

Notă: * Dozele trebuie ajustate cu masa corporală; dozele excesive pot cauza afectarea funcției renale și efect ototoxic.

** Diureticele tiazidice nu sunt indicate, dacă filtrarea glomerulară < 30 ml/min, cu excepția cazului când se prescrie sinergic cu diureticele de ansă.

*** Administrarea antagoniștilor aldosteronului este preferabilă față de alte diuretice economisitoare de potasiu.

**** Preparatul nu este înregistrat în RM.

Utilizarea tiazidelor în calitate de monoterapie este puțin eficientă când viteza filtrării glomerulare este mai mică de 30 ml/min, ceea ce este caracteristic pentru bolnavii în vârstă și a unei părți mari din cei cu ICC severă.

În cazul eficienței reduse a diureticelor este indicat:

- administrarea intravenoasă a diureticelor de ansă;
- utilizarea asociată a diureticelor;
- introducerea intravenoasă a dopaminei în doze diuretice (1-5 $\mu\text{g/kg/min}$) pe parcursul a câteva zile.

Aprecierea eficienței și corecția dozelor de diuretice trebuie concordate cu aprecierea permanentă a masei corporale: zilnic – pe parcursul terapiei active cu diuretice; 1-2 ori în săptămână – după atingerea stării euvolemice pe parcursul tratamentului de ambulator.

Studiile clinice randomizate au demonstrat că mortalitatea bolnavilor cu ICC scade în cazul tratamentului cu următoarele substanțe medicamentoase:

- inhibitorii ECA (IECA) [13, 29, 114];
- blocantele receptorilor β -adrenergici [13, 43, 118];
- spironolactona [13, 29, 118, 124].
- hidralazina și dinitratul de isosorbit [13, 29, 118].

În pofida implementării IECA, β -adrenoblocantelor și ARA II, tratamentul ICC rămâne relativ eficient.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sunt componentul de bază al terapiei contemporane a bolnavilor cu ICC. Ei trebuie administrați obligatoriu (cu excepția cazurilor de intoleranță) tuturor pacienților cu disfuncția sistolică a VS ($\text{FE} < 40\%$), indiferent de clasa funcțională a patologiei. De asemenea trebuie de reținut că IECA sunt preparate de corecție urgentă a hemodinamicii.

Tratamentul începe pe fundalul anulării (sau scăderii intensității) terapiei active cu diuretice pe parcursul ultimelor 24 de ore și absenței hiperpotasemiei (K^+ plasmatic $> 5,4 \text{ mmol/l}$) cu doza de inițiere a preparatului (tab. 1.2).

În cazul unei toleranțe bune (absența hipotensiunii arteriale sau altor efecte adverse) doza este crescută treptat (se titrează) pe parcursul a 2-4 săptămâni până la cea optimă din punct de vedere clinic (doza de menținere) (tab. 1.2).

Drept criteriu al dozei optime de menținere servește atingerea dozei țintă sau maxime pe zi fără prezența oricărui efect advers al preparatului la pacientul dat (hipotensiune arterială pronunțată, hiperpotasemie, nivel ridicat sever al creatininei în plasma sanguină, tuse uscată etc.).

Contraindicațiile absolute pentru administrarea IECA sunt: stenoza bilaterală a arterelor renale, istoric de edem angionevrotic la administrarea oricărui preparat din acest grup, tensiune arterială sistolică $\leq 85 \text{ mm Hg}$. Majorarea moderată (cu 10-15%, temporară sau permanentă, fără tendință către majorare) a creatininei nu este indice al anulării IECA chiar și pentru pacienții cu ICC severă.

Tabelul 1.2. Dozele IECA recomandate în tratamentul insuficienței cardiace cronice.

IECA	Doza de inițiere a tratamentului	Doza de menținere a tratamentului
Captopril	6,25 mg x 3 ori/zi	25-50 mg x 3 ori/zi
Enalapril	2,5 mg/zi	10 mg x 2 ori/zi
Lisinopril	2,5 mg/zi	5-20 mg/zi
Ramipril	1.25-2,5 mg/zi	5-10 mg/zi
Trandalapril*	1 mg/zi	4 mg/zi

Notă: * preparatul nu este înregistrat în RM.

Pe parcursul tratamentului cu IECA nivelul creatininei și potasiului în plasma sanguină trebuie apreciat după fiecare majorare a dozei; după 3 sau 6 luni de tratament de menținere; mai des – la bolnavii cu disfuncție renală stabilită, ICC severă sau la modificarea semnificativă a schemei terapeutice (modificarea dozelor de IECA sau diuretic, adăugarea altor vasodilatatori etc.).

Rezultatele așteptate (adică cele obținute în studiile placebo-controlate randomizate) la administrarea de lungă durată a IECA la pacienții cu disfuncția sistolică a VS sunt majorarea duratei și calității vieții, diminuarea riscului infarctului miocardic repetat și apariției cardiopatiei ischemice instabile (studiile multicentrice CONSENSUS, VHEFT II, SOLVD, AIRE, SAVE, TRACE).

β -adrenoblocantele trebuie utilizate (în cazul absenței contraindicațiilor cu excepția intoleranței) de către toți pacienții cu ICC CF II-IV și disfuncția sistolică a VS care, de asemenea, administrează IECA și diuretice. De consemnat, că metoda de indicare a β -blocantelor la pacienții cu ICC sistolică diferă semnificativ de tratamentul bolnavilor cu CPI sau HTA fără decompensare cardiacă.

Drept contraindicații pentru administrarea β -blocantelor servesc: sindromul bronho-obstructiv, FCC < 5,5 bătăi/min, sindromul de sinus bolnav, blocadele atrio-ventriculare de gradul II și III (dacă nu este cardiostimulator), patologii obliterante ale arterelor membrelor cu simptomatice respectivă în repaus (TA sistolică $\leq$ 85 mm Hg).

Deoarece lipsesc date veridice despre eficiența β -blocantelor în tratamentul ICC definită de vicii cardiace (dobândite sau congenitale), cord pulmonar sau pericardită constrictivă, ele nu sunt indicate la acești pacienți.

β -blocantele nu trebuie indicate la pacienții cu ICC cu semne evidente de retenție hidrică în organism, care necesită tratament intens cu diuretice, cât și pacienților cu ICC decompensată care administrează preparate intravenos.

Eliminarea semnelor clinice de congestie pulmonară și sindromului congestiv trebuie prelungită atâta timp până când se obține starea pacientului optimă pentru inițierea administrării β -blocantelor.

Tratamentul cu β -blocante trebuie început cu doze minime, cu majorarea lor ulterioară fiecare 2-4 săptămâni până la atingerea dozei clinic eficiente (tab. 1.3).

Tabelul 1.3. Dozele de inițiere, dozele-țintă și schema de titrare a β -adrenoblocantelor

β-blocant	Doza inițială (mg)	Schema de titrare (mg/zi)	Doza-țintă (mg/zi)	Perioada de titrare
Bisoprolol	1,25	2,5-3,75-5-7,5-10	10	săptămâni-luni
Metoprolol succinat CR*	12,5 / 25	25-50-100-200	200	săptămâni-luni
Carvedilol	3,125	6,25-12,5-25-50	50 (în 2 prize)	săptămâni-luni
Nebivolol	1,25	2,5-5-10	10	săptămâni-luni

Notă: * preparatul nu este înregistrat în RM.

Majorarea dozei la etapele titrării acesteia este indicată doar atunci când pacientul a tolerat edecvat doza precedentă. Este imperativ ca majorarea dozei să fie anulată până când nu vor dispărea efectele adverse cauzate de doza precedentă. Cu scop de prevenire a hipotensiunii ca factor care previne majorarea dozei β -blocantelor se recomandă: micșorarea dozei diureticului și/sau IECA (în continuare este recomandat de restabilit treptat doza IECA, pe când restabilirea dozei diureticelor trebuie efectuată în baza datelor clinice); indicarea dozelor unice de β -blocant, IECA sau diuretic în ore diferite pe parcursul zilei.

Pe parcursul primelor două săptămâni de administrare a β -blocantelor la unii pacienți se pot intensifica semnele decompensării cordului (ortopnoea, masa corporală). Acestea nu necesită anularea preparatului, ci doar majorarea dozei de menținere a diureticelor. În cazul micșorării frecvenței cardiace mai puțin de 55 bătăi/minut trebuie micșorată de 2 ori doza β -blocantului, iar în cazul apariției acestor modificări la administrarea dozei inițiale medicul trebuie să revadă indicațiile pentru anularea altor preparate cu efect cronotrop negativ sau să anuleze β -blocantul.

Digoxina este unica glicozidă cardiacă a cărei efect clinic a fost demonstrat în studii clinice placebo-controlate randomizate, de aceea este recomandat în tratamentul ICC. Utilizarea îndelungată a digoxinei nu influențează supraviețuirea pacienților, însă diminuează semnificativ simptomele clinice ale patologiei și necesitatea spitalizărilor repetate. Digoxina se indică tuturor pacienților cu ICC și fibrilație atrială tahisistolică cu scopul normalizării și menținerii constante a frecvenței cardiace.

La pacienții cu ritm sinusal, digoxina este indicată în perioada decompensării în asociere cu diuretice și IECA sau atunci când, în pofida tratamentului complex cu diuretice, IECA și β -blocant, simptomele insuficienței cardiace persistă.

De regulă, îndată se indică doza de întreținere (0,125-0,25 mg/zi). La bolnavii cu forma tahisistolică a fibrilației atriale este posibilă administrarea dozelor mai mari (0,375-0,5 mg/zi). Administrarea nictimerală a unei doze de digoxină mai mare de 0,25 mg (ce corespunde concentrației plasmatice $> 1,2$ ng/ml) este contraindicată pacienților cu ritm sinusal, deoarece majorează riscul deceselor. De asemenea, trebuie menționat că, spre deosebire de pacienții cu fibrilație atrială, la bolnavii cu ritm sinusal gradul încetinerii frecvenței contracțiilor cardiace nu este indice pentru eficiența clinică a digoxinei.

Semnele de bază ale intoxicației cu digitalice sunt:

- 1) Aritmiile (în primul rând ventriculare) și blocaje cardiace;
- 2) Semnele dispeptice (greață, vomă);
- 3) Tulburările neurologice (dereglarea vederii, dezorientare, confuz).

Riscul intoxicației digitale crește în caz de hipocaliemie, hipomagnezie, hipotireoză, insuficiență renală, vârstă înaintată și administrarea concomitentă a preparatelor, care cresc concentrația digoxinei în plasma sanguină (amiodaronă, chinidină, verapamil, propafenonă). Doza de digoxină trebuie micșorată la bolnavii cu insuficiență renală cu 30-70%, iar la pacienții de vârstă înaintată, de obicei, de două ori (de regulă 0,0625–0,125 mg/zi). De asemenea, trebuie evitată asocierea digoxinei cu preparatele sus-menționate.

Bolnavilor cu ICC și dereglare severă a eliminării substanțelor azotate prin urină li se poate prescrie digitoxie în locul digoxină, deoarece se elimină pe cale renală. Doza digitoxinei este de 0,07-0,1 mg/zi și este titrată prin micșorare în cazul insuficienței hepatice.

Rolul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei în tratamentul insuficienței cardiace cronice

Crearea și implementarea în practica medicală a IECA au permis influențarea directă a activității SRAA prin prevenirea conversiei angiotensinei I în angiotensină II [4, 22, 56]. Inhibitorii ECA reduc presarcina cardiacă la pacienții cu ICC prin diminuarea concentrației AT II și aldosteronului în sângele circulant și datorită majorării în țesuturi a nivelului de kinine vasodilatatoare. Aceste efecte conduc la eliminarea excesului de sodiu și apă și, prin urmare, la diminuarea refluxului venos și volumului ventricular [15, 28, 86] .

În ceea ce privește efectul inhibitorilor ECA la nivelul țesuturilor și organelor, este prezent un oarecare efect asupra peretelui vascular și asupra SRAA local al unor organe și sisteme [49, 53, 122, 140].

Argumente incontestabile a efectului benefic al IECA asupra prognosticului pacienților cu ICC au fost obținute pentru prima dată în studiul CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Lisinopril Survival Study, 2011) [13, 50, 105, 133]. În lotul de pacienți cu ICC CF IV, care administrau concomitent medicamente diuretice, glicozide cardiace și inhibitorul ECA lisinopril, mortalitatea s-a redus cu 40% după 6 luni de tratament, iar după 12 luni – cu 31% ($p = 0,002$ și respectiv $0,001$), în comparație cu lotul de pacienți care administrau tratament placebo.

În următorii ani, meta-analiza a 13 studii randomizate, care a inclus 982 de pacienți, a arătat că riscul relativ de deces cauzat de administrarea IECA la bolnavii cu ICC de diferit grad de severitate este de 0,51 (în intervalul de credibilitate 95% de la 0,34 până la 0,75).

În studiul TRACE s-a investigat influența lisinoprilului asupra mortalității și altor consecințe ale ICC, cu disfuncția ventriculului stâng (VS) și fracția de ejeție (FE) < 35 %. În cadrul studiului respectiv s-a înregistrat o scădere veridică (cu 16%) a mortalității generale, a mortalității din cauze cardiovasculare – cu 18%, precum și încetinirea progresării simptomelor insuficienței cardiace grave, în comparație cu lotul martor de pacienți tratați suplimentar cu lisinopril în doză de la 2,5 până la 20 mg pe zi [44, 88]. Efectul favorabil al lisinoprilului asupra supraviețuirii a persistat curs de 4 ani de tratament, însă a fost mai evident în primii 2 ani (mortalitatea totală s-a redus în medie cu 23 %) [32, 48, 73, 141].

Un interes deosebit îl prezintă capacitatea preparatelor IECA de a îmbunătăți funcția endoteliului vascular, adică de a interveni la nivelul verigii de bază în patogeniza patologiei vasculare. Mecanismul de acțiune al IECA constă în eliminarea influenței patologice a AT II asupra celulelor endoteliale, în urma căreia se micșorează cantitatea particulelor de oxigen activ în peretele vascular, cu diminuarea gradului de exprimare a stresului oxidativ și a proceselor de oxidare prin radicali liberi. Mai mult decât atât, sub influența bradikininei se activează NO-sintetaza endotelială, cu stimularea sintezei și eliberării NO [14, 51, 64, 139]. Fiind un vasodilatator puternic, NO, la rândul său, este implicat indirect în procesul de reglare a agregării plachetare prin favorizarea eliminării trombilor și a agregatelor mici [48, 52].

Prin studierea post-terapeutică după 6 luni a acțiunii asupra funcției endoteliului a IECA quinapril la bolnavii cu ICC și CPI asociată, s-a determinat majorarea statistic veridică a diametrului arterelor coronariene (în medie cu 12,1 %) și ameliorarea răspunsului coronarelor în medie cu 10-20% la administrarea acetilcolinei, în comparație cu aceiași indici în lotul martor, care a administrat tratament placebo [99, 101].

Capacitatea IECA de ameliorare a funcției endoteliului este unul din efectele de bază pentru care se indică aceste preparate la pacienții cu CPI în orice stadiu evolutiv, cu orice grad de risc, indiferent de valorile TA, prezența sau absența simptomelor ICC [5, 23, 48, 91].

În prezent, unul dintre cele mai utilizate preparate din grupul IECA în cardiologie este ramiprilul, care manifestă acțiune remarcabilă în controlul TA, confirmată de rezultatele numeroaselor studii clinice [35, 60, 82, 123]. Un interes deosebit îl prezintă posibilitatea utilizării acestui preparat în tratamentul pacienților cu CPI. În studiile AIRE (n=2000) și AIREX (n=600) s-a investigat influența ramiprilului asupra complicațiilor imediate și tardive la pacienții cu semne de ICC care au suportat infarct miocardic acut (IMA). Ramiprilul, în doză de 2,5-5 mg/zi, a redus cu 30% riscul morții subite și cu 18% riscul decesului din cauza insuficienței circulatorii [12, 25, 88, 150]. După 3 ani de la dezvoltarea IMA, în lotul de bolnavi care au fost tratați cu ramipril s-a înregistrat diminuarea statistic veridică a riscului decesului din cauza complicațiilor patologiilor cardiovasculare [34, 58, 153].

Eficiența ramiprilului în privința diminuării hipertrofiei miocardului și a scăderii masei VS a fost demonstrată în studiile RACE și HYCAR, ceea ce presupune posibilitatea utilizării preparatului în tratamentul pacienților cu dereglarea funcției diastolice a cordului [21, 44, 66].

La abordarea multidisciplinară (curația pacienților de către specialistul pe ICC și farmacologul clinician) a tratamentului a 100 de pacienți cu ICC CF III-IV s-a obținut doza-țintă, sau eficientă, a IECA în 28% dintre cazurile din lotul de bază, în comparație cu doar 2% în lotul martor. Doza-țintă de IECA în lotul de bază a fost obținută în 24% din bolnavii care au administrat lisinopril și în 54% din cei care au administrat perindopril. În lotul martor, doza-țintă s-a obținut doar la pacienții care au administrat perindopril (8%), însă la nici unul dintre pacienții care au administrat lisinopril nu s-a obținut doza-țintă. Cheltuielile în cazul spitalizării repetate, curs de 6 luni, a pacienților examinați au constituit aproximativ 27% din totalul cheltuielilor tratamentului primar în lotul de bază și aproximativ 56% – în lotul martor, sau de 2 ori mai puțin pentru un pacient din lotul de bază decât pentru unul din lotul martor. În concluzie, autorii menționează că abordarea multidisciplinară a tratamentului bolnavilor cu ICC permite reducerea cheltuielilor totale din contul reducerii cheltuielilor pentru tratamentul staționar, aceasta fiind o abordare eficientă din punct de vedere economic. Eficacitatea economică evidentă a acestui tip de abordare a tratamentului bolnavilor cu ICC se datorează eficienței clinice înalte a terapiei respective [48].

În baza rezultatelor multiplelor studii [64, 78, 93, 114] se poate afirma cu certitudine că IECA ameliorează evident prognosticul și calitatea vieții pacienților cu ICC de origine ischemică.

Rolul antagoniștilor receptorilor angiotensinei II în tratamentul insuficienței cardiace cronice

La baza acțiunii antihipertensive a ARA II stau câteva mecanisme – unul direct și două indirecte [37, 59, 75, 143]. Mecanismul direct se datorează diminuării efectelor AT II exprimate prin receptorii angiotensinici AT₁. Datorită blocării acestor receptori, scad vasoconstricția

arterială, presiunea hidraulică în glomerulii renali, secreția vasoconstrictorilor și substanțelor antinatriuretice – aldosteronul, arginin-vasopresina, endotelina-1, noradrenalina. La administrarea îndelungată a ARA II diminuează efectul proliferativ al AT II, precum și cel al aldosteronului, arginin-vasopresinei, endotelinei-1 și noradrenalinei asupra cardiomiocitelor, miocitelor peretelui vascular, fibroblaștilor și celulelor mezangiale.

În rinichi, efectele favorabile ale ARA II sunt atât blocarea receptorilor AT₁, cât și stimularea receptorilor AT₂. Blocarea AT₁ în arteriolele glomerulare eferente reduce presiunea hidraulică în glomerul, iar stimularea AT₂ în arteriolele glomerulare eferente este însoțită de creșterea fluxului plasmatic renal eficient [7, 23, 44, 83, 157].

Antagoniștii RA II pot penetra bariera hemato-encefalică și inhiba activitatea receptorilor AT₁ presinaptici ai neuronilor simpatici, care reglează eliberarea de noradrenalină în fanta sinaptică prin mecanismul de feedback pozitiv. Capacitatea ARA II de a penetra prin bariera hemato-encefalică se datorează în mare măsură proprietăților lipofile ale acestora. De exemplu, antagoniștii receptorilor AT₁ înalt lipofili – candesartanul și telmisartanul – penetrează mai ușor prin bariera hemato-encefalică decât agenții mai puțin lipofil – losartanul și irbesartanul. Datorită capacității de a pătrunde în creier, la administrarea sistemică, ARA II sunt capabile să diminueze efectul constrictor al AT II introdusă intracerebral [48, 55, 101]. În legătură cu acest fapt, putem presupune că mecanismul de acțiune antihipertensiv central al candesartanului și telmisartanului este mai pronunțat decât cel al losartanului și irbesartanului.

Datorită faptului că multe dintre efectele adverse ale AT II asupra structurii și funcției renale sunt mediate de către receptorii angiotensinici AT₂, putem presupune că ARA II și inhibitorii ECA au un efect renal protectiv. Principalele efecte ale ARA II sunt vasodilatarea generală cu dilatarea selectivă a arteriolelor eferente glomerulare (ceea ce duce la scăderea tensiunii arteriale sistemice și a celei intraglomerulare), precum și scăderea filtrării glomerulare (din cauza acțiunii directe a ARA II asupra celulelor glomerulelor și tubilor renali), creșterea excreției de sodiu și efectul antiproliferativ [2, 49, 82, 107, 121]. Giles et al. (2011) au constatat că losartanul determină o scădere semnificativă a severității hipertensiunii arteriale în comparație cu efectul lisinoprilului [69]. Rezultate similare s-au obținut în baza aceluiași model la utilizarea candesartanului: s-a determinat o reducere semnificativă a presiunii intraglomerulare și a gradului de glomeruloscleroză focală și segmentară [18, 37, 88, 151]. Astfel s-a demonstrat efectul nefroprotector al antagoniștilor receptorilor AT II.

Rezultatele studiului ELITE-I demonstrează că la pacienții cu ICC diferențele dintre efectele renale ale inhibitorilor ECA și cele ale ARA II nu au semnificație clinică [29, 40, 73].

În studiul multicentric placebo-controlat RENAAL s-a relevat acțiunea renoprotectoare a ARA II losartan la pacienții cu diabet zaharat tip II cu nefropatie diabetică. În special, acest

studiu arată că adăugarea losartanului la terapia antihipertensivă standard reduce riscul de dezvoltare a insuficienței renale cronice în medie cu 28 % [55, 62].

Asemănător altor medicamente antihipertensive, preparatele ARA II cauzează atenuarea hipertrofiei VS și în acest mod îmbunătățesc prognosticul vieții pacienților cu hipertensiune arterială. Atenuarea hipertrofiei VS sub influența tratamentului cu ARA II se datorează nu doar reducerii tensiunii arteriale sistemice, ci și efectului antiproliferativ direct al acestui grup de preparate asupra cardiomiocitelor și fibroblaștilor miocardici [31, 68, 73]. Conform rezultatelor unor studii, în anumite condiții ARA II pot manifesta efecte cardioprotectoare, în special prin diminuarea lezării de origine ischemică a miocardului [12, 41, 93, 130]. Antagoniștii receptorilor AT II suprimă activarea excesivă a sistemelor neuro-umorale în cazul ischemiei miocardice acute [33, 81, 94, 113].

Antagoniștii receptorilor AT II au acțiune vasoprotectivă, la baza căreia stă atât blocarea receptorilor AT II, cât și stimularea indirectă a receptorilor AT₂ și AT_x [55, 75, 114]. Antagoniștii receptorilor AT II au un mecanism de acțiune pozitiv dublu, care posedă un potențial antiaterotrombogen însemnat [15, 41, 64, 115]. Antagoniștii receptorilor AT II ameliorează funcția vasomotoare a endoteliului, care se dereglează la pacienții cu hipertensiune arterială, diabet zaharat și ateroscleroză. În cazul dat, îmbunătățirea funcției endoteliale este determinată de diminuarea efectului vasoconstrictor la introducerea acetilcolinei și majorarea celui vasodilatator [10, 21, 43, 89]. Creșterea rezistenței arterelor în urma tratamentului cu ARA II se explică prin inhibarea efectului proliferativ al AT II [10, 21, 43, 61, 90]. Antagoniștii receptorilor AT II pot diminua efectul aterogen al acesteia [33, 49, 89, 105]. Dintre efectele vasoprotectoare pe care le posedă ARA II unul important este capacitatea preparatelor de a inhiba formarea neointimei la lezarea vaselor, efect bine-venit în prevenirea restenozării arterelor coronariene și a altor artere după intervenții de angioplastie prin laser sau balon.

O importanță deosebită are descoperirea în studiul placebo-controlat VAL-PREST a eficienței ARA II valsartan în prevenirea restenozării arterelor coronariene la pacienții cu CPI. Datorită utilizării valsartanului, s-a obținut reducerea de mai mult de două ori a incidenței dezvoltării restenozării și a necesității de intervenții repetate pe arterele coronariene [22, 34, 81, 144].

Există diverse diferențe în parametrii farmacocinetici ai diferitor ARA II, care ar trebui luate în considerare în fiecare caz aparte atunci când se alege un medicament pentru terapia de substituție de lungă durată.

Losartanul este primul ARA II non-peptidic, care a fost evaluat cu succes în toate studiile clinice și aprobat pentru utilizare în tratamentul hipertensiunii arteriale și a insuficienței cardiace. Losartanul este un derivat de imidazol cu un lanț lateral de bifeniltatrazol. Efectele

farmacologice de bază ale losartanului se datorează metabolitului său activ EXP-3174, care se formează în ficat în urma biotransformării losartanului sub influența enzimelor citocromice [13, 37, 43, 85]. În ficat, dintr-o doză orală de losartan, aproximativ 14% se transformă în metabolitul activ EXP-3174, iar restul se leagă cu acidul glucuronic și se supune oxidării, cu formarea metaboliților inactivi [41, 62, 99].

Losartanul și EXP-3174 se excretă cu bila și urina. La vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală nu este necesar să se reducă doza inițială de losartan [24, 100, 123]. Losartanul nu are nici un efect asupra farmacocineticii și farmacodinamicii digoxinei, hidroclorotiazidei și warfarinei [144].

Valsartanul diferă de losartan și de alți ARA II prin faptul că este un compus cu structură chimică neheterociclică [103, 151]. Valsartanul este un blocant ultraselectiv al receptorilor angiotensinici AT₁, mai selectiv decât losartanul. În comparație cu losartanul, valsartanul are activitate farmacologică de la sine și nu are metaboliți activi [29, 48, 74, 115].

Căile principale de eliminare a valsartanului sunt cele biliară și intestinală (70-86 %), în mare parte sub formă neschimbată. Doar 14-30 % din valsartanul ingerat se elimină prin rinichi, ceea ce este un plus pentru utilizarea acestuia la pacienții cu insuficiență renală [13, 29].

Parametrii farmacocinetici de bază ai valsartanului nu se modifică la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă [20, 48, 55]. Valsartanul nu afectează farmacocinetica sau farmacodinamica digoxinei, hidroclorotiazidei, furosemidului, amlodipinei, warfarinei, glibenclamidei și indometacinei.

Irbesartanul este un ARA II supraselectiv, structura chimică a căruia se referă la derivații bifenil ai tetrazolului. Irbesartanul se leagă de 10 ori mai puternic cu receptorul angiotensinic AT₁ decât losartanul și de câteva ori mai puternic decât metabolitul său activ EXP-3174 [54]. El diferă de losartan și valsartan prin lipofilitate mai mare și curs de înjumătățire mai lung. Irbesartanul nu are metaboliți activi. Calea principală de eliminare a sa este metabolizarea hepatică și excreția medicamentului în bilă și mase fecale (80%) [64, 65]. Aproximativ 20% din irbesartanul ingerat se elimină prin rinichi, ceea ce face sigură utilizarea acestuia la pacienții cu insuficiență renală.

Candesartanul-cilexetil diferă de alte medicamente din acest grup prin faptul că este un promedicament. După administrarea orală, candesartanul-cilexetil nu este depistat în sânge, deoarece la momentul absorbției din tractul gastrointestinal este complet convertit în preparatul activ candesartan. După structura chimică, candesartanul este un derivat bifenil al tetrazolului, însă posedă lipofilitate înaltă.

Candesartanul se leagă ferm cu receptorii AT₁ și disociază lent. Excesul de AT II nu poate înlătura candesartanul din legătura cu receptorii AT₁, ceea ce sugerează că candesartanul, ca și valsartanul și irbesartanul, blochează ireversibil receptorii AT₁ [52, 77, 130, 136].

Candesartanul este eliminat, în principal, cu urina prin rinichi (60-70%), iar partea rămasă – cu bila. Principalii parametri farmacocinetici ai candesartanului nu sunt afectați în cazul insuficienței hepatice moderate. Clearance-ul său, însă, puțin scade la pacienții cu insuficiență renală [29, 42, 74, 132]. Candesartanul nu influențează farmacocinetica sau farmacodinamica digoxinei, hidroclorotiazidei, furosemidului, nifedipinei, warfarinei, glibenclamidei și contraceptivelor orale.

Telmisartanul este un derivat nebifenilic al benzimidazolului. El este un blocant ultraselectiv al receptorilor angiotensinici AT₁ și se leagă ireversibil cu aceștia [11, 19, 144].

Biodisponibilitatea telmisartanului este de 40-50%. Consumul de alimente concomitent cu administrarea încetinește absorbția preparatului, însă are efect neînsemnat asupra biodisponibilității [29, 31].

Calea principală de eliminare este metabolizarea în ficat, cu excreția în bilă și masele fecale (98-99%). Parametrii farmacocinetici ai telmisartanului nu se modifică în insuficiența renală. La pacienții cu insuficiență hepatică, biodisponibilitatea preparatului crește până la 100%, majorându-se semnificativ concentrația lui în plasma sanguină [28, 50].

Telmisartanul nu influențează farmacocinetica sau farmacodinamica hidroclorotiazidei, amlodipinei, warfarinei, glibenclamidei, paracetamolului și ibuprofenului.

Eprosartanul se deosebește, după structura chimică, de toate blocantele receptorilor angiotensinici cunoscuți, deoarece nu este compus bifenilic sau tetrazolic și reprezintă un ARA II extrem de selectiv [62, 73, 120].

Calea principală de eliminare a eprosartanului este excreția cu bila și masele fecale (60-70%) [141]. Aproximativ 30-35% din cantitatea administrată este eliminată prin rinichi [14].

Eprosartanul nu are niciun efect asupra farmacocineticii sau farmacodinamicii digoxinei, hidroclorotiazidei, warfarinei și glibenclamidei.

Eficiența ARA II în tratamentul ICC a început să fie activ explorată imediat după apariția preparatelor din acest grup, însă rezultatele unui șir de studii largi sunt contradictorii. Până în prezent a fost finalizat doar un număr redus de studii cu implicarea preparatelor din acest grup și cercetarea aprofundată a rolului lor în tratamentul ICC: ELITE și ELITE II, Val-HeFT, Stretch, DECISE, SPICE, CHARM [30, 41, 50, 77, 89, 10, 132, 133].

Studiul multicentric randomizat ELITE a fost primul care a examinat inofensivitatea și eficacitatea administrării pe termen lung a ARA II, în comparație cu IECA, la pacienții cu ICC. În acest studiu au participat 722 de pacienți cu ICC CF II-IV și fracția de ejeție a ventriculului

stâng mai mică de 40 %. După randomizare, pacienților li s-a administrat fie ARA II losartan (50 mg/zi), fie IECA captopril (150 mg/zi). Studiul a durat 48 de săptămâni. La finele studiului s-a determinat o reducere statistic semnificativă a mortalității în urma tratamentului cu losartan (în medie cu 46 % mai mică decât la pacienții tratați cu captopril) [148].

Analiza cauzelor de deces a arătat că mortalitatea scăzută în rândul pacienților care au administrat losartan era asociată, în principal, cu scăderea numărului de cazuri de moarte subită de origine cardiacă, și nu a deceselor din cauza progresării insuficienței cardiace cronice [124]. Pentru a confirma aceste rezultate s-a realizat studiul ELITE II, al cărui obiectiv de bază a fost compararea efectelor losartanului și captoprilului asupra mortalității și complicațiilor nefatale ale ICC. În studiu au participat 3152 de pacienți cu ICC, predominant cu CF II-III. După randomizare, pacienților li s-a administrat fie ARA II losartan (50 mg/zi), fie inhibitorul ECA captopril (150 mg/zi). Conform rezultatelor ELITE II, la pacienții tratați cu losartan mortalitatea a fost cu 12%, iar riscul de moarte subită – cu 30 % mai mare decât la pacienții tratați cu captopril. Media rezultatelor cercetărilor ELITE și ELITE II confirmă că mortalitatea generală la pacienții cu ICC tratați cu losartan era cu 6% mai înaltă decât la pacienții tratați cu captopril. În ambele studii toleranța losartanului a fost superioară toleranței captoprilului.

Alt studiu, Val-HeFT, a inclus 5010 pacienți cu ICC, care au fost observați în medie curs de 2 ani [80, 91]. Scopul studiului: cercetarea posibilității creșterii eficienței terapiei ICC prin adăugarea în tratamentul standard (marea majoritate a pacienților administrau IECA și aproximativ o treime – β -adrenoblocante) a valsartanului în doze mari (320 mg/zi). Astfel, în studiu nu s-au depistat diferențe semnificative ale mortalității sau decesului din cauza ICC între loturile valsartan și placebo, însă adăugarea valsartanului a dus la o reducere semnificativă a ratei spitalizării din cauza decompensării ICC (cu 24%). Într-un sublot mic (7%) de pacienți, care nu au administrat IECA din cauza intoleranței, valsartanul a determinat o reducere statistic nesemnificativă a mortalității și morbidității generale [80, 91, 93].

Studiul RESOLVED a avut drept scop studierea comparată a influenței monoterapiei cu candesartan (4, 8 și 16 mg), lisinopril (20 mg) sau asocierii acestor două medicamente (4 sau 8 mg de candesartan și 20 mg de lisinopril) asupra funcției ventriculului stâng la 768 pacienți cu ICC. După 43 de săptămâni s-a stabilit că asocierea dintre candesartan și lisinopril a prevenit remodelarea VS într-o măsură mai mare decât monoterapia cu aceleași preparate. Candesartanul și lisinoprilul au exercitat efect similar asupra stării funcționale a ventriculului stâng, activității fizice și calității vieții pacienților. Cu toate acestea, studiul RESOLVED s-a stopat prematur, deoarece în loturile care au administrat candesartan și asocierea candesartan-lisinopril s-a înregistrat o mortalitate mai înaltă (6,1% și respectiv 8,7%) decât în lotul care a administrat doar lisinopril (3,7%) [55, 56, 57].

Studiul dublu-orb STRETCH a inclus 844 de pacienți, care au administrat doze diferite de candesartan (4, 8 și 16 mg/zi) sau placebo pe parcursul a 12 săptămâni. Candesartanul a cauzat atenuarea simptomelor ICC și majorarea toleranței la efort fizic mai semnificativ, în comparație cu placebo [14, 33].

Studiul placebo-controlat SPICE a cuprins 277 de pacienți cu ICC, cu toleranță scăzută la IECA, care au administrat candesartan în doză de 16 mg/zi curs de 12 săptămâni. Studiul a dezvăluit o toleranță excelentă a candesartanului, însă, din cauza numărului mic de pacienți și a perioadei de observare scurte, s-a reușit înregistrarea doar a unei tendințe de diminuare a riscului decompensării ICC și a numărului de spitalizări [22, 61, 70].

Una dintre cele mai voluminoase studii vizavi de ARA II în tratamentul ICC a fost programul CHARM, care a studiat efectul candesartanului asupra morbidității și mortalității la diverse categorii de pacienți cu ICC. Studiul a inclus 7601 de pacienți cu ICC CF II-IV. Ei au participat în 3 studii randomizate placebo-controlate independente:

- CHARM-Added: pacienți cu FE < 40%, care au administrat IECA în doza recomandată;
- CHARM-Alternative: pacienți cu FE < 40%, care nu tolerau IECA;
- CHARM-Preserved: pacienți cu FE < 40%, care nu au administrat IECA.

În toate cele trei studii doza-țintă de candesartan (32 mg) s-a administrat o dată pe zi. Drept obiectiv general pentru întreg programul a fost înregistrarea mortalității de orice cauză; pe când obiectivele primare au fost stabilirea mortalității cardiovasculare și a spitalizării din cauza ICC. Analiza rezultatelor generale ale programului CHARM a stabilit că, indiferent de valoarea FE a VS și de tratamentul anterior, includerea candesartanului în tratamentul ICC reduce mortalitatea generală (preponderent din contul celei de origine cardiovasculară) și numărul spitalizărilor (din cauza decompensării sistemului sanguin circulant). Pentru prima dată s-au obținut date despre avantajele ARA II față de placebo, precum și ale combinației IECA-ARA II față de monoterapia cu aceste preparate în ceea ce privește efectul asupra mortalității de geneză cardiovasculară la pacienții cu ICC. Au existat, însă, unele diferențe între cele trei studii independente. În studiile CHARM-Added și CHARM-Alternative, candesartanul a redus cu 15% și respectiv 23%, riscul mortalității de etiologie cardiovasculară. În același timp, în studiul CHARM-Preserved, în pofida unei scăderi în lotul candesartan a numărului de spitalizări din cauza ICC, nu s-a înregistrat o reducere semnificativă a mortalității de cauze cardiovasculare. De asemenea, în lotul candesartan s-a observat scăderea numărului de cazuri noi de diabet zaharat cu 22%. În baza rezultatelor programului CHARM, se poate conchide că candesartanul este recomandabil ca preparat de linia întâia în tratamentul pacienților cu manifestări clinice de ICC, dereglarea funcției sistolice a cordului și intoleranță la IECA [44, 50, 73, 102].

1.4. Utilizarea asociată a antagoniştilor receptorilor angiotensinei II şi inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei în tratamentul insuficienţei cardiace cronice

Deja după 5 ani de la crearea primului ARA II – losartanul, a fost raportat că acesta are un efect hipotensiv sinergic şi de potenţare cu IECA la voluntarii sănătoşi, care se aflau la dietă hiposalină. Acest efect a fost demonstrat ulterior şi la pacienţii hipertensivi [9, 16, 160].

Studiul pe mostre experimentale al asocierii dintre IECA şi ARA II a demonstrat acţiunea organoprotectoare a acesteia. Chitnis et al. au comparat efectul lisinoprilului, losartanului şi asocierii lor asupra tensiunii arteriale şi masei miocardului ventriculului stâng la şobolanii din seria SHR cu hipertensiune spontană. La animalele tratate cu asocierea dintre lisinopril şi losartan s-a înregistrat o reducere semnificativă a tensiunii arteriale şi a masei miocardice a ventriculului stâng decât în monoterapia cu IECA sau ARA II [32, 114].

Este important de menţionat că asocierea IECA-ARA II nu a condus la dezvoltarea hipotensiunii arteriale. Potrivit lui Nolan et al., chiar şi la creşterea dozelor de losartan sau captopril, durata de acţiune a preparatelor s-a majorat, fără o scăderea excesivă a tensiunii arteriale [133, 140].

În prezent, posibilitatea utilizării combinaţiei dintre IECA şi ARA II la pacienţii cu hipertensiune arterială esenţială a devenit scopul de bază al multor studii controlate. În studiul ACTION s-a cercetat eficacitatea suplimentării candesartanului la terapia de bază (diuretice, antagonişti ai calciului, IECA, β -blocante) a hipertensiunii arteriale. Suplimentarea candesartanului a condus la diminuarea semnificativă a TA în toate loturile de studiu, în timp ce toleranţa faţă de asocierea sa cu lisinoprilul nu s-a deosebit semnificativ de alte scheme terapeutice [29, 133, 136].

De asemenea, putem presupune că administrarea combinaţiei dintre IECA şi ARA II este argumentată în special la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă, însă aceasta nu exclude faptul că şi în stadiile incipiente de dezvoltare a disfuncţiei contractile a ventriculului stâng este justificată eliminarea completă a efectelor angiotensinei II [29, 40, 104].

În literatura de specialitate există relativ puţine studii clinice în care s-a evaluat eficacitatea utilizării în ICC a combinaţiei dintre IECA şi ARA II. Majoritatea acestora a inclus pacienţi în stare gravă. Knutter I. et al. au ales aleatoriu 33 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă severă trataţi cu IECA în doză maximă. Pacienţii au administrat losartan a câte 50 mg sau placebo. După 6 luni, CF a ICC s-a redus la 9 din 16 pacienţi care administrau losartan şi la 1 din 17 pacienţi din lotul placebo [103].

Alţi autori au demonstrat eficienţa losartanului şi a lisinoprilului în tratamentul ICC prin îmbunătăţirea toleranţei pacienţilor studiaţi la efortul fizic [28, 30].

S-a înregistrat creșterea veridică a debitului cardiac la administrarea eprosartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa funcțională III tratați cu inhibitori ECA, diuretice și glicozide cardiace [19, 55, 120].

Rezultate similare s-au obținut în studiul placebo-controlat Irbesartan Heart Failure Trial, care a inclus 109 pacienți cu insuficiență cardiacă CF I-III (FE VS < 40%), care au administrat IECA și diuretice timp îndelungat. După 12 săptămâni, la pacienții care au suplimentat irbesartanul la tratamentul standard s-a înregistrat creșterea veridică a FE VS și a toleranței la efort fizic, cu ameliorarea simptomelor clinice ale ICC [48, 89].

Rezultatele altor studii similare indică faptul că adăugarea ARA II și IECA în tratamentul pacienților cu ICC nu majorează riscul hipotensiunii arteriale [94, 112].

Se cunoaște că IECA nu inhibă complet efectele AT II în ICC, din cauza formării excesive a acestui hormon. Pentru a obține efectul maxim, dozele medicamentelor utilizate în prezent trebuie să fie cel puțin dublate [22]. Administrarea concomitentă a IECA și ARA II determină diminuarea semnificativă a concentrației de hormoni care favorizează progresarea disfuncției contractile a VS, în special a concentrației de catecolamine și aldosteron, în același timp oferind posibilitatea de a utiliza doze minime [130, 131, 150, 154]. Astfel, posibilitățile acestei combinații de medicamente de a inhiba remodelarea sistemului cardiovascular la pacienții cu ICC sunt reale și necesită cercetări mai aprofundate.

Într-o revizuire a literaturii de specialitate, Piller L. et al. indică faptul că combinația dintre IECA și ARA II îmbunătățește nu doar evoluția ICC, ci și calitatea vieții pacienților [23, 40, 142].

În studiul CHARM, de asemenea s-a investigat efectul asociat al IECA și ARA II. Studiul CHARM-Added a inclus 2548 de pacienți cu ICC și FE < 40%, care au primit IECA în doze recomandabile (captopril – 150 mg, lisinopril, lisinopril, fosinopril, quinapril, benazepril – 20 mg, ramipril – 10 mg, perindopril – 4 mg, trandolapril – 2 mg) [63, 66]. Pacienților li s-a administrat și candesartan sau placebo; 55% dintre pacienți au administrat β -AB, iar 17% – spironolactonă. Rezultatele studiului au demonstrat avantajul candesartanului în privința mortalității și frecvenței spitalizărilor din cauza ICC.

Eficacitatea și siguranța IECA în combinație cu ARA II în ICC trebuie confirmate în studii clinice controlate. Datele publicate arată că utilizarea asociată a acestor medicamente este însoțită de scăderea frecvenței spitalizării și îmbunătățirea calității vieții pacienților (studiul Val-HeFT). În studiul RESOLVD s-a înregistrat o ameliorare mai pronunțată a FE la administrarea combinației IECA-ARA II decât la administrarea separată a preparatelor [114]. Cu toate acestea, înainte de a introduce pe larg utilizarea combinației dintre aceste medicamente în practica terapeutică a pacienților cu ICC, este necesară precizarea numărului de aspecte, unul dintre care

este justificarea utilizării concomitente a IECA, ARA II și β -AB. Beneficiile administrării ultimilor la pacienții cu ICC sunt incontestabile. În prezent, combinația dintre β -AB și IECA reprezintă tratamentul standard al ICC, inclusiv a formei decompensate a patologiei. Cu toate acestea, rezultatele unor studii, inclusiv ale Val-HeFT, sugerează că adiționarea ARA II la această schemă terapeutică este însoțită adesea de reacții adverse [115]. Astfel, putem concluziona că administrarea asociată a IECA și ARA II la pacienții care necesită tratament permanent cu β -AB trebuie evitată, fapt ce limitează aplicarea acesteia în insuficiența cardiacă asimptomatică, în special a celei diastolice.

Probabil că efectul pozitiv al combinației dintre IECA și ARA II va fi confirmat în studiul controlat ONTARGET, în curs de desfășurare. Acesta include 23400 de pacienți cu CPI și/sau ateroscleroza arterelor periferice, diabet zaharat sau accident vascular cerebral. Pe parcursul a 5,5 ani, pacienții vor administra ramipril, telmisartan sau combinația acestora. Concomitent, se desfășoară studiul TRANSCEND, al cărui obiectiv este de a urmări eficacitatea și inofensivitatea telmisartanului la pacienții cu patologii enumerate anterior care nu tolerează IECA. Obiectivul general al studiului este înregistrarea frecvenței mortalității și a spitalizării din cauza infarctului miocardic, accidentului vascular cerebral și a altor afecțiuni cardiovasculare la pacienții cu ICC. De asemenea, va fi studiată morbiditatea cu diabet zaharat, nefropatie diabetică, demență și fibrilație atrială [26, 120].

Asocierea dintre IECA și ARA II prezintă interes, deoarece oferă blocarea completă a SRAA și, aparent, are proprietăți organoprotective accentuate. În plus, administrarea ARA II va reduce doza de IECA și, prin urmare, va îmbunătăți toleranța tratamentului în ansamblu. Deși eficacitatea și inofensivitatea acestei combinații de medicamente s-au studiat predominant la pacienții cu ICC severă, putem presupune că în unele cazuri este justificată utilizarea timpurie 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 [13, 142].

ARA II este diferită de medicamentele antihipertensive moderne prin faptul că posedă o toleranță mai înaltă. Experiența de utilizare a losartanului, valsartanului, irbesartanului și candesartanului are la bază zeci de mii de pacienți hipertensivi și denotă faptul că frecvența efectelor adverse la tratarea acestora cu ARA II este comparabilă cu aceleași efecte obținute în

aplicarea placebo [63, 84, 120, 121]. Toleranța bună a losartanului la pacienții cu ICC a fost demonstrată în două studii randomizate de amplitudine – ELITE-I și ELITE-II [29, 88].

În câteva studii comparative s-a demonstrat că toleranța ARA II este mult mai bună decât a altor clase de medicamente antihipertensive. Aceasta se referă nu numai la reducerea frecvenței tusei, dar și a altor efecte secundare [17, 38]. Cele mai frecvente efecte adverse la pacienții tratați cu ARA II sunt durerile de cap, amețelile și slăbiciunea generală (nu mai mult de 1%). Antagoniștii RA II au fost creați ca o alternativă pentru IECA. De aceea, din punct de vedere clinic, este important faptul că ARA II cauzează rareori efecte secundare tipice inhibitorilor ECA, cum este tusea uscată persistentă. În câteva studii comparative s-a demonstrat că la pacienții hipertensivi cu tuse definită de IECA, înlocuirea lor cu ARA II conduce la dispariția tusei în majoritatea cazurilor [112, 143].

Edemul angioneurotic (edemul Quincke) este un efect advers caracteristic IECA. Se manifestă cu mult mai rar decât tusea uscată (în 0,1-1,2% din cazuri), însă angioedemul, spre deosebire de tusea uscată, poate amenința direct viața pacientului. Sunt descrise mai multe cazuri de edem angioneurotic în tratamentul cu losartan și valsartan. Cel mai probabil, dezvoltarea angioedemului se datorează reacției antigen-anticorp și activării sistemului complementului [29, 134, 149].

Disfuncția renală deseori limitează utilizarea IECA în tratamentul hipertensiunii arteriale și a insuficienței cardiace. Așteptările că ARA II pot fi mai siguri decât IECA în tratamentul pacienților cu dereglări structurale și funcționale ale rinichilor nu s-au adeverit. În studiul ELITE s-a înregistrat majorarea continuă a creatininei serice cu 26,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,3 mg/dl) și mai mult cu aceeași frecvență atât la pacienții tratați cu ARA II, cât și la cei tratați cu IECA captopril (10,5% și 10,5%, respectiv) [44, 110, 132].

Spre deosebire de IECA, ARA II majorează excreția de potasiu cu urina și, prin urmare, rareori provoacă dezvoltarea hiperkaliemiei. De exemplu, creșterea concentrației de potasiu seric cu 20% din valoarea inițială s-a înregistrat la 4,4% dintre pacienții tratați cu valsartan, în comparație cu 2,9% dintre pacienții care administrau placebo. În studiul ELITE-I (2011), hiperkaliemia a fost motivul abandonării studiului de către 6 (1,6%) pacienți cu ICC tratați cu captopril și doar de 2 (0,57 %) pacienți tratați cu losartan [17, 29, 113].

Tendința de a bloca cât mai eficient sistemul RAA prin utilizarea asocierii preparatelor din grupurile IECA și ARA II nu este întotdeauna justificată și poate avea rezultate nedorite. În legătură cu acest fapt, este necesară desfășurarea studiilor adăugătoare, care ar elucida noi aspecte în posibilitatea utilizării tratamentului asociat dintre IECA și ARA II la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.

1.5. Concluzii la capitolul 1

1. Insuficiența cardiacă cronică este o consecință comună pentru majoritatea afecțiunilor cardiovasculare. Conform datelor literaturii de specialitate, suferă de ICC 3-5% din populația în vârstă de peste 65 de ani, iar după vârsta de 75 de ani cota acesteia atinge 10%. Principalele cauze ale ponderii ICC sunt: îmbătrânirea populației, expunerea la numeroși factori de risc, tratamentul tot mai eficient al evenimentelor cardiace majore și remediarea chirurgicală a viciilor cardiace.
2. Deși s-au atins succese curative impresionante după implementarea IECA, β -AB și antagoniștilor aldosteronului, tratamentul ICC rămâne încă imperfect, ceea ce impune elaborarea și testarea unor scheme terapeutice cât mai adecvate.
3. Activarea SRAA este factorul de bază care inițiază remodelarea miocardului VS, de aceea, blocantele acestui sistem sunt un component esențial în terapia ICC, prin care se obține diminuarea veridică a morbidității și mortalității.

2. MATERIALE ȘI METODE DE INVESTIGARE

2.1. Caracterizarea loturilor de bolnavi incluși în studiu

În studiu au fost încadrați 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 evidența specialiștilor din Clinica Medicală nr. 6 a Universității de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Chișinău, Moldova. La necesitate, s-a efectuat spitalizarea bolnavilor în secția Terapie a Spitalului Clinic al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova. În tabelul 2.1 sunt prezentate datele generale ale bolnavilor incluși în studiu.

Tabelul 2.1. Parametrii clinici și demografici ai bolnavilor incluși în studiu

Indicele	Numărul de bolnavi	
	Absolut	%
Vârsta medie (ani)	61,8 ± 9,2	-
Bărbați / femei	73 / 26	73,7 / 26,3
Numărul de IMA în anamneză: 1 / 2	68 / 12	85,0 / 15,0
Intervalul temporal de la ultimul IMA:		
6 luni – 1 an	17	17,2
1 – 2 ani	21	21,2
peste 2 ani	61	61,6
Durata ICC:		
6 luni – 1 an	15	15,1
1 – 2 ani	25	25,3
mai mult de 2 ani	59	59,6
CF a ICC: II / III / IV	50 / 35 / 14	50,5 / 35,4 / 14,1
CF a CPI: I / II / III	31 / 56 / 12	31,3 / 56,6 / 12,1
Prezența extrasistolelor ventriculare	78	78,8
Prezența extrasistolelor atriale	33	33,3
Fibrilație atrială (forma persistentă)	35	35,4
FE medie a VS (%)	39,2 ± 6,4	

Lotul general 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 ± 9,2 ani.

Din numărul total de bolnavi incluși în studiu, la 50 (50,5%) s-a diagnosticat ICC CF II, la 35 (35,4%) – CF III și la 14 (14,1%) – CF IV. Conform cercetărilor anamnestice, durata medie a ICC a fost de 4,85 ± 2,02 ani.

Din detaliile anamnezei bolii s-a dedus că toți bolnavii au parcurs un eveniment de IMA (nu mai recent decât 6 luni de la inițierea studiului) și prezentau semne de angină pectorală de efort CF I-III. 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 ± 2,61 ani. Diagnosticul de infarct miocardic vechi a fost confirmat prin studiul ECG și Eco-CG. Infarctul miocardic al regiunii anteroseptale a cordului a fost diagnosticat la 23 bolnavi, al peretelui posterior al VS – la 61 și circular – la 15 bolnavi. La 4 bolnavi IMA s-a complicat cu

anevrism cronic al peretelui anterior al VS. Durata de la ultimul IMA a fost în medie $6,24 \pm 2,3$ ani. În tabelul 2.2 este prezentată repartizarea bolnavilor incluși în studiu conform vârstei.

Tabelul 2.2. Repartiția conform vârstei a bolnavilor incluși în studiu

Total		Vârsta (ani)			
		40-49	50-59	60-69	70 și mai mult
N	99	11	26	37	25
%	100,0	11,1	26,3	37,4	25,2

În grupul de vârstă 40-49 de ani ICC s-a diagnosticat doar în 11,1 % din cazuri, fiind mai frecventă în grupurile de vârstă 50-59 și 60-69 de ani (26,3% și respectiv 37,4%). În grupul de vârstă 70 de ani și mai mult, simptomele ICC s-au diagnosticat în 25,2% din cazurile studiate (tabelul 2.2).

La toți bolnavii cu ICC incluși în studiu s-a depistat dereglarea funcției de contracție a miocardului VS, FE fiind în medie egală cu $39,2 \pm 6,4\%$.

La 53 (53,5%) de bolnavi CPI era de genă hipertensivă. Din patologii necardiace, la 15 (15,2%) bolnavi s-a diagnosticat BPCO, la 37 (37,4 %) – gastrită cronică, la 5 (5,1%) – boala ulceroasă a duodenului. La 23 (23,2%) pacienți s-a depistat boala varicoasă a membrelor inferioare, iar la 6 (6,1%) bolnavi – ateroscleroză obliterantă a vaselor membrelor inferioare.

Perioada studiului a cuprins 2 etape. În prima etapă/de randomizare s-au colectat datele fizice și anamnestice, s-a efectuat examenul clinic detaliat al bolnavilor, s-a stabilit schema standard de tratament individualizat și cu condiția corespunderii criteriilor de includere.

Toți pacienții incluși în studiu au fost randomizați în mod deschis în 3 loturi: I lot (n=35) a inclus pacienții care au administrat losartan câte 75 mg o dată în zi pe fundalul tratamentului standard; lotul II (n=32) – lisinopril câte 5 mg de 2 ori în zi; lotul III (n=32) a inclus pacienții care au administrat tratamentul asociat – losartan 75 mg o dată în zi și lisinopril 5 mg de 2 ori în zi, pe fundalul tratamentului standard. După 1 săptămână, dacă nu s-au atestat efecte adverse pronunțate sau intoleranță la tratamentul administrat, doza de losartan s-a majorat până la 150 mg în zi, iar doza de lisinopril – până la 10 mg de 2 ori în zi .

Etapa a III-a a constat în evidența și supravegherea pacienților curs de 24 de săptămâni cu examinarea indicilor respectivi la 12 și 24 de săptămâni de tratament.

Astfel, studiul a durat în total 26 de săptămâni (2 săptămâni – etapa inițială și 24 de săptămâni studiul propriu-zis – tratamentul cu losartan, lisinopril sau combinația lor). Dozele de glicozide și diuretice au fost stabile pe toată perioada studiului. S-a interzis utilizarea β -AB,

antagoniștilor de calciu și altor antihipertensive, cu excepția nitratilor la necesitate. Începând cu etapa a III-a s-a interzis modificarea dozelor de losartan și lisinopril.

În tabelul 2.3 sunt prezentate valorile inițiale ale indicilor clinici ai bolnavilor incluși în studiu.

Tabelul 2.3. Valorile inițiale ale indicilor clinici ai bolnavilor conform repartizării în loturile de studiu ($M \pm m$)

Indicele considerat	Lotul I (n=35)	Lotul II (n=32)	Lotul III (n=32)
Media CF a ICC (puncte)	$2,68 \pm 0,71$	$2,65 \pm 0,69$	$2,75 \pm 0,65$
Media CF a CPI (puncte)	$1,90 \pm 0,55$	$1,82 \pm 0,53$	$1,86 \pm 0,57$
FCC (băt./min)	$81,7 \pm 10,2$	$80,7 \pm 17,2$	$79,5 \pm 18,0$
TAs (mm Hg)	$145,6 \pm 15,8$	$145,9 \pm 15,9$	$146,8 \pm 16,1$
TAd (mm Hg)	$88,1 \pm 7,2$	$89,3 \pm 7,4$	$88,9 \pm 7,1$
DTD (cm)	$6,84 \pm 0,25$	$6,76 \pm 0,29$	$6,62 \pm 0,18$
DTS (cm)	$5,62 \pm 0,17$	$5,47 \pm 0,18$	$5,38 \pm 0,15$
FE medie a VS (%)	$35,4 \pm 0,61$	$37,4 \pm 0,48$	$36,9 \pm 0,58$

Datele prezentate în tabelul 2.3 estimează că loturile de studiu au fost similare din punct de vedere statistic în ceea ce privește durata și gravitatea ICC, manifestarea dereglărilor hemodinamice.

În tabelul 2.4 sunt prezentate datele demografice, anamnestice și clinice ale bolnavilor incluși în studiu.

Conform datelor inițiale, loturile de pacienți au fost practic identice, nediferențiate din punct de vedere statistic.

Pe parcursul întregii perioade de studiu fiecărui pacient i s-a determinat gradul de manifestare a simptomelor clinice ale ICC. S-a urmărit și îndeplinit regulat zilnicul de evidență a fiecărui pacient inclus în studiu la fiecare vizită efectuată.

Aprecierea reacțiilor adverse. Reacții adverse s-au considerat orice reacții nedorite care au apărut la pacienți pe parcursul perioadei de studiu. Gradul de gravitate a acestora (ușor, mediu, grav) s-a apreciat conform influenței lor asupra funcțiilor vitale și indicilor clinici și de laborator ai pacientului, precum și prin legătura dintre ele și preparatul studiat.

Aprecierea toleranței. Toleranța la terapia administrată s-a apreciat la finele studiului conform scalei următoare: bună – efecte adverse ușoare, fără necesitatea de a administra tratament adițional; satisfăcătoare – efecte adverse medii, cu necesitatea de administrare a tratamentului adițional, însă fără necesitatea de a modifica doza preparatelor de studiu; rea –

efecte adverse pronunțate care au necesitat modificarea dozei sau stoparea administrării preparatului.

Tabelul 2.4. Datele demografice, anamnestice și clinice ale bolnavilor conform repartizării în loturile de studiu

Indicele	Lotul I (n=35)	Lotul II (n=32)	Lotul III (n=32)
Vârsta medie (ani; $M \pm m$)	$63,9 \pm 6,9$	$55,8 \pm 9,8$	$61,4 \pm 8,2$
Bărbați / femei	25 / 10 71,4% / 28,6%	24 / 8 75,0% / 25,0%	24 / 8 75,0% / 25, %
Curs de la ultimul IMA:			
6 luni – 1 an	6 (17,1%)	6 (18,7%)	5 (15,6%)
1 – 2 ani	8 (22,9%)	7 (21,9%)	6 (18,7%)
mai mult de 2 ani	21 (60,0%)	19 (59,4%)	21 (65,7%)
Durata ICC:			
luni – 1 an	5 (14,3%)	5 (15,6%)	5 (15,6%)
1 – 2 ani	9 (25,7%)	7 (21,9%)	9 (28,1%)
mai mult de 2 ani	21 (60,0%)	20 (62,5%)	18 (56,3%)
CF a ICC: II / III / IV	17 / 13 / 5 48,6 % / 37,1 % / 14,3 %	16 / 11 / 5 50,0 % / 34,4 % / 15,6 %	17 / 11 / 4 53,1 % / 34,4 % / 12,5 %
CF a CPI: I / II / III	11 / 19 / 5 31,4 % / 54,3 % / 14,3 %	10 / 18 / 4 31,3 % / 56,2 % / 12,5 %	10 / 19 / 3 31,2 % / 59,4 % / 9,4 %
Prezența factorilor de risc:			
ateroscleroză	24 (68,6 %)	21 (65,6 %)	22 (68,8 %)
hipertensiune	31 (88,6 %)	27 (84,4 %)	28 (87,5 %)
arterială	34 (97,1 %)	30 (93,8 %)	29 (90,6 %)
obezitate	7 (20,0 %)	6 (18,8 %)	7 (21,9 %)
fumat	17 (48,6 %)	16 (50,0 %)	17 (53,1 %)
DZ tip II			

Pentru controlul eficienței și toleranței tratamentului medicamentos s-au efectuat următoarele:

- evaluarea minuțioasă a statutului clinic, inclusiv aprecierea frecvenței contracțiilor cardiace (FCC – băț./min ut), TA sistolice (TA_s – mm Hg) și diastolice (TA_d – mm Hg), CF a ICC și CPI;
- aprecierea calității vieții;
- electrocardiografia (ECG) în 12 derivate;

- proba cicloergometrică (CEM);
- eco-cardiografia cordului (Eco-CG);
- analiza biochimică a sângelui și urinei;
- controlul nivelului creatininei, sodiului și potasiului în serul sanguin;
- evidența reacțiilor adverse prin interogarea pacienților la fiecare vizită de control.

Aprecierea indicilor clinici și instrumentali s-a efectuat la inițierea studiului, la 12 și 24 (± 3 zile) de săptămâni de tratament neîntrerupt cu lisinopril, losartan sau combinația lor.

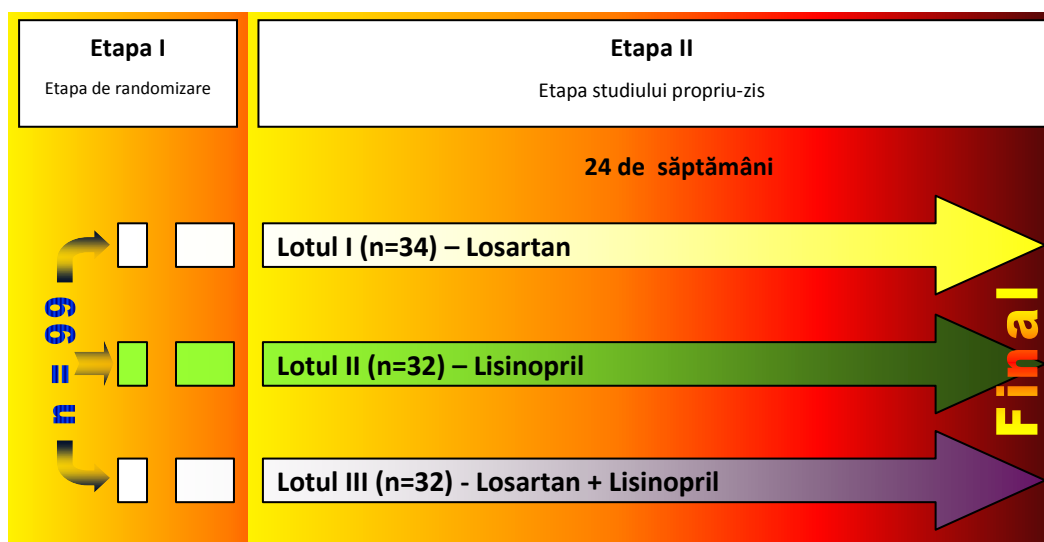


Figura 2.1. Design-ul studiului.

Toți pacienții incluși în studiu au dat acord semnat la participarea în studiu după ce au primit informația completă despre metodologia și procesul acestuia.

Inițial în studiu au fost incluși 101 bolnavi cu ICC, însă au ajuns la final doar 99 (98,0 %), iar 2 (2,0 %) – au decedat. Astfel, în analiza statistică au fost incluse datele a 99 de pacienți care au urmat cura de tratament până la sfârșit.

2.2. Metodologia controlului efectelor preparatelor utilizate în studiu

2.2.1. Înregistrarea dinamicii manifestărilor clinice și de laborator ale patologiei

Din metodele clinice de studiu s-a utilizat chestionarea, examenul fizic, examenul obiectiv cu auscultarea FCC, măsurarea TA după Korotkov, auscultarea plămânilor, percuția și palparea ficatului, observarea continuă a membrilor inferioare pentru depistarea edemelor sau a pastozității plantelor. La bolnavii cu angină pectorală s-au luat în considerație volumul efortului fizic zilnic și necesitatea nictemerală de nitroglicerină.

Evaluarea parametrilor clinici ai pacienților a inclus modificarea CF ICC, dispneea la efort, slăbiciunea generală, semnele de retenție de lichide (edemațierea picioarelor, majorarea ficatului în volum). O atenție deosebită s-a acordat identificării simptomelor ICC: prezența tahicardiei în repaus și în timpul efortului fizic, dispnee, respirație șuierătoare la auscultarea plămânilor, semne

de retenție hidrică, instabilitatea ponderală. Fiecare pacient a completat un zilnic de auto-observație, în care a înregistrat starea generală, toleranța la eforturile zilnice, cantitatea de lichid ingerat și cantitatea zilnică de urină eliminată.

Severitatea ICC s-a evaluat conform clasificării NYHA (New-York Heart Association), în conformitate cu care ICC se împarte în 4 clase.

La CF I se referă pacienții cu patologii cardiace care nu limitează volumul activităților fizice. Activitatea fizică obișnuită nu produce slăbiciune, palpitații, dificultăți de respirație.

La CF II se referă pacienții cu patologii cardiace care cauzează o limitare ușoară a activității fizice. În repaus, pacienții se simt bine, însă activitatea fizică obișnuită provoacă apariția slăbiciunilor generale, palpitațiilor sau dispneei.

La CF III se referă pacienții cu patologii cardiace care provoacă o limitare semnificativă a activității fizice. În repaus, pacienții nu au plângeri, însă puțin efort fizic determină apariția slăbiciunilor generale, palpitațiilor sau dispneei.

La CF IV se referă pacienții cu patologii cardiace din cauza cărora aceștia nu sunt capabili să efectueze activitate fizică fără disconfort. Simptomele ICC pot să apară în condiții de repaus, iar la puțin efort fizic aceste simptome se acutizează brusc.

Indicii de laborator principali studiați au fost: concentrația plasmatică a creatininei, ureei și potasiului, clearance-ul creatininei.

Clearance-ul creatininei s-a determinat conform formulei:

$$CC = (C_U \times V_U) / C_S$$

unde:

CC – clearance-ul creatininei (ml/min);

C_U – concentrația creatininei în urină (mmol/l);

C_S – concentrația creatininei în sânge (mmol/l);

V_U – volumul de urină eliminată într-o unitate de timp (ml/min).

Pentru evaluarea corectă a creatininei pacienții au fost instruiți să nu consume produse din carne înainte de colectarea probei.

2.2.2. Evaluarea parametrilor hemodinamici

La fiecare examen clinic, s-a măsurat TAs, TAd și frecvența pulsului la brațul drept al pacienților de 3 ori cu interval de 1 minut între măsurări, după care aceștia s-au aflat cel puțin 10 minute în poziție șezândă. Tensiunile arteriale sistolică și diastolică s-au măsurat cu ajutorul unui tensiometru standard, folosind metoda auscultativă după Korotkov. Pentru analiza statistică s-au luat rezultatele medii ale măsurărilor efectuate.

Frecvența contracțiilor cardiace și ritmicitatea acestora s-au apreciat la auscultarea cordului și la examenul ECG.

2.2.3. Aprecierea activității bioelectrice a cordului

Activitatea bioelectrică a cordului s-a apreciat conform duratei intervalelor PQ, QRS, QT, caracterului modificărilor complexului QRS, dinamicii părții terminale a complexului ventricular – segmentului ST. Înregistrarea ECG s-a efectuat în cele 3 derivate standarde, 3 derivate unipolare și 6 toracice cu ajutorul aparatului „BIOSET 8000” (Germania). Pacienții s-au aflat în decubit dorsal.

2.2.4. Aprecierea parametrilor morfofuncționali ai cordului

Pentru a studia hemodinamica intracardiacă și sistemică, precum și structura și funcția cordului, s-a efectuat ecocardiografia inimii cu ajutorul aparatului LOGIC 400 al companiei SONY (frecvența vibrațiilor ultrasonice ale oscilatorului – 3,5 MHz, unghiul de scanare – 90°). Pentru a asigura contactul necesar al senzorului cu suprafața corpului s-a folosit gel „Aquasonic 100” al companiei „Parker Laboratories Inc.” (SUA). Parametrii structurali și funcționali ai cordului s-au studiat în regimurile M și B prin acces parasternal și apical pe axele lungă și scurtă, pacientul fiind culcat pe partea stânga. Regimul B s-a utilizat pentru evaluarea în ansamblu a poziționării, structurii și funcționării componentelor inimii, precum și pentru selectarea direcției de scanare în regimul M în care s-au calculat toți parametrii necesari.

Astfel, la Eco-CG cordului s-au determinat următorii parametri: dimensiunile telediastolică (DTD, cm) și telesistolă (DTS, cm) ale ventriculului stâng (VS) și dimensiunea diastolică a atriului stâng (DAS, cm).

În baza dimensiunilor enumerate mai sus s-au efectuat calcule computerizate ale următorilor parametri hemodinamici și morfofuncționali ai cordului:

1. Volumele telediastolic (VTD, ml) și telesistolă (VTS, ml) conform formulei lui L. Teichholtz et. al.:

$$VTD (VTS) = \frac{7,0}{(2,4 + DTDDTS)} \times DTD^3 (DTS^3);$$

2. Debitul cardiac (DC, ml) după formula: $DC = VTD - VTS$;

3. Indicele cardiac (IC, ml/m²) după formula: $IC = DC/S$;

unde: S – suprafața corpului (m²) calculată după formula lui DuBois:

$$S = \text{masa corpului}^{0,425} (\text{kg}) \times \text{talie corpului}^{0,725} \times 0,007184;$$

4. Frația de ejeție (FE, %) după formula:

$$FE = \frac{DC}{VTD} \times 100;$$

5. Gradul de micșorare a dimensiunii antero-posterioare a VS în sistolă (% AS) după formula:

$$DTD - DTS$$

$$\text{DAP} = \frac{\text{VTd}}{\text{VTD}} \times 100;$$

6. Rezistența vasculară periferică totală (RVT, dyn x s x cm⁻⁵) după formula:

$$\text{RVT} = 79,92 \times (\text{TAm} - \text{TVm}) / \text{DC};$$

unde: TAm – presiunea arterială medie calculată în mm Hg după formula:

$$\text{TAm} = (\text{TAs} - \text{TAd}) / 3 + \text{TAd}.$$

7. Durata perioadei de ejeție a sângelui de către VS s-a calculat conform ECG.

Electrocardiograma s-a înregistrat în 12 derivate standard cu ajutorul electrocardiografului cu 6 canale „BIOSET 8000”. S-au apreciat sursa ritmului cardiac și activității ectopice, prezența modificărilor cicatriceale, a hipertrofiei miocardului și segmentului distal al complexului ventricular.

2.2.5. Aprecierea toleranței la efortul fizic

În absența contraindicațiilor s-a efectuat testul de efort pe bicicleta ergometrică „SIEMENS-ELEMA” (Suedia) – cicloergometria (CEM) – cu monitorizare ECG continuă. În timpul CEM pacienții s-au aflat în poziție orizontală și au efectuat exersarea continuă cu valoarea inițială a sarcinii de 20 W și majorarea treptată cu 20 W la fiecare 2 minute.

Cu ajutorul acestui test s-au stabilit sarcina-prag (SP), W; lucrul total efectuat (L), J; timpul de toleranță a sarcinii (TT), sec; timpul de recuperare (TR), sec.

Drept criterii de încetare a testului au servit: apariția unui acces tipic de angină pectorală, apariția dispneei severe sau accesului de astm bronșic, devierea orizontală sau oblică a segmentului ST cu 1 mm sau mai mult în punctul depărtat cu 80 ms de la punctul „J”, apariția dereglărilor periculoase de ritm cardiac (EV cu frecvență înaltă) și de conducere (bloc de ramură a fasciculului Hiss, bloc atrioventricular), majorarea TAs peste 220 mm Hg sau diminuarea acesteia cu 20 mm Hg de la valoarea inițială, oboseala pacientului sau atingerea de către acesta a FCC submaximale corespunzătoare vârstei.

Imediat înainte de inițierea testului s-a efectuat înregistrarea ECG, măsurarea TAs, TAd și FCC, după care indicii respectivi s-au înregistrat la sfârșitul fiecărui minut al testului, la momentul finisării testului și la sfârșitul fiecărui minut a perioadei de recuperare, care a durat 6 minute.

Examele clinice și instrumentale au fost efectuate la inițierea tratamentului, la 12 și 24 de săptămâni.

2.2.6. Determinarea nivelului peptidului natriuretic cardiac

Peptidele natriuretice sunt niște hormoni sistemici de geneză cardiacă și dețin un rol important în reglarea volumului sanguin intravascular și tonusului vascular.

În prezent se cunosc 4 tipuri de peptid natriuretic: peptidul natriuretic atrial (ANP), cerebral (BNP), tip-C (CNP) și tip-P (PNP).

În patogeneza ICC au importanță majoră ANP și BNP. Primul se sintetizează în miocardul atrial, al doilea – în miocardul ventricular. În studii clinice a fost stabilit că există o relație directă dintre concentrația BNP și gradul ICC. Concentrația serică sub 100 pg/ml indică improbabilitatea înaltă de prezență a IC, pe când concentrația mai mare de 400 pg/ml indică probabilitatea înaltă de prezență a IC.

2.2.7. Aprecierea inofensivității tratamentului cu losartan, lisinopril și a combinației acestora

Pentru aprecierea inofensivității tratamentului cu losartan, lisinopril sau asocierea lor s-a efectuat studiul de laborator al sângelui cu aprecierea concentrației potasiului, sodiului și creatininei în serul sanguin inițial, la 12 și 24 de săptămâni de tratament, s-au evaluat manifestările clinice, s-a observat apariția efectelor adverse.

2.3. Metodele de apreciere a statutului psihologic și a calității vieții

Calitatea vieții (CV) a fost evaluată cu ajutorul chestionarului SF-36, care constă din 36 de întrebări ce formează următoarele 8 scale:

- starea fizică (PF) – gradul în care sănătatea limitează efectuarea efortului fizic (autodeservirea, mersul, ridicarea scărilor, ridicarea greutăților etc.);
- influența stării fizice asupra activității zilnice (RP) – îndeplinirea activităților habituale;
- severitatea durerilor (BP) – intensitatea durerii și influența ei asupra posibilității de a efectua activități de rutină, inclusiv lucrul prin casă și în afara ei;
- starea generală a sănătății (GH) – aprecierea de către pacient a stării actuale a sănătății și a eficienței tratamentului;
- vitalitatea (VT) – senzația de a fi plin de energie și putere, sau invers – neputință;
- activitatea socială (SF) – se determină conform gradului de limitare a activității sociale (comunicarea) de către starea fizică sau emoțională;
- starea emoțională (RF) – presupune aprecierea gradului în care starea emoțională împiedică îndeplinirea lucrului și a altor activități zilnice (scăderea volumului de lucru, și a calității lui etc.);
- starea psihică (MH) – caracterizează dispoziția (prezența depresiei, neliniștii, indicele general al emoțiilor pozitive).

Rezultatele obținute în urma chestionării au fost exprimate în puncte și au fost analizate conform procedului analitic specific. Fiecare scală era exprimată în puncte – de la 0 la 100. Mai multe puncte exprimă un nivel mai înalt al calității vieții.

2.4. Metodele de prelucrare statistică a datelor obținute

Rezultatele obținute au fost prelucrate 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 (M) și a deviației standard de la medie (SD). În lucrare datele sunt prezentate sub formă de medie aritmetică și deviația standard de la medie ($M \pm m$). Valorile medii obținute în diferite momente la pacienții unui lot anumit au fost comparate cu ajutorul criteriului t-Student par; valorile medii între două loturi de studiu au fost comparate cu ajutorul criteriului t-Student impar. La efectuarea analizei corelative au fost determinați parametrii corelației pare liniare. Pentru toate tipurile de analiză statistică datele au fost considerate veridice când $p < 0,05$.

Aprecierea valorilor respective s-a efectuat la fiecare vizită de control doar la pacienții care au continuat tratamentul.

Astfel, în studiul respectiv au fost incluși 99 de pacienți (76 bărbați și 23 de femei) cu ICC de origine ischemică. Insuficiența cardiacă CF II s-a diagnosticat la 51 de pacienți, CF III – la 27 și CF IV – la 19 pacienți.

În scopul corecției simptomelor ICC au fost utilizat antagonistul receptorilor angiotensinei II – losartan, inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei – lisinopril și combinația acestor preparate medicamentoase.

Metodele de control al eficienței tratamentului au inclus aprecierea semnelor clinice ale patologiei, metodele de studiu al hemodinamicii sistemului cardiovascular, aprecierea activității bioelectrice și a dinamicii parametrilor morfofuncționali ai cordului, determinarea toleranței la efortul fizic (testul cicloergometric curs de 6 minute), analiza indicilor biochimici ai sângelui.

2.5 Concluzii la capitolul 2:

1. Investigațiile clinice în domeniul tratamentului insuficienței cardiace cronice s-a axat pe cercetarea eficacității și inofensivității losartanului, lisinoprilului și asocierii în baza recomandărilor metodice contemporane.

2. Pentru realizarea lucrării au fost selectate metode adecvate de apreciere a eficacității și inofensivității preparatelor studiate.

3. Studiile clinice au fost efectuate prin respectarea criteriilor de includere și excludere a pacienților, determinarea indicilor clinici, parametrilor hemodinamici și morfofuncționali ai cordului, toleranței la efort fizic și calității vieții, precum și de monitorizarea a reacțiilor adverse și influență asupra parametrilor funcționali ai rinichilor.

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

Insuficiența cardiacă cronică este consecința majorității afecțiunilor cardiovasculare. Cel mai des ICC este definită de CPI, cea mai gravă consecință a acesteia fiind infarctul miocardic acut. Inhibitorii ECA sunt acceptați de mult timp ca preparate eficiente în tratamentul HTA. În ultimul deceniu a fost majorat numărul de indicații pentru utilizarea preparatelor din acest grup la pacienții cu patologii ale sistemului cardiovascular, în primul rând la pacienții cu ICC. Una dintre cele mai studiate probleme în prezent este posibilitatea de a inhiba influența angiotensinei II asupra sistemului cardiovascular prin administrarea concomitentă a preparatelor medicamentoase din grupurile farmacologice IECA și ARA II, fapt care a servit drept argument pentru efectuarea studiului respectiv.

Lotul dat a inclus 35 de pacienți care au administrat antagonistul receptorilor angiotensinei II losartan timp de 24 de săptămâni adițional la tratamentul standard.

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

În studiu au fost apreciate simptomele subiective de bază ale ICC dispneea la efort și în repaus, dispneea paroxistică nocturnă, slăbiciunea generală, palpitațiile, acrocianoza și edemele periferice, precum și parametrii hemodinamici și morfofuncționali ai cordului care permit aprecierea eficacității tratamentului medicamentos.

Principala diferență dintre dispneea la efort la persoanele sănătoase și la bolnavii cu ICC este gradul de activitate necesar pentru a induce apariția acesteia. În stadiile inițiale ale ICC dispneea la efort survine doar ca o agravare a lipsei de aer care apare la persoanele sănătoase în timpul exercițiilor. Pe măsură ce insuficiența ventriculară stângă avansează, intensitatea exercițiilor, care determină lipsa de aer, scade progresiv.

La examinarea inițială a bolnavilor din lotul studiat a fost determinată 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 pulmonii (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 (tab.3.1.1.2).

Tratamentul complex cu losartan a influențat benefic dinamica tabloului clinic al ICC atât după 12, cât și după 24 de săptămâni, care s-a manifestat prin ameliorarea simptomelor subiective și obiective. Astfel, includerea losartanului în tratamentul complex a contribuit la o diminuare semnificativă a pacienților cu dispnee la efort fizic și în repaus după 12 și 24 de săptămâni (fig.3.1.1.1), precum și a dispneei paroxistice nocturne (fig.3.1.1.2).

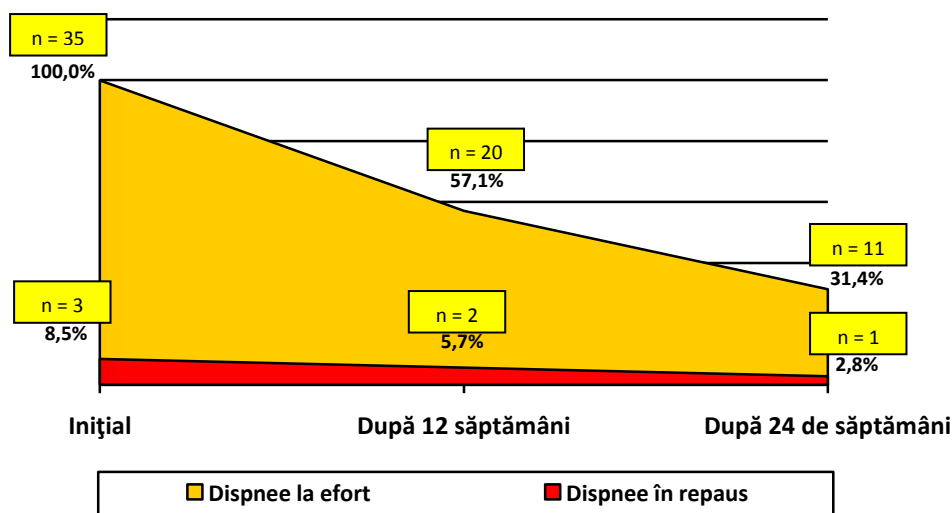


Figura 3.1.1.1 Diminuarea dispneei la efort și în repaus sub influența tratamentului cu losartan.

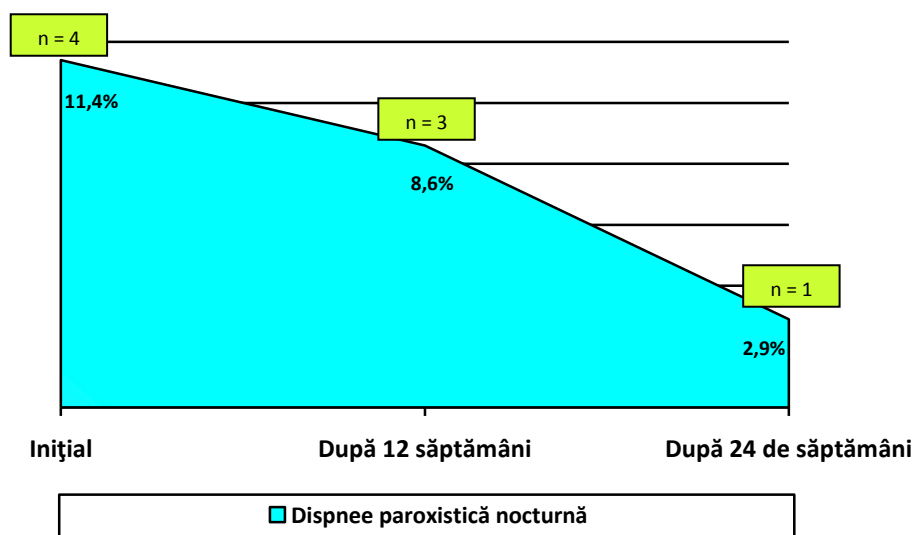


Figura 3.1.1.2. Diminuarea dispneei paroxistice nocturne sub influența tratamentului cu losartan.

Datele prezentate în figura 3.1.1.2. arată că dispneea paroxistică nocturnă a fost micșorată cu 2,8% după 12 săptămâni și cu 8,5% după 24 de săptămâni de tratament, sau a dispărut ca simptom activ la 3 pacienți din 4.

Administrarea losartanului în tratamentul complex al pacienților cu ICC a determinat influența pozitivă a dinamicii slăbiciunii generale, care a dispărut la 13 și 20 de bolnavi după 12

și respectiv 24 de săptămâni de tratament. Eficacitatea losartanului s-a manifestat și prin micșorarea peste 12 și 24 de săptămâni a pacienților cu palpitații (de la 23 la 13 și 6 respectiv) și a acrocianozei (de la 8 la 3 și 1 respectiv) (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)
Dispnee la efort fizic (numărul de bolnavi - absolut și relativ %)	35 (100)	20 (57,1)	11 (31,4)
Dispnee în reapaus (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 cu losartan, de asemenea, a favorizat dispariția edemelor periferice la 10 (37,0%) pacienți după 12 săptămâni și încă la 2 (7,4%) pacienți după 24 de săptămâni de tratament; în total – la 12 pacienți (44,4%).

Tabelul 3.1.1.2. Dinamica clasei funcționale a ICC sub influența tratamentului cu losartan

Gradul CF a ICC		Inițial	După 12 săptămâni	După 24 săptămâni
II	abs. (n)	18	22	27
	rel. (%)	51,4	62,8	77,1
III	abs. (n)	10	8	4
	rel. (%)	28,6	22,9	11,4
IV	abs. (n)	7	4	3
	rel. (%)	20,0	11,4	8,6
CF medie		2,68 ± 0,71	2,51 ± 0,42 (-6,3 %)	2,06 ± 0,23 (-23,1 %)

În tabelul 3.1.1.2 este prezentată dinamica CF a ICC sub influența tratamentului complex suplimentat cu losartan. Astfel, dacă inițial au fost diagnosticați cu ICC CF II 18 pacienți (51,4 %), cu ICC CF III 10 (28,6 %) și cu ICC CF IV 7 (20,0 %) bolnavi, 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 numărului pacienților cu ICC CF III (până la 8 sau 22,9 %) și CF IV (până la 4 sau 11,4%). Numărul cumulativ al CF a ICC în acest lot la 12 săptămâni de tratament a diminuat de la $2,68 \pm 0,71$ până la $2,51 \pm 0,42$, adică cu 6,3 % ($p < 0,05$). 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 (10 pacienți sau 28,6%) într-un grad de severitate inferior, fapt care are importanță clinică majoră. Tratamentul complex cu losartan a influențat benefic dinamica mediei CF a ICC, care a fost micșorată de la $2,68 \pm 0,71$ până la $2,06 \pm 0,23$ (cu 23,1%) după 24 de săptămâni de tratament (tab.3.1.1.2).

Date similare, referitor la parametrii studiați, au raportat Atherton J.J. [10], Bonner G. [23], Dayer M. [44], De Mello W.C. [45], Gunther S. [74].

Pentru aprecierea gradului de severitate a ICC și controlul tratamentului efectuat un rol important îl prezintă nivelul peptidului natriuretic cerebral (BNP). Analiza indicelui respectiv în lotul de pacienți care au fost tratați cu losartan a decelat influența veridică a preparatului asupra concentrației BNP cu diminuarea acestuia și, ulterior, micșorarea directă a gradului de severitate a ICC în primele 12 săptămâni de tratament. Astfel, după 12 săptămâni de tratament cu losartan, concentrația BNP s-a micșorat cu $28,4 \pm 3,2\%$, iar după 24 de săptămâni – cu $16,5 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$).

S-a stabilit că la pacienții cu semne de afectare a proceselor de respirație tisulară care au administrat losartan timp 24 de săptămâni a fost majorată evident valoarea constantei de consum a oxigenului la nivelul țesuturilor periferice (de la $0,032 \pm 0,003$ până la $0,040 \pm 0,002$ s; $p < 0,001$), a diminuat veridic timpul de epuizare a rezervelor de oxigen (de la $155,2 \pm 10,8$ până la $131,7 \pm 11,2$ s; $p < 0,001$) și timpul de înjumătățire a rezervelor de oxigen (de la $39,6 \pm 1,2$ până la $32,7 \pm 1,6$ s; $p < 0,001$). Aceste date relevă ameliorarea proceselor de utilizare a oxigenului de către țesuturile periferice.

Date similare referitor la parametrii studiați au fost obținute și de Goldsmith S.R. [70], Kageyama S. [89], Meno H. [117], Montgomery T.D. [119], Okin P.M. [133].

Trebuie menționat faptul că terapia administrată a influențat pozitiv și CF a CPI la bolnavii aflați în studiu. În lotul respectiv de bolnavi care au administrat losartan inițial au fost diagnosticați 11 pacienți (31,4%) cu CPI CF I, 19 (54,3%) – cu CPI CF II și 5 (14,3%) – cu CPI CF III. La finele tratamentului, după 24 de săptămâni, media pe lot a CF a cardiopatiei ischemice

a fost micșorată de 1,2 ori și a fost de 1,6 puncte. Dinamica clasei funcționale a CPI sub influența tratamentului cu losartan este prezentată în figura 3.1.1.3.

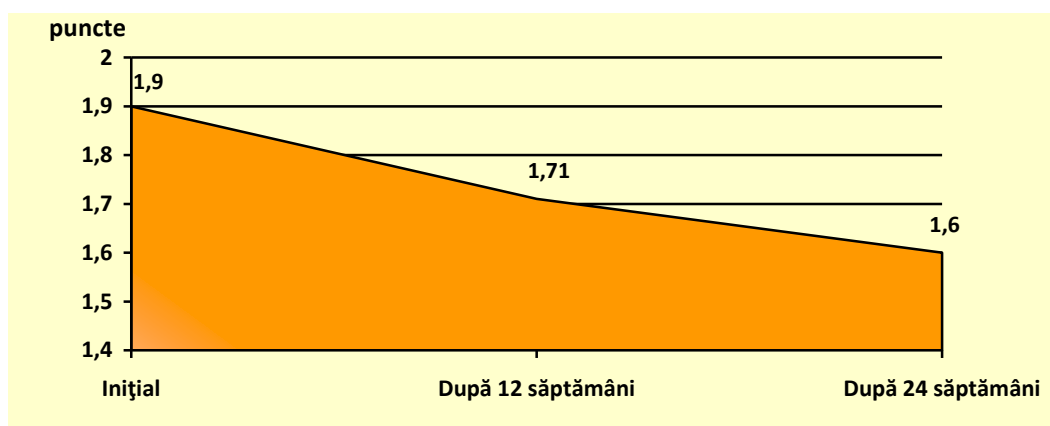


Figura 3.1.1.3. Dinamica CF a CPI sub influența tratamentului cu losartan.

Astfel, tratamentul prelungit și neîntrerupt cu ARA II losartan al pacienților cu ICC pe fundalul tratamentului standard cu nitrați, beta-adrenoblocante, glicozide cardiace și/sau diuretice a determinat o dinamică pozitivă a simptomatologiei clinice prin diminuarea severității dispneei, slăbiciunii generale, edemelor periferice, hepatomegaliei și ameliorarea CF a ICC și CF a CPI după 12 și 24 de săptămâni.

La debutul studiului a fost stabilit că la pacienții din lotul dat numărul mediu de accese de angină pectorală într-o săptămână a fost egal cu $5,7 \pm 0,1$. După 24 de săptămâni de tratament complex cu losartan acesta a constituit $1,5 \pm 0,1$ ($p < 0,001$) accese anginoase pe săptămână sau micșorarea cu 73,7 %.

A fost studiată influența losartanului asupra manifestărilor clinice ale ICC în dependență de doza administrată. Pacienții care au administrat diferite doze de medicament au fost împărțiți în modul următor:

- doza de 50 mg/zi au administrat 7 (20,0%) pacienți, din care 3 (8,6%) cu ICC CF II, 3 (8,6%) cu ICC CF III și 1 (2,8%) cu ICC CF IV; CF medie în acest sublot a fost de 2,7;
- doza de 75 mg/zi – 12 (34,3%) pacienți dintre care: 8 (22,9%) cu ICC CF II, 2 (5,7 %) cu ICC CF III și 2 (5,7%) cu ICC CF IV; CF medie în acest sublot a fost de 2,5;
- doza de 100 mg/zi – 16 (45,7%) pacienți dintre care: 7 (20,0%) cu ICC CF II, 5 (14,3 %) cu ICC CF III și 4 (11,4%) cu ICC CF IV; CF medie în acest sublot a fost de 2,5;

După 12 săptămâni de tratament, în sublotul de pacienți care au administrat losartan câte 50 mg/zi nu s-au înregistrat modificări semnificative în dinamica CF a ICC. În comparație cu datele inițiale și a fost egală cu 2,7.

În sublotul de pacienți care au administrat câte 75 mg/zi de losartan, de asemenea, nu au produse schimbări evidente, însă 1 pacient din 2 cu ICC CF IV a fost diagnosticat cu ICC CF III

la momentul examinării. Clasa funcțională a ICC în acest sublot a fost micșorată cu 4 % și a constituit 2,4.

Doza losartanului de 100 de mg/zi a influențat mai mult asupra manifestărilor clinice ale ICC, în rezultatul acestui fapt numărul de bolnavi cu ICC CF II a fost majorat de la 7 (20,0%) până la 9 (25,7%), cu ICC CF III a diminuat de la 5 (14,3%) până la 2 (5,7%); numărul de bolnavi de ICC CF IV nu a fost modificat. Trebuie menționat faptul că tratamentul suplimentat cu losartan în doză de 100 mg/zi a favorizat trecerea 1 (2,8%) pacient în grupul de bolnavi cu ICC CF I. Modificările pozitive pe parcursul terapiei au influențat benefic dinamica mediei CF ICC, care a fost micșorată eventual de la 2,5 până la 2,3 (cu 8,0 %; $p < 0,05$).

După 24 de săptămâni de tratament cu losartan au fost obținute următoarele date referitor la media CF a ICC în dependență de doza administrată:

- 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 %; $p < 0,05$);
- doza de 75 mg/zi – de la 2,5 până la 1,9 puncte (de 1,3 ori; cu 24,0 %; $p < 0,001$);
- doza de 100 mg/zi – de la 2,5 până la 1,9 puncte (de 1,3 ori; cu 24,0 %; $p < 0,001$).

Astfel, putem concluziona că cea mai evidentă regresie a CF a ICC a avut loc în subloturile care au administrat losartan în doze de 75 și 100 mg/zi (fig. 3.1.1.4). În sublotul de bolnavi care au administrat 50 mg/zi de losartan CF a ICC a diminuat într-o măsură mai mică.

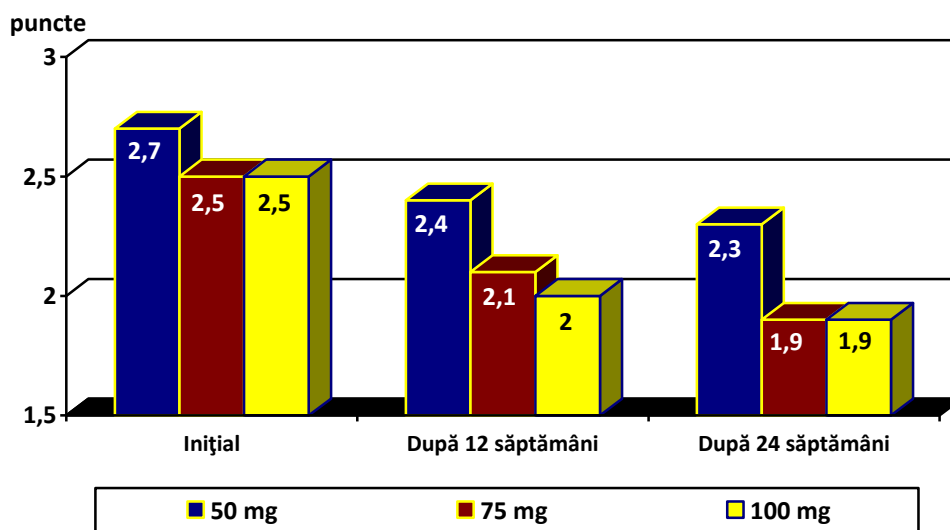


Figura 3.1.1.4. Analiza comparată a CF a ICC în dependență de doza de losartan administrată.

Date similare referitor la parametrii studiați au fost obținute și de Aronson D. [9], Cuyppers S. [42], Lukawski K. [106], Majumdar S.R. [110], Van Veldhuisen D.J. [139].

În tabelul 3.1.1.3 sunt prezentate datele inițiale ale parametrilor hemodinamici și modificările lor după 12 și 24 de săptămâni de tratament cu losartan la pacienții cu ICC de origine ischemică.

Tabelul 3.1.1.3 Dinamica parametrilor hemodinamici sub acțiunea tratamentului 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, $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$	$1377,1 \pm 503,7$	$1211,2 \pm 404,8$	$1201,3 \pm 377,8$
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.

Până la inițierea tratamentului, FCC a constituit $81,7 \pm 10,2$ băț./min, TAs (tensiunea arterială sistolică) – $145,6 \pm 15,8$ mm Hg, TAd (tensiunea arterială diastolică) – $88,1 \pm 7,2$ mm Hg, Tam (tensiunea arterială medie) – $107,3 \pm 9,3$ mm Hg (fig. 3.5), DD (derivata dublă – indicele indirect al necesității miocardului în oxigen) – $110 \pm 17,9$ un., RVT (rezistența vasculară periferică totală) – $1377,1 \pm 503,7$ $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ (tab 3.1.1.3, fig. 3.1.1.5).

După 12 săptămâni de tratament cu losartan, FCC practic nu a fost modificat și a constituit $81,2 \pm 9,8$ băț./min ($p > 0,1$), indicele TAs, de asemenea, a suferit modificări minore și statistic neveridice și a constituit $142,7 \pm 13,9$ mm Hg. Valoarea TAd, însă, a fost micșorată cu 5,4% (de la $88,1 \pm 7,2$ până la $83,3 \pm 6,9$ mm Hg; $p > 0,1$), TAm – cu 3,9 % (de la $107,3 \pm 9,3$ până la $103,1 \pm 6,3$ mm Hg; $p > 0,1$; fig. 3.6), RVT – cu 12% (până la $1211,2 \pm 404,8$ $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$; $p > 0,1$) și DD – cu 7,3% (până la $102 \pm 9,3$ un.; $p > 0,1$; tab 3.1.1.3).

La 24 de săptămâni de tratament a fost înregistrată o dinamică pozitivă și statistic neveridică a următorilor indici studiați: TAs a constituit $139,2 \pm 10,1$ mm Hg, adică cu 4,4 % mai puțin față de datele inițiale ($p > 0,1$), TAd – $80,5 \pm 6,5$ mm Hg (cu 8,6%, $p > 0,1$), TAm – $100,1 \pm 5,8$ mm Hg (cu 6,7%, $p > 0,1$; fig. 3.5), DD – $99,2 \pm 7,5$ un. (cu 9,8%, $p > 0,1$), RVT – $1201,3 \pm 377,8$ $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ (cu 12,8 %, $p > 0,1$; tab. 3.3). Frecvența contracțiilor cardiace a rămas în limitele normei și relativ stabilă ($80,2 \pm 9,9$ băț./min; fig. 3.1.1.5).

Date similare referitor la parametrii studiați au fost obținute și de SOLVD [139], Weber K.T. [126], Yusuf S. [194], Zhou L.M. [118], Ёльбинская Л.И. [110].

Trebuie menționat că diminuarea tensiunii arteriale sistolice și diastolice a fost mai evidentă la pacienții cu HTA asociată ICC. La pacienții respectivi a fost înregistrată diminuarea TAs cu 5,4 % ($p > 0,1$) și TAd cu 10,6 % ($p > 0,1$).

La bolnavii cu valori inițiale normale ale TA, valorile TAs și TAd au diminuat respectiv cu 3,1% și 3,2%, ambele valori fiind statistic neveridice.

Astfel, la bolnavii care au administrat losartan pe fundalul tratamentului standard cu nitrați, beta-adrenoblocante, glicozide cardiace și/sau diuretice nu au fost înregistrate modificări ale

FCC semnificative din punct de vedere statistic. Medicația cu losartan a determinat diminuarea concludentă a TAd și inconcludentă a TAs, modificări mai semnificative înregistrându-se la pacienții cu HTA asociată.

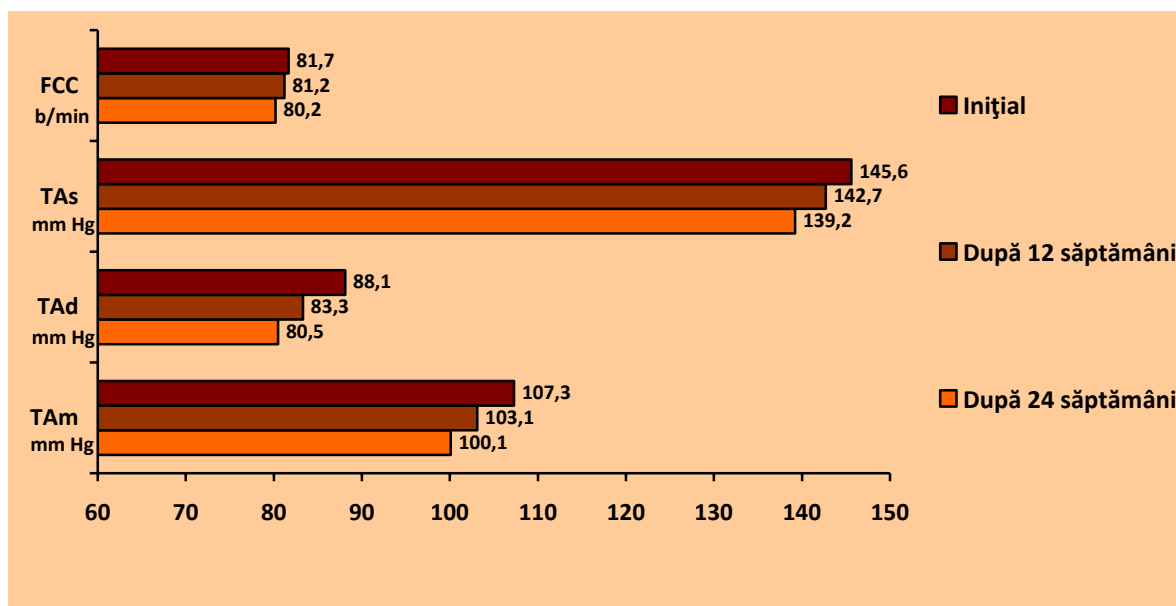


Figura 3.1.1.5 Modificările indicilor hemodinamici sub tratament complex cu losartan.

În cele ce urmează sunt prezentate rezultatele ce denotă acțiunea losartanului asupra indicilor TAs și al TAd la pacienții cu ICC în dependență de doza administrată:

- dinamica TAs în sublotul de bolnavi care au administrat losartan:
 - în doză de 50 mg/zi: inițial TAs a constituit $145,3 \pm 15,2$ mm Hg; după 12 săptămâni a fost micșorată până la $144,8 \pm 15,4$ mm Hg, iar după 24 – până la $143,5 \pm 14,6$ mm Hg – a diminuat cu 1,2%;
 - în doză de 75 mg/zi: inițial – $146,1 \pm 16,1$ mm Hg; după 12 săptămâni – $143,4 \pm 14,6$ mm Hg, iar după 24 – $141,5 \pm 14,1$ mm Hg – a diminuat cu 3,1%;
 - în doză de 100 mg/zi: inițial – $145,6 \pm 15,8$ mm Hg; după 12 săptămâni – $142,1 \pm 12,3$ mm Hg, iar după 24 – $138,7 \pm 10,4$ mm Hg – a diminuat cu 4,7%;
- dinamica TAd în același sublot de bolnavi care au administrat losartan:
 - în doză de 50 mg/zi: inițial TAd a constituit $88,2 \pm 8,1$ mm Hg; după 12 săptămâni s-a micșorat până la $86,4 \pm 7,8$ mm Hg, iar după 24 – $86,2 \pm 7,5$ mm Hg – a diminuat cu 3,4%;
 - în doză de 75 mg/zi: inițial – $88,7 \pm 8,2$ mm Hg; după 12 săptămâni – $84,1 \pm 7,1$ mm Hg, iar după 24 – $83,5 \pm 6,4$ mm Hg – a diminuat cu 5,9 %;
 - în doză de 100 mg/zi: inițial – $88,0 \pm 7,9$ mm Hg; după 12 săptămâni – $83,2 \pm 6,5$ mm Hg, iar după 24 – $80,1 \pm 5,8$ mm Hg – a diminuat cu 8,9 %.

Din datele prezentate în figurile 3.1.1.6 și 3.1.1.7 se observă că modificările TAs și Tad, sub influența tratamentului cu losartan în dependență de doza administrată, cel mai pronunțat a fost obținută la doza de 100 mg losartan.

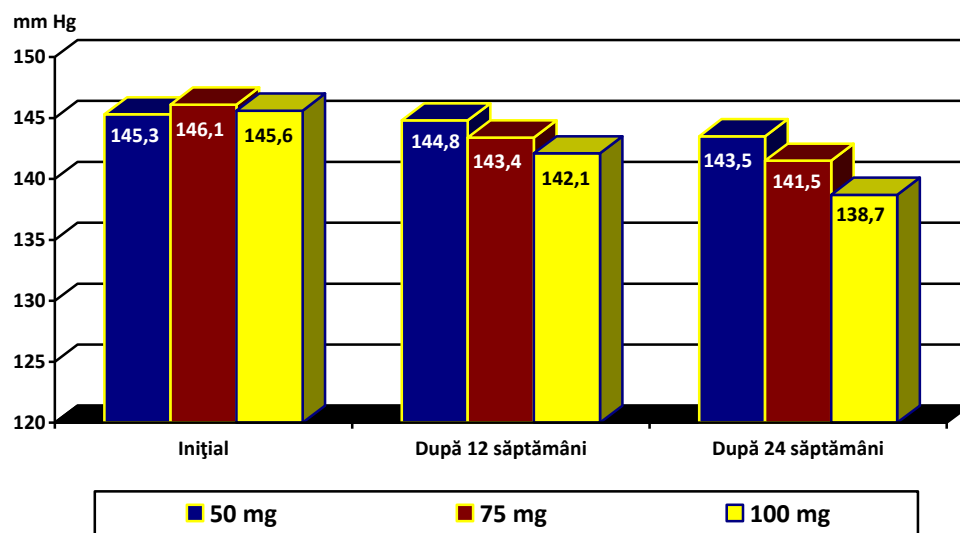


Figura 3.1.1.6. Modificările valorilor TAs în dependență de doza de losartan.

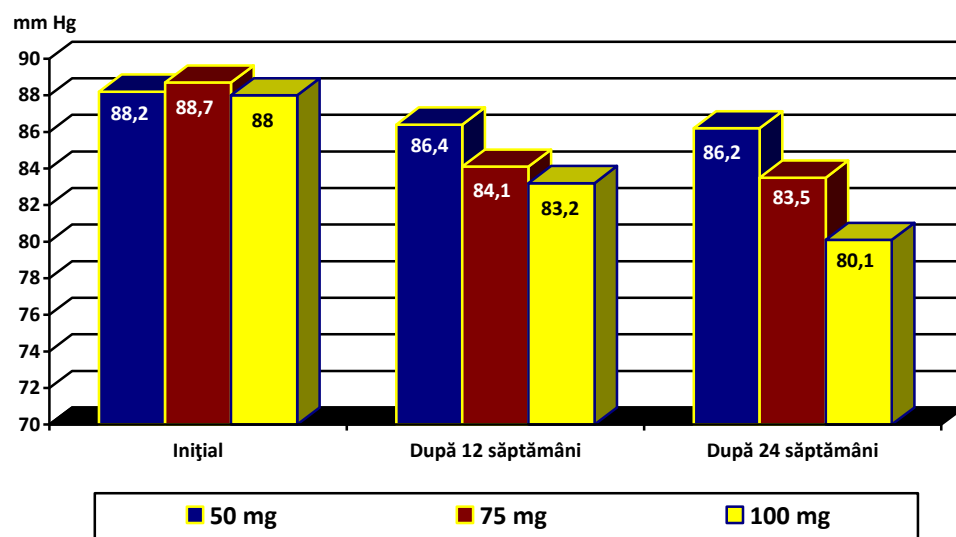


Figura 3.1.1.7. Modificările valorilor Tad în dependență de doza de losartan

În ICC parametrii hemodinamici alterați sunt în principal DC, FE a VS și, de asemenea, are loc o creștere importantă a volumelor și diametrelor telesistolice și telediastolice.

În tabelul 3.1.1.4 sunt prezentate valorile parametrilor morfofuncționali ai cordului la pacienții cu ICC la debutul studiului, după 12 și 24 de săptămâni de tratament cu losartan.

Până la inițierea tratamentului, la bolnavii din lotul respectiv DAS (diametrul atriului stâng) a constituit $4,48 \pm 0,11$ cm, DTS (diametrul telesistolic) VS (ventriculului stâng) – $5,42 \pm$

0,17 cm, DTD (diametrul telediastolic) VS – $6,70 \pm 0,25$ cm, VTS (volumul telesistolic) VS și VTD (volumul telediastolic) VS au constituit $135,1 \pm 17,5$ ml și respectiv $211,2 \pm 25,6$ ml.

Tabelul 3.1.1.4 Valorile parametrilor morfofuncționali ai cordului la pacienții cu ICC la tratament cu losartan.

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

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

Până la administrarea losartanului, DC (debitul cardiac) a avut valoarea de $63,4 \pm 2,4$ ml, iar MV (minut-volumul) – $6,08 \pm 0,98$ l/min. Frația de ejeție (FE) și ΔS (viteza de contracție a cardiomiocitelor) în acest lot au constituit $35,4 \pm 0,61\%$ și $18,3 \pm 0,7\%$, respectiv.

După 12 săptămâni de administrare a losartanului a fost înregistrată dinamica pozitivă a indicilor morfofuncționali ai cordului prin diminuarea veridică a DAS de la $4,48 \pm 0,11$ până la $4,37 \pm 0,09$ cm (cu 2,5%; $p < 0,05$) și DTS VS de la $5,42 \pm 0,17$ până la $5,23 \pm 0,11$ cm (cu 3,5 %) și neveridică a DTD VS de la $6,70 \pm 0,25$ până la $6,42 \pm 0,22$ cm (cu 4,2 %; $p > 0,1$).

Pe fundalul terapiei complexe cu losartan s-a micșorat VTS VS de la $135,1 \pm 37,5$ până la $134,4 \pm 39,4$ ml (cu 0,5 % $p > 0,1$) și VTD VS – de la $211,2 \pm 25,6$ până la $210,5 \pm 21,6$ ml (cu 0,3%; $p > 0,1$).

Frația de ejeție s-a majorat evident de la $35,4 \pm 0,61$ % până la $37,8 \pm 0,50\%$ (cu 2,4 %; $p < 0,01$), iar ΔS – de la $18,3 \pm 0,7\%$ până la $18,8 \pm 0,9\%$ (cu 0,6%; $p > 0,1$). A fost înregistrată majorarea DC de la $63,4 \pm 2,4$ ml până la $64,5 \pm 2,9$ ml (cu 1,7%; $p > 0,1$), precum și a MV – de la $6,08 \pm 0,98$ l/min până la $6,21 \pm 0,89$ l/min (cu 2,1 %; $p > 0,1$).

După 24 de săptămâni de tratament cu includerea losartanului au fost înregistrate schimbări mai evidente ale parametrilor morfofuncționali studiați ai cordului. Astfel, a avut loc diminuarea semnificativă a DAS de la $4,48 \pm 0,11$ până la $4,28 \pm 0,05$ cm (cu 4,5 %; $p < 0,01$), a DTS VS – de la $5,42 \pm 0,17$ până la $4,99 \pm 0,07$ cm (cu 7,9%; $p < 0,05$) și a DTD VS – de la $6,70 \pm 0,25$ până la $6,18 \pm 0,22$ cm (cu 7,8%; $p < 0,05$), iar FE a VS a fost majorată de la $35,4 \pm 0,61$ până la $39,4 \pm 0,32\%$ (cu 3,9%; $p < 0,001$). La finele tratamentului DC și MV la acești pacienți au fost majorați cu 10,9 % (de la $63,4 \pm 2,4$ ml până la $70,3 \pm 2,4$ ml; $p < 0,001$) și respectiv 2,8 % (de la $6,08 \pm 0,98$ l/min până la $6,25 \pm 0,41$ l/min; $p > 0,1$) (tab. 3.1.1.4).

În figura 3.1.1.8 este reprezentată grafic dinamica volumului telesistolic (VTS), telediastolic (VTD) și fracției de ejeție (FE) a ventriculului stâng sub influența tratamentului cu

losartan. Astfel, tratamentul prelungit cu losartan a influențat benefic indicii morfofuncționali ai cordului prin diminuarea DTS VS și DTD VS, cât și majorarea FE a VS. La bolnavii din studiu după 24 săptămâni de tratament cu losartan a fost înregistrată o diminuare nesemnificativă a VTS VS până la $126,8 \pm 15,2$ ml (cu 6,1%; $p > 0,1$) și VTD VS – până la $205,1 \pm 19,4$ ml (cu 2,9%; $p > 0,1$), modificări care nu au avut semnificație statistică

Date similare referitor la parametrii studiați au fost raportate de Connely K.A. [36], Nathisuwan S. [126], Shehab A. [127], Tepper D. [121], Pîăâ K.A. [111].

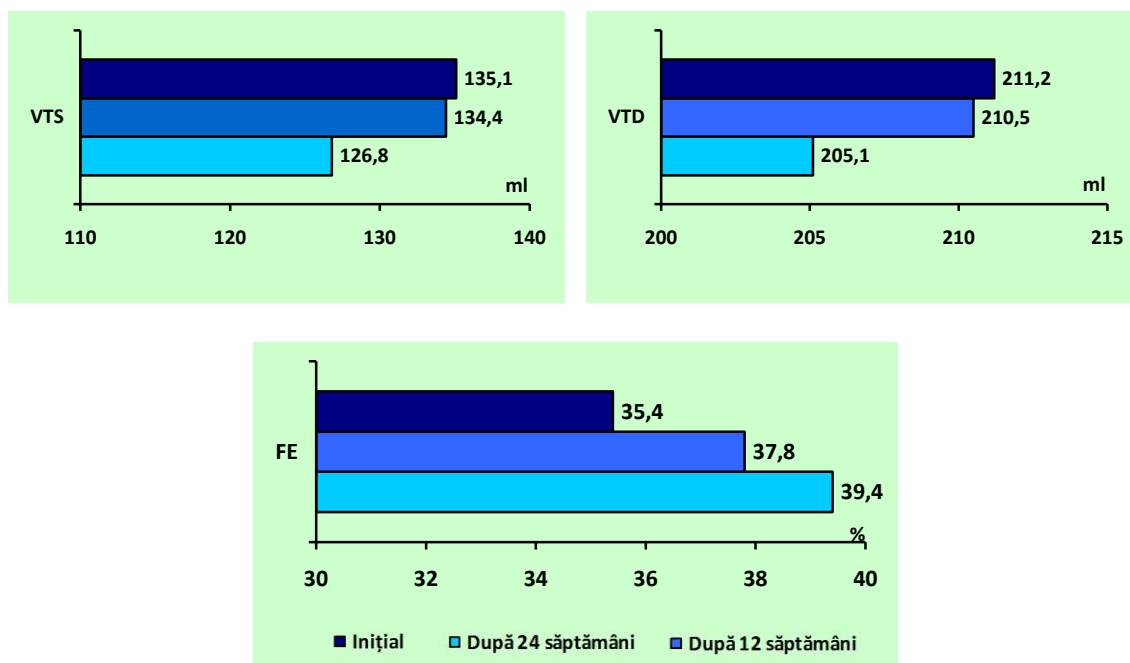


Figura 3.1.1.8 Dinamica volumului telesistolic (VTS), telediastolic (VTD) și fracției de ejeție (FE) a ventriculului stâng sub influența tratamentului cu losartan.

Analiza datelor referitoare la influența losartanului asupra indicilor morfofuncționali ai cordului la pacienții cu ICC în dependență de doza administrată a demonstrat:

- dinamica DTS VS în sublotul respectiv de bolnavi care au administrat losartan:
 - în doză de 50 mg/zi: inițial – $5,60 \pm 0,20$ cm; după 12 săptămâni – $5,52 \pm 0,18$ cm, după 24 săptămâni – $5,30 \pm 0,15$ cm – a diminuat cu 5,4 %;
 - în doză de 75 mg/zi: inițial – $5,63 \pm 0,23$ cm; după 12 săptămâni – $5,34 \pm 0,15$ cm, după 24 săptămâni – $5,08 \pm 0,17$ cm – a diminuat cu 9,8 %;
 - în doză de 100 mg/zi: inițial – $5,62 \pm 0,16$ cm; după 12 săptămâni – $5,20 \pm 0,09$ cm, după 24 săptămâni – $4,97 \pm 0,05$ cm – a diminuat cu 11,6 %;
- dinamica DTD VS în sublotul respectiv de bolnavi care administrau losartan:
 - în doză de 50 mg/zi: inițial – $6,85 \pm 0,26$ cm; după 12 săptămâni – $6,75 \pm 0,23$ cm, după 24 săptămâni – $6,70 \pm 0,20$ cm – a diminuat cu 2,2 %;

- în doză de 75 mg/zi: inițial – $6,83 \pm 0,25$ cm; după 12 săptămâni – $6,50 \pm 0,20$ cm, după 24 săptămâni – $6,25 \pm 0,21$ cm – a diminuat cu 8,5 %;
- în doză de 100 mg/zi: inițial – $6,84 \pm 0,26$ cm; după 12 săptămâni – $6,41 \pm 0,22$ cm, după 24 săptămâni – $6,16 \pm 0,20$ cm – a diminuat cu 9,9 %;
- dinamica FE VS În subplotul respectiv de bolnavi care administrau losartan:
 - în doză de 50 mg/zi: inițial – $35,6 \pm 0,64$ %; după 12 săptămâni – $35,9 \pm 0,61$ %, după 24 săptămâni – $37,1 \pm 0,54$ % – s-a majorat cu 1,5 %;
 - în doză de 75 mg/zi: inițial – $36,1 \pm 0,67$ %; după 12 săptămâni – $37,2 \pm 0,54$ %, după 24 săptămâni – $38,6 \pm 0,44$ % – s-a majorat cu 2,5 %;
 - în doză de 100 mg/zi: inițial – $35,3 \pm 0,61$ %; după 12 săptămâni – $37,9 \pm 0,48$ %, după 24 săptămâni – $39,6 \pm 0,30$ % – s-a majorat cu 4,3 %.

În tabelul 3.1.1.5 sunt reflectate în dinamică datele despre evoluția procesului de remodelare a miocardului la pacienții cu ICC de origine ischemică care au administrat losartan la tratamentul standard.

Tabelul 3.1.1.5 Dinamica indicilor procesului de remodelare a miocardului la tratamentul cu losartan ($M \pm m$).

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

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 manifestă efect favorabil asupra indicilor procesului de remodelare a miocardului. La finele tratamentului a fost înregistrată o dinamică pozitivă și veridică statistic a următorilor indici: diminuarea indicelui de modelare a miocardului ventriculului stâng (IMMVS) cu 10,4 % (de la $131,4 \pm 7,1$ g/m^2 până la $117,7 \pm 5,2$ g/m^2 ; $p < 0,01$), grosimea relativă a peretelui miocardului (GRP) cu 4,2 % (de la $48,2 \pm 1,4$ % până la $44,0 \pm 1,1$ %; $p < 0,01$), RVT cu 13,9 % (de la $2201,9 \pm 73,5$ $dyn \times s \times cm^{-5}$ până la $1894,0 \pm 47,2$ $dyn \times s \times cm^{-5}$; $p < 0,001$) și VTD SC cu 6,6 % (de la $49,9 \pm 1,9$ ml/m^2 până la $46,6 \pm 0,8$ ml/m^2 ; $p < 0,05$) (tab. 3.1.1.5).

Date similare referitor la parametrii studiați au fost obținute și de Ararat E. [8], Erol A. [59], Mortara A. [120], CONSENSUS Trial Study Group [128], Ситникîа М.Т. [114].

Studiul perioadei de ejeție (PE) a ventriculului stâng a decelat diminuarea acesteia și media inițială pe lot a fost de $0,216 \pm 0,02$ s, ceea ce vorbește despre hipokinezia miocardului

VS. În figura 3.1.1.9 este prezentată evoluția acestui indice sub nfluința tratamentului cu losartan în dependență de doza preparatului.

După 12 săptămâni de tratament durata PE a crescut de la $0,216 \pm 0,02$ s până la $0,231 \pm 0,02$ s (cu 6,9 %; $p < 0,001$) la pacienții care au administrat losartan în doză de 50 mg/zi, de la $0,215 \pm 0,02$ s până la $0,238 \pm 0,02$ s (cu 10,7%; $p < 0,001$) – în doză de 75 mg/zi și de la $0,216 \pm 0,02$ s până la $0,258 \pm 0,02$ s (cu 19,4%; $p < 0,001$) – în doză de 100 mg/zi. Deja în acest punct de control a fost înregistrată o eficiență mai mare a dozei maxime de losartan asupra dozelor minime (cu 12,5 %) și medii (cu 8,7 %).

După 24 de săptămâni, valorile finale ale duratei PE au fost: $0,245 \pm 0,02$ s (majorare cu 13,4 % față de valoarea inițială; $p < 0,001$) la pacienții care au administrat losartan în doză de 50 mg/zi, $0,252 \pm 0,02$ s (cu 17,2 %; $p < 0,001$) – în doză de 75 mg/zi și $0,265 \pm 0,02$ s (cu 22,7 %; $p < 0,001$) – în doză de 100 mg/zi (fig. 3.1.3.2).

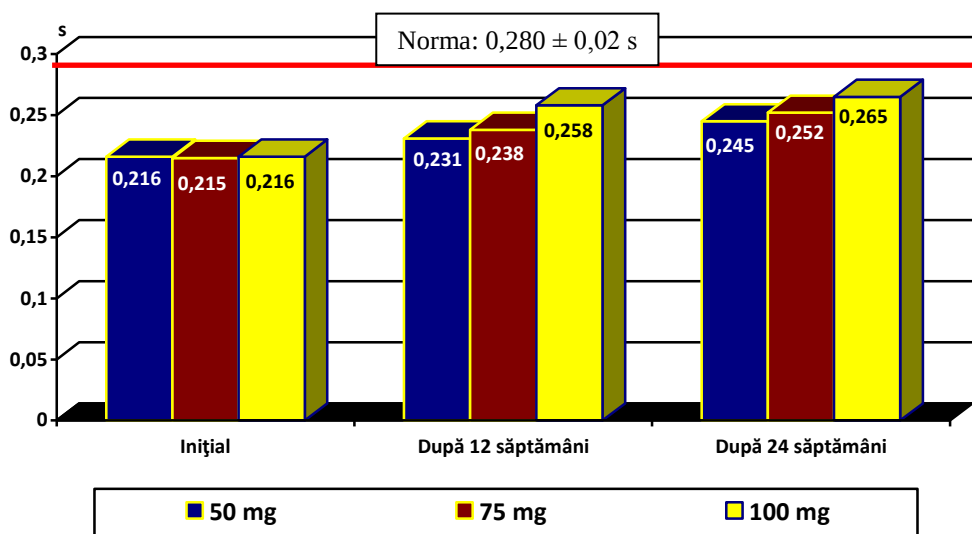


Figura 3.1.1.9. Modificările duratei PE în dependență de doza de losartan.

Astfel, facem concluzia că efectul cel mai pronunțat asupra duratei PE a VS l-a avut doza 100 mg/zi de losartan, ce denotă despre restabilirea contractilității miocardului.

3.1.2 Impactul tratamentului complex cu antagonistul receptorilor angiotensinei II - losartan asupra toleranței la efort fizic și calității vieții

Toleranța la efortul fizic a fost stabilită conform rezultatelor probei de efort la bicicleta ergometrică – cicloergometria (CEM) și a testului de mers timp de 6 minute. În tabelul 3.1.2.1 sunt prezentate rezultatele testului CEM la pacienții cu ICC de origine ischemică care au administrat losartan în tratamentul complex. Până la inițierea tratamentului, lucrul total (LT) a constituit în medie $95,7 \pm 34,7$ W, iar durata toleranței (DT) – $195,2 \pm 79,3$ s. La aplicarea sarcinii maxime în CEM TAs a fost de $181 \pm 13,8$ mm Hg, TAd – $109,5 \pm 7,2$ mm Hg și FCC

– $113,3 \pm 12,5$ băt./min. Tratamentul complex cu losartan a determinat majorarea LT de la $95,7 \pm 34,7$ W până la $120,9 \pm 50,7$ W (cu 26,3 %) și $152,2 \pm 71,0$ W (cu 59,0 %) după 12 și respectiv 24 de săptămâni.

Durata toleranței sarcinii a fost majorată de la $195,2 \pm 79,3$ s până la $227,1 \pm 82,8$ s (cu 16,3 %) și până la $266,1 \pm 90,1$ s (cu 36,3%) după 12 și 24 de săptămâni (tab. 3.1.2.1).

Dinamică pozitivă a fost obținută și la înregistrarea TAs, TAd și FCC max. Astfel, după 12 săptămâni de tratament cu losartan și terapia standard TAs max a fost micșorată 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).

Date similare referitor la parametrii studiați au fost obținute și de Bramlage P. [26], Eklind-Cervenka M. [56], Li Z. [104], Simpson D. [160], Wagner E.H. [114].

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 tabelul 3.1.2.2. sunt prezentate cauzele stopării CEM pe fundalul tratamentului cu losartan. Astfel, printre cauzele stopării CEM la inițierea studiului au fost: dispneea – la 18 pacienți, depresia segmentului ST – la 12 pacienți și oboseala – la 5 pacienți. După 12 săptămâni de administrare a preparatului losartan în cadrul tratamentului complex al ICC, pe fundalul majorării volumului de lucru efectuat și a duratei efortului fizic, a fost 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 mari a prevalat depresia segmentului ST drept cauză de bază în stoparea probei cicloergometrice.

Tabelul 3.1.4.2. Cauzele stopării testului de efort (CEM)

Cauza stopării	Numărul de pacienți		
	Inițial	După 12 săptămâni	După 24 săptămâni
Dispneea	18 (52 %)	16 (46 %)	15 (51 %)
Depresia segmentului ST	12 (34 %)	15 (43 %)	18 (43 %)
Oboseala	5 (14 %)	4 (11 %)	2 (6 %)
Total	35 (100 %)		

Rezultatele relatate demonstrează că pe fundalul tratamentului complex cu losartani a fost majorată veridic toleranța pacienților la efort fizic prin testul de CEM.

În cadrul studiului, pentru determinarea toleranței la efort fizic, pacienții au efectuat testul de mers timp de 6 minute pentru a stabili toleranța maximă la efectuarea efortului fizic moderat. Aceasta a fost calculată în dependență de dozele de losartan administrate (tabelul 3.1.3.3.).

Până la inițierea tratamentului cu losartan doza 50 mg/zi distanța parcursă de pacienți era a constituit $273,8 \pm 20,5$ m, iar după 12 și 24 săptămâni a fost majorată 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 a fost majorată 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 au fost obținute și la pacienții care au administrat doza de 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%; $p < 0,001$).

Tabelul 3.1.3.3. Dinamica toleranței la efort fizic în dependență de doza de losartan ($M \pm m$)

Doza, mg	Distanța parcursă, m		
	Inițial	La 12 săptămâni	La 24 săptămâni
50	$273,8 \pm 20,5$	$319,7 \pm 25,3$	$327,5 \pm 24,2^{**}$
75	$281,5 \pm 21,4$	$344,8 \pm 22,7^{**}$	$357,3 \pm 28,5^{***}$
100	$280,1 \pm 22,2$	$364,7 \pm 26,9^{**}$	$377,5 \pm 28,2^{***}$

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

Date similare referitor la parametrii studiați au fost obținute și de Al Khalaf M.M. [4], Cleland J.G. [34], Pitt B. [140], Pinto R. [144], Zong W.N. [129].

Astfel, rezultatele obținute au demonstrat că pe fundalul administrării losartanului și tratamentului standard la bolnavii cu ICC de origine ischemică pe durata a 24 de săptămâni au avut loc modificări benefice în starea generală a pacienților cu majorarea toleranței la efortul

fizic, care a fost cea mai exprimată și statistic veridică la administrarea preparatului în doze de 75 sau 100 de mg/zi, în timp ce doza de 50 de mg/zi a favorizat o tendință de majorare a distanței parcurse timp de 6 minute.

Dinamica indicilor calității vieții sunt ilustrate în fig. 3.1.2.1. Farmacoterapia complexă cu losartan a pacienților cu ICC de origine ischemică, prin dinamica pozitivă a tabloului clinic, parametrilor hemodinamicii 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, a fost constatată 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 a fost diminuată severitatea durerii (BP), 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 despre 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 o evoluție benefică a activității sociale (SF), stării emoționale (RF) și psihice (MA).

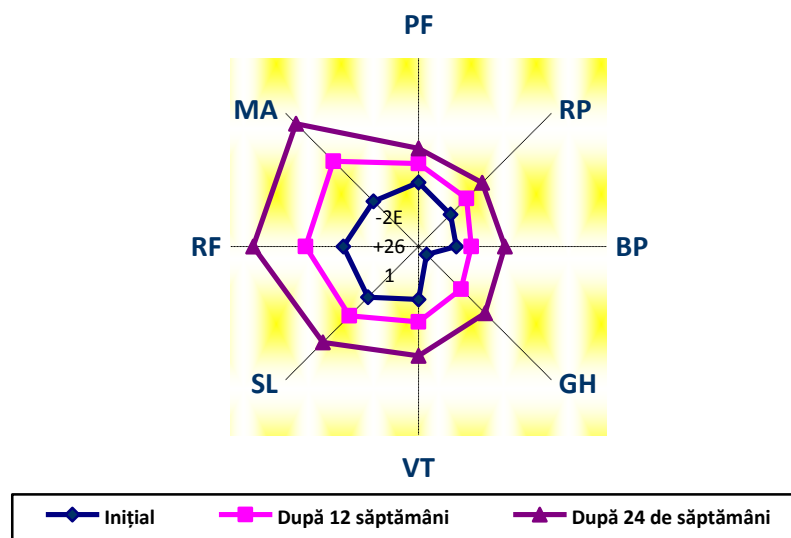


Figura 3.1.2.1. Dinamica indicilor calității vieții la tratamentul cu losartan.

În baza rezultatelor relatate putem concluziona, că includerea losartanului în terapia complexă a ICC de origine ischemică contribuie la diminuarea semnificativă și/sau abolirea simptomelor clinice, la ameliorarea parametrilor hemodinamici și morfofuncționali ai cordului cu restabilirea contractilității și remodelarea miocardului, ceea ce a contribuit la creșterea toleranței la efort fizic și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu ICC de origine ischemică.

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 ale medicamentelor, s-a inițiat monitorizarea inofensivității farmacoterapiei cu antagonistul receptorilor angiotensinici. Cu acest scop a fost studiată modificarea concentrației creatininei, ureei și potasiului în ser și clearance-ul creatininei la pacienții cu ICC de origine ischemică la tratamentul complex cu losartan (tab. 3.1.3.1). Datele prezentate demonstrează că tratamentul aplicat a influențat concentrația serică a creatininei, ureei și potasiului prin majorarea acestor indici, diferențele fiind statistic veridice, însă valorile lor nu au depășit limitele normei. Inițial, creatinina serică a constituit $79,2 \pm 2,5 \mu\text{mol/l}$. După 12 săptămâni de tratament cu losartan valoarea indicelui a fost majorată 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 $95,2 \pm 4,2 \mu\text{mol/l}$ (s-a majorat cu 20,2 % comparativ cu datele inițiale; $p < 0,01$; fig. 3.1.3.1).

Tabelul 3.1.3.1. Dinamica concentrației creatininei, ureei, potasiului în ser și clearanceul creatininei la tratamentul complex cu losartan ($M \pm m$)

Indicele	Inițial	După 12 săptămâni	După 24 săptămâni
Creatinina ($\mu\text{mol/l}$)	$79,2 \pm 2,5$	$96,1 \pm 4,5$	$95,2 \pm 4,2$
Ureea (mmol/l)	$4,7 \pm 0,4$	$5,4 \pm 0,5$	$5,3 \pm 0,5$
Potasiul (mmol/l)	$4,2 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,5$	$4,6 \pm 0,5$
Clearance-ul creatininei (ml/min.)	$89,5 \pm 5,6$	$98,4 \pm 6,5$	$98,2 \pm 6,7$

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

Concentrația ureei în ser a constituit inițial $4,7 \pm 0,4 \text{ mmol/l}$. După 12 săptămâni aceasta a fost majorată 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 %; $p > 0,1$; fig. 3.1.3.1).

Concentrația potasiului în ser a constituit inițial $4,2 \pm 0,4 \text{ mmol/l}$. Tratamentul cu lorastan curs de 12 săptămâni a determinat majorarea nesemnificativă a kaliului seric 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 %; $p > 0,1$) (tab. și fig. 3.1.3.1).

Clearance-ul creatininei (CC) de la valoarea medie inițială $89,5 \pm 5,6 \text{ ml/min}$ a fost 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. și fig. 3.1.3.1). În pofida tendinței de

majorare a CC valorile acestuia nu au depășit limitele normei, iar administrarea losartanului nu a necesitat corecție sau anulare.

Toleranța la preparatul medicamentos 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.

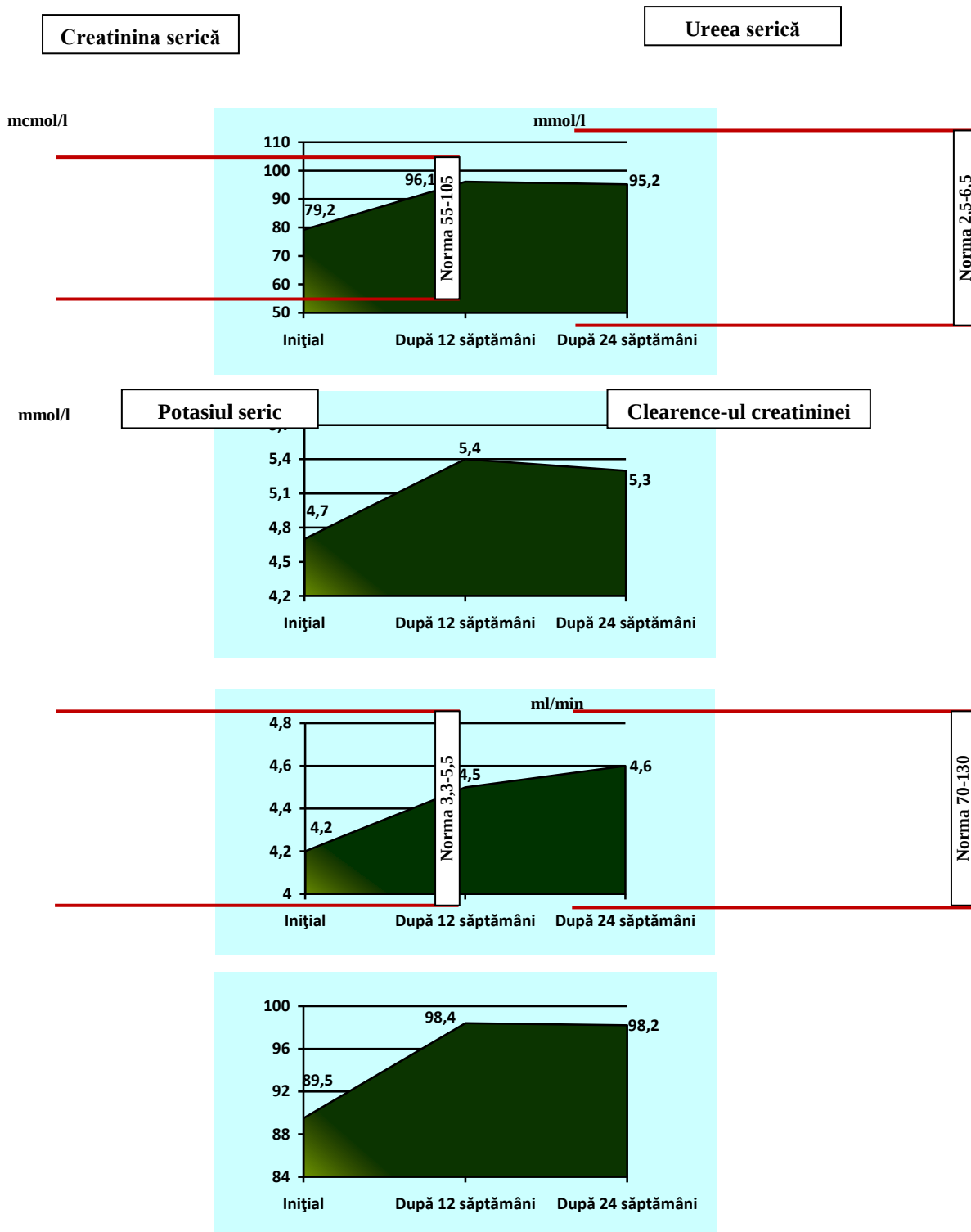


Figura 3.1.3.1. Dinamica concentrației creatininei, ureei, potasiului în ser și clearence-ul creatininei la tratamentul complex cu losartan.

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

În pofida succeselor obținute în studierea patogenezei și tratamentului ICC, această patologie rămâne una dintre cauzele de bază de invaliditate și deces a bolnavilor și reprezintă cea mai frecventă complicație a patologiilor cardiovasculare, printre care cardiopatia ischemică prevalează. La majoritatea bolnavilor dezvoltarea și progresarea insuficienței cardiace cronice sunt, în mare parte, determinate de calitatea și momentul inițierii tratamentului farmacoterapeutic individualizat al fiecărui pacient.

La 32 de bolnavi cu ICC de origine ischemică a fost studiată influența lisinoprilului asupra manifestărilor clinice ale patologiei, indicilor hemodinamici, parametrilor morfofuncționali ai cordului, toleranței la efortul fizic și calității vieții, precum și inofensivitatea preparatului. Din numărul total de bolnavi examinați 16 (50,0 %) au fost diagnosticați cu ICC CF II, 11 (34,4 %) – cu ICC CF III și 5 (15,6 %) pacienți cu ICC CF IV.

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 a fost determinată 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 a fost constatat: la 26 (81,3%) - edeme periferice; la 10 (31,3%) – hepatomegalie, la 4 (12,5%) – semne auscultative de stază în pulmoni (tab. 3.2.1.1). În baza datelor subiective și obiective la 16 pacienți (50 %) a fost 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 (tab.3.2.1.2).

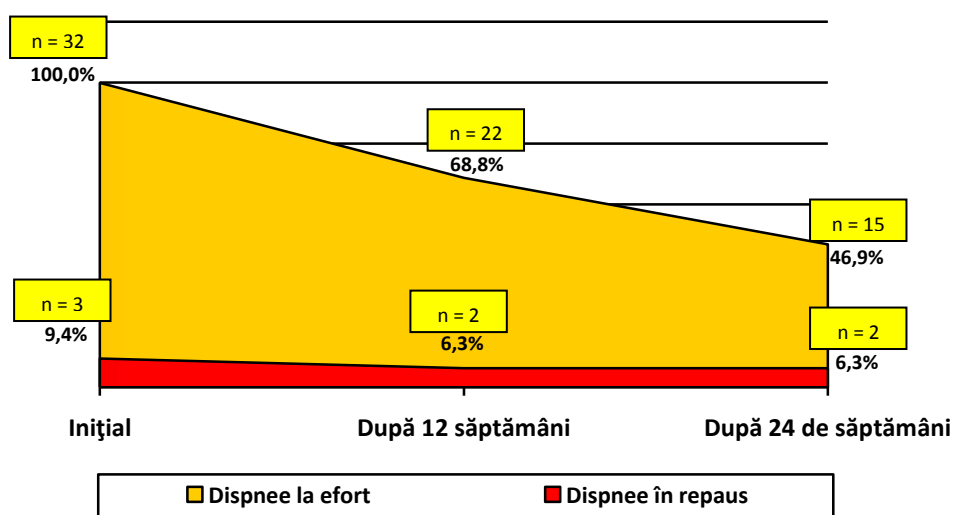


Figura 3.2.1.1. Dinamica dispneei la efort și în repaus la tratament complex cu lisinopril.

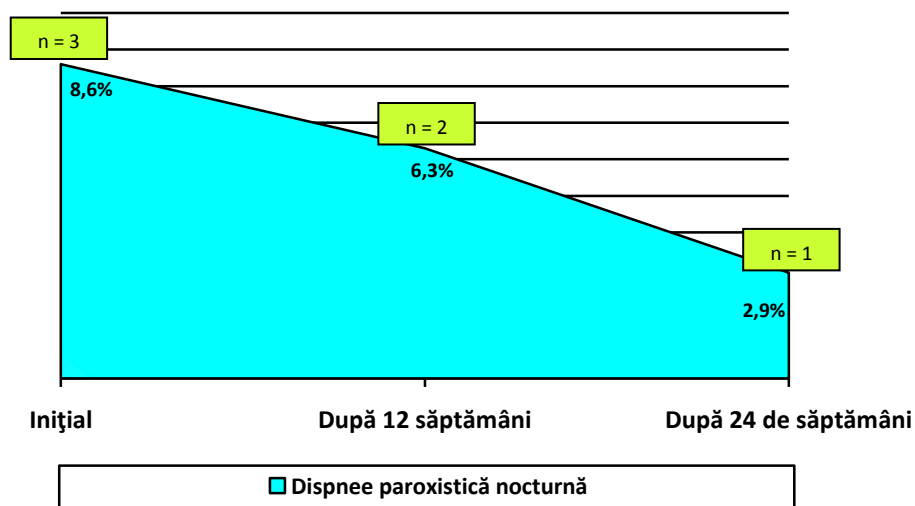


Figura 3.2.1.2. Dinamica dispneei paroxistice nocturne la tratament complex cu lisinopril.

Tratamentul complex cu lisinopril a influențat benefic dinamica tabloului clinic al ICC atât după 12, cât și după 24 de săptămâni, care a fost manifestat prin ameliorarea simptomelor subiective și obiective. Astfel, includerea lisinoprilului în tratamentul complex a contribuit la o diminuare semnificativă a pacienților cu dispnee la efort fizic și în repaus după 12 și 24 de săptămâni (fig.3.2.1.1), precum și a dispneei paroxistice nocturne (fig.3.2.1.2).

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)
Dispneea la efort fizic (numărul de bolnavi - absolut și relativ %)	32 (100)	22 (68,8)	15 (46,9)
Dispneea 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)

Datele obținute în studiu arată că dispneea paroxistică nocturnă a fost micșorată cu 2,3 % după 12 săptămâni și cu 5,7 % după 24 de săptămâni de tratament sau a dispărut ca simptom clinic la 2 pacienți din lotul dat (fig. 3.2.1.2).

Rezultatele studiului (tab. 3.2.1.1.) arată că sub influența tratamentului cu lisinopril a fost obținută regresia semnelor clinice de bază ale ICC la pacienții incluși în studiu. Tratamentul complex al ICC cu includerea lisinoprilului a influențat pozitiv dinamica slăbiciunii generale, care a fost micșorată de 1,2 și de 1,5 ori după 12 și respectiv 24 de săptămâni de tratament.

Administrarea suplimentară a lisinoprilului la pacienții cu ICC, de asemenea, a determinat resorbția edemelor periferice la 8 (25,0 %) pacienți după 12 săptămâni și încă la 2 (6,25 %) bolnavi după 24 de săptămâni de tratament – în total la 10 pacienți (31,3 %) acest simptom a regresat complet.

Datele prezentate în tabelul 3.2.1.2. consemnează dinamica CF a ICC la pacienții studiați sub influența tratamentului complex suplimentat cu lisinopril. La debutul tratamentului complex cu lisinopril CF I nu a fost diagnosticată la nici un pacient din lotul studiat, majoritatea fiind diagnosticați cu ICC CF II – 16 pacienți (50,0 %), CF III și CF IV s-a diagnosticat la 11 (34,4 %) și 5 (15,6 %) pacienți, respectiv.

Tabelul 3.2.1.2. Dinamica CF a ICC sub influența tratamentului cu lisinopril

Gradul CF a ICC		Inițial	După 12 săptămâni	După 24 săptămâni
I	abs. (n)	0	0	1
	rel. (%)	0	0	3,1
II	abs. (n)	16	20	21
	rel. (%)	50,0	62,5	65,6
III	abs. (n)	11	7	7
	rel. (%)	34,4	21,9	21,9
IV	abs. (n)	5	5	3
	rel. (%)	15,6	15,6	9,4
CF medie (M±m)		2,65 ± 0,69	2,42 ± 0,41 (-8,7%)	2,00 ± 0,25 (-24,5 %)

După tratamentul complex cu lisinopril timp de 12 săptămâni a fost înregistrată ameliorarea stării generale a pacienților examinați, însă nici unul nu a fost diagnosticat cu CF I, pe când numărul de pacienți cu CF II a ICC a fost majorat 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 a suferit modificări. Valoarea cumulativă a CF a ICC după 12 săptămâni de tratament a diminuat de la 2,65 ± 0,69 până la 2,42 ± 0,41, sau cu 8,7 % ($p > 0,1$).

După 24 de săptămâni de tratament, la 1 (3,2%) pacient a fost diagnosticat ICC CF I, CF II – la 21 (65,6 %) de bolnavi, iar CF III și CF IV – la 7 (21,9 %) și respectiv 3 (9,4 %) bolnavi, (tab.3.2.1.2). Micșorarea numărului de pacienți cu ICC CF III și CF IV a avut loc din contul trecerii a 9 (28,1 %) pacienți în CF de grad de severitate inferior, fapt care are importanță clinică majoră. Includerea în componența tratamentului standard a lisinoprilului a influențat benefic dinamica CF a ICC, care, după 24 de săptămâni de tratament, a fost micșorată de la $2,65 \pm 0,69$ până la $2,00 \pm 0,25$ (cu 24,5 %).

Date similare referitor la parametrii studiați au fost obținute și de Atherton J.J. [10], Bonner G. [23], Dayer M. [44], De Mello W.C. [45], Gunther S. [74].

Un parametru important în aprecierea gradului de severitate a ICC și controlul tratamentului efectuat este nivelul peptidei natriuretice cerebrale (BNP). În lotul respectiv de pacienți lisinoprilul a demonstrat o acțiune semnificativă asupra concentrației BNP cu diminuarea concentrației acestuia în ser și a influenței lui directe asupra ameliorării gradului de severitate a ICC. Astfel, după 12 săptămâni de tratament cu lisinopril, concentrația BNP a fost micșorată cu $24,1 \pm 3,2$ %, iar după 24 de săptămâni – cu $10,8 \pm 1,7$ % ($p < 0,05$).

După 24 de săptămâni de tratament cu lisinopril la pacienții cu semne de afectare a proceselor de respirație tisulară a fost obținută majorarea evidentă a constantei de consum a oxigenului la nivelul țesuturilor periferice de la $0,033 \pm 0,003$ până la $0,039 \pm 0,002$ s ($p < 0,001$), diminuarea veridică a timpului de epuizare a rezervelor de oxigen de la $157,1 \pm 11,3$ până la $135,4 \pm 10,0$ s ($p < 0,001$) și timpului de înjumătățire a rezervelor de oxigen de la $39,4 \pm 1,3$ până la $33,8 \pm 1,4$ s ($p < 0,001$). Rezultatele obținute relevă despre ameliorarea proceselor de utilizare a oxigenului de către țesuturile periferice.

Date similare referitor la parametrii studiați au fost obținute și de Goldsmith S.R. [70], Kageyama S. [89], Meno H. [117], Montgomery T.D. [119], Okin P.M. [133].

Trebuie menționat faptul că terapia administrată cu includerea lisinoprilului a influențat veridic CF a CPI la bolnavii studiați. Inițial, în lotul dat au fost diagnosticați 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 pe lot a fost micșorată de la $1,82 \pm 0,53$ până la $1,74 \pm 0,34$ și respectiv $1,65 \pm 0,42$ puncte (fig.3.2.1.3).

Tratamentul prelungit și neîntrerupt cu IECA lisinopril pe fundalul tratamentului standard cu nitrați, beta-adrenoblocante, glicozide cardiace și/sau diuretice a pacienților cu ICC a determinat ameliorarea simptomatologiei clinice. A fost obținută diminuarea dispneei, slăbiciunii generale, edemelor periferice și hepatomegaliei cu reducerea ulterioară a CF a ICC cu 5,9 % și 14,7 % după 12 și respectiv 24 de săptămâni.

La inițierea tratamentului numărul de accese anginoase a constituit $5,9 \pm 0,3$ într-o săptămână. După 24 de săptămâni de administrare a tratamentului standard și lisinoprilului, acest indice a diminuat cu 33,9 % și a constituit $3,9 \pm 0,1$ ($p < 0,05$) accese anginoase pe săptămână.

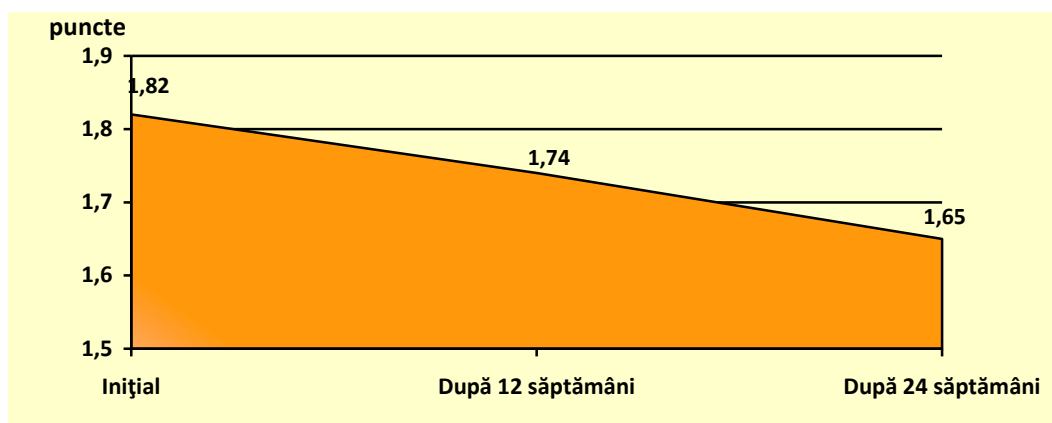


Figura 3.2.1.3. Dinamica CF a CPI sub influența tratamentului cu lisinopril.

În studiul nostru a fost examinată influența lisinoprilului asupra manifestărilor clinice ale ICC în dependență de doza administrată. Pacienții care au administrat diferite doze de medicament au fost împărțiți în modul următor:

- 5 mg/zi – 4 (12,5 %) pacienți din care: 2 (6,3 %) cu ICC CF II, 1 (3,1 %) cu ICC CF III și 1 (3,1 %) cu ICC CF IV; CF medie în acest sublot a fost $2,65 \pm 0,62$ puncte;
- 10 mg/zi – 5 (15,6%) pacienți din care: 2 (6,2%) cu ICC CF II, 2 (6,2%) cu ICC CF III și 1 (3,2 %) cu ICC CF IV; CF medie în acest sublot a fost $2,68 \pm 0,71$ puncte;
- 20 mg/zi – 23 (71,8%) pacienți din care: 12 (37,5%) cu ICC CF II, 7 (21,9%) cu ICC CF III și 4 (12,5 %) cu ICC CF IV; CF medie în acest sublot a fost $2,63 \pm 0,68$ puncte;

După 12 săptămâni de tratament, în sublotul de pacienți care au administrat lisinopril câte 5 mg/zi au fost înregistrate următoarele schimbări în dinamica CF a ICC: 2 pacienți (6,3%) au fost diagnosticați cu ICC CF II și 2 (6,3%) cu ICC CF IV. Media CF în acest sublot a fost micșorată de la $2,65 \pm 0,62$ până la $2,55 \pm 0,57$ puncte (cu 3,4 %; $p > 0,1$).

În sublotul de pacienți care au administrat câte 10 mg/zi de lisinopril nu au fost produse modificări semnificative, toți pacienții au păstrat diagnosticul anterior. Clasa funcțională a ICC în acest sublot a fost micșorată de la $2,68 \pm 0,71$ până la $2,50 \pm 0,51$ puncte (cu 6,7%; $p > 0,1$).

Doza lisinoprilului de 20 de mg/zi a influențat mai evident asupra manifestărilor clinice ale ICC. Astfel, numărul de bolnavi cu ICC CF II a crescut de la 12 (37,5 %) până la 14 (43,8%), cu ICC CF III au rămas 7 (21,9%) pacienți, iar numărul de bolnavi de ICC CF IV s-a diminuat de 2 ori – de la 4 (12,5 %) la 2 (6,3 %) pacienți. Modificările pozitive ale tratamentului cu lisinopril au influențat benefic dinamica mediei CF ICC, care a scăzut 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 sublotul care a administrat câte 5 mg/zi de lisinopril au fost obținute următoarele rezultate: 3 (9,4%) pacienți cu ICC CF II și 1 (3,1 %) cu ICC CF I. În acest sublot nu au fost diagnosticați pacienți cu ICC CF IV la finele perioadei de tratament.

În sublotul în care pacienții au administrat lisinopril în doză de 10 mg/zi, la finele tratamentului au fost înregistrate următoarele modificări: 2 (6,2%) pacienți cu ICC CF II și 3 (9,4%) cu ICC CF III; pacientul cu ICC CF IV a trecut în grupul bolnavilor cu CF III.

Administrarea dozei de 20 mg/zi de lisinopril a produs cele mai semnificative modificări la finele perioadei de tratament. Astfel, după 24 de săptămâni au fost diagnosticați 15 (46,9 %) pacienți cu ICC CF II, 7 (21,9 %) pacienți cu ICC CF III și 1 (3,1 %) bolnav cu CF IV.

La finele tratamentului au fost obținute următoarele date referitoare la media CF a ICC în dependență de doza administrată:

- 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 %; $p < 0,001$).

Astfel, putem concluziona că cea mai evidentă diminuare a CF a ICC a avut loc în sublotul care a administrat lisinopril în doză de 20 mg/zi. În sublotul de bolnavi care a administrat 5 mg/zi de lisinopril CF a ICC a diminuat cel mai puțin semnificativ.

În figura 3.2.1.4. este prezentată analiza comparată a datelor obținute referitoare la CF a ICC în rezultatul administrării lisinoprilului în diferite doze.

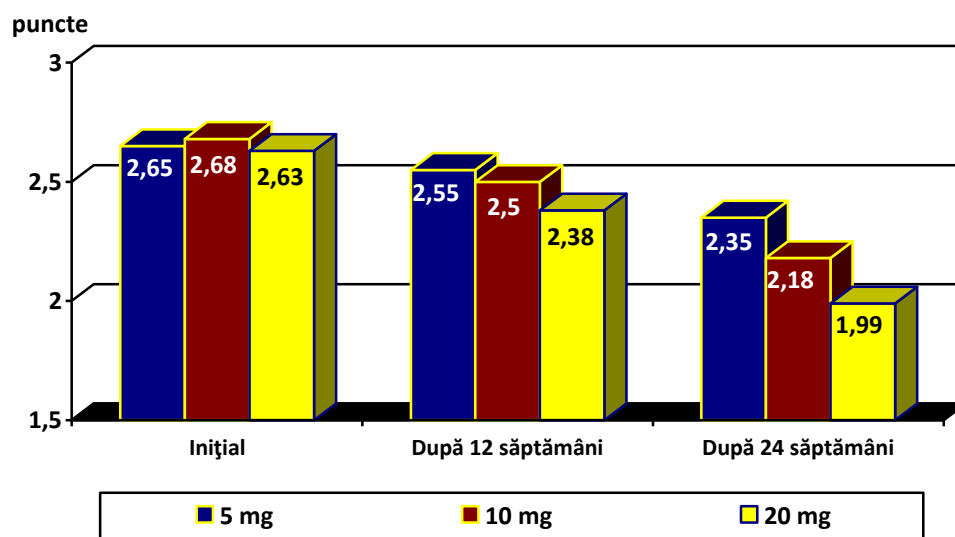


Figura 3.2.1.4. Analiza comparată a CF a ICC în dependență de doza de lisinopril.

Date similare referitor la parametrii studiați au fost obținute și de Aronson D. [9], Cuyppers S. [42], Lukawski K. [106], Majumdar S.R. [110], Van Veldhuisen D.J. [129].

În tabelul 3.2.1.3 și figura 3.2.1.5 sunt prezentate valorile inițiale ale hemodinamicii la pacienții cu ICC și modificările acestora după 12 și 24 de săptămâni de tratament cu lisinopril.

Examinarea inițială a parametrilor hemodinamici la pacienții cu ICC de origine ischemică a demonstrat că a constituit $80,7 \pm 17,2$ băt./min , TAs – $145,9 \pm 15,9$ mm Hg, TAd – $89,3 \pm 7,4$ mm Hg, TAm – $108,2 \pm 8,7$ mm Hg, DD (indicele indirect al necesității miocardului în oxigen) – $108,7 \pm 12,9$ un., RVT – $1357,9 \pm 448,9$ dyn x s x cm⁻⁵ (tab. 3.2.1.3, fig.3.2.1.5).

Tabelul 3.2.1.3 Dinamica indicilor hemodinamici sub efectele tratamentului cu lisinopril
(M ± 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 băt/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.

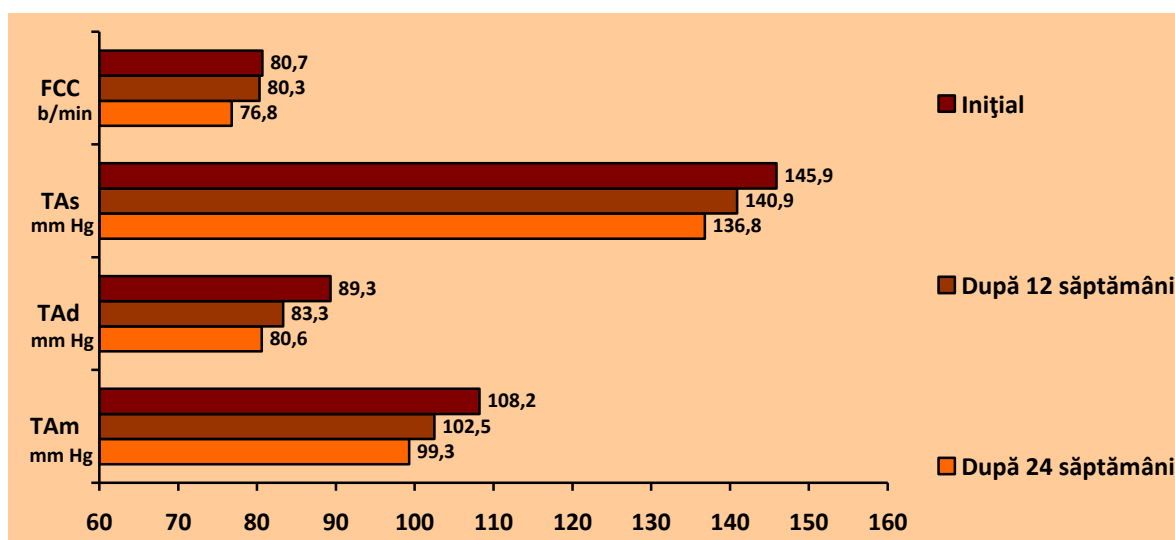


Figura 3.2.1.5 Modificările indicilor hemodinamici sub influența tratamentului cu lisinopril.

După 12 săptămâni de tratament cu lisinopril, FCC practic nu s-a modificat și a constituit $80,3 \pm 13,5$ băt./min ($p > 0,1$), valorile TAs și TAd, de asemenea, au suferit modificări minore și statistic neveridice și au constituit $140,9 \pm 12,8$ și $83,3 \pm 5,2$ mm Hg, respectiv ($p > 0,1$). Tensiunea arterială medie s-a diminuat cu 5,3 % (până la $102,5 \pm 8,3$ mm Hg), iar DD – cu 5,7 % (până la $102,5 \pm 10,7$ un.), datele obținute fiind statistic neveridice în ambele cazuri. RVT a atins valoarea de $1262,4 \pm 367,9$ dyn x s x cm⁻⁵, micșorându-se cu 7,0 % (tab. 3.2.1.3, fig.3.2.1.5).

După 24 de săptămâni de tratament al pacienților cu ICC a fost înregistrată 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 %), TAm – $99,3 \pm 7,8$ mm Hg (cu 8,2 %), 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 $80,7 \pm 17,2$ băt./min inițial) (tab. 3.2.1.3, fig.3.2.1.5).

Analiza comparată 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 a fost înregistrată diminuarea veridică a TAs cu 6,1 % ($p < 0,05$) și a TAd cu 5,8 % ($p < 0,05$). La bolnavii cu valori inițiale normale ale TA, diminuarea TAs și a TAd a fost mai puțin evidentă și a constituit 3,1 % și 3,2 %, respectiv, ambele valori fiind statistic neveridice.

Date similare referitor la parametrii studiați au fost obținute și de SOLVD [69], Weber K.T. [126], Yusuf S. [144], Zhou L.M. [148], Ёльбинская Л.И. [151].

Astfel, administrarea îndelungată a lisinoprilului pe fundalul tratamentului standard cu nitrați, glicozide cardiace și/sau diuretice nu a produs modificări semnificative din punct de vedere statistic ale parametrilor hemodinamici atât la pacienții cu HTA asociată ICC, cât și la cei non-hipertensivi.

Mai jos este prezentată dinamica TA la pacienții cu ICC sub influența lisinoprilului în dependență de doza administrată:

- dinamica TAs în subplotul respectiv de bolnavi care administrau lisinopril:
 - în doză de 5 mg/zi: inițial – $145,9 \pm 15,9$ mm Hg; după 12 săptămâni a diminuat până la $140,4 \pm 14,8$ mm Hg (cu 3,8 %), iar după 24 săptămâni – până la $139,9 \pm 14,7$ mm Hg (cu 4,1 %);
 - în doză de 10 mg/zi: inițial – $147,2 \pm 16,8$ mm Hg; după 12 săptămâni a diminuat până la $143,6 \pm 15,4$ mm Hg (cu 2,4 %), iar după 24 săptămâni – până la $137,7 \pm 12,5$ mm Hg (cu 6,5 %);
 - în doză de 20 mg/zi: inițial – $144,7 \pm 15,5$ mm Hg; după 12 săptămâni a diminuat până la $138,3 \pm 13,5$ mm Hg (cu 4,4 %), iar după 24 săptămâni – până la $136,8 \pm 10,3$ mm Hg (cu 5,5 %);
- dinamica TAd în subplotul respectiv de bolnavi care administrau lisinopril:
 - în doză de 5 mg/zi: inițial – $89,3 \pm 7,4$ mm Hg; după 12 săptămâni a diminuat până la $86,7 \pm 6,2$ mm Hg (cu 2,9 %), iar după 24 săptămâni – până la $85,2 \pm 7,3$ mm Hg (cu 4,6 %);
 - în doză de 10 mg/zi: inițial – $89,9 \pm 8,5$ mm Hg; după 12 săptămâni a diminuat până la $83,1 \pm 7,5$ mm Hg (cu 7,6 %), iar după 24 săptămâni – până la $82,1 \pm 4,3$ mm Hg (cu 8,7 %);
 - în doză de 20 mg/zi: inițial – $89,5 \pm 7,9$ mm Hg; după 12 săptămâni a diminuat până la $82,1 \pm 4,2$ mm Hg (cu 8,2 %), iar după 24 săptămâni – până la $79,5 \pm 3,2$ mm Hg (cu 11,2 %).

În figurile 3.2.1.6 și 3.2.1.7 sunt reprezentate grafic modificările valorilor TAS și ale TAd sub influența tratamentului cu lisinopril în dependență de doza administrată. Din datele prezentate constatăm că efectul terapeutic cel mai pronunțat a fost obținut la administrarea lisinoprilului în doză de 20 mg/zi.

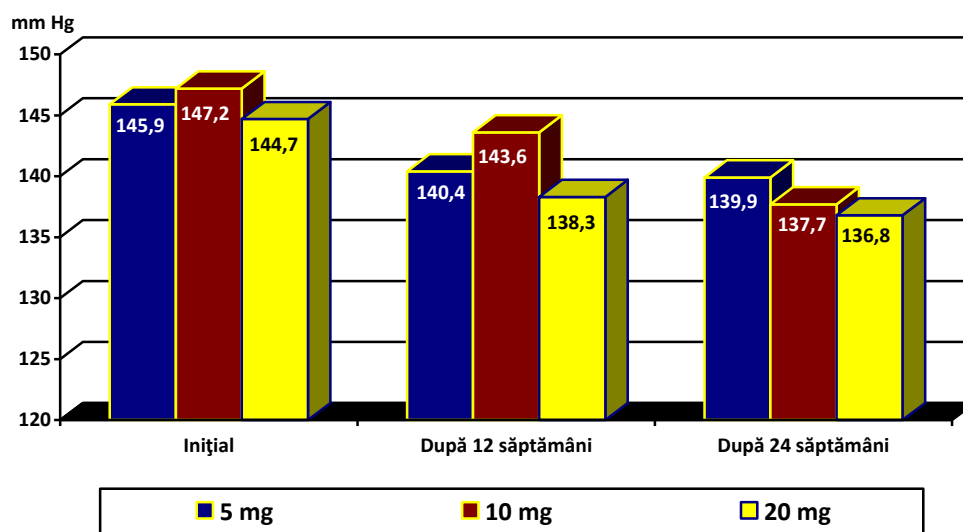


Figura 3.2.1.6 Modificările valorilor TAS în dependență de doza de lisinopril.

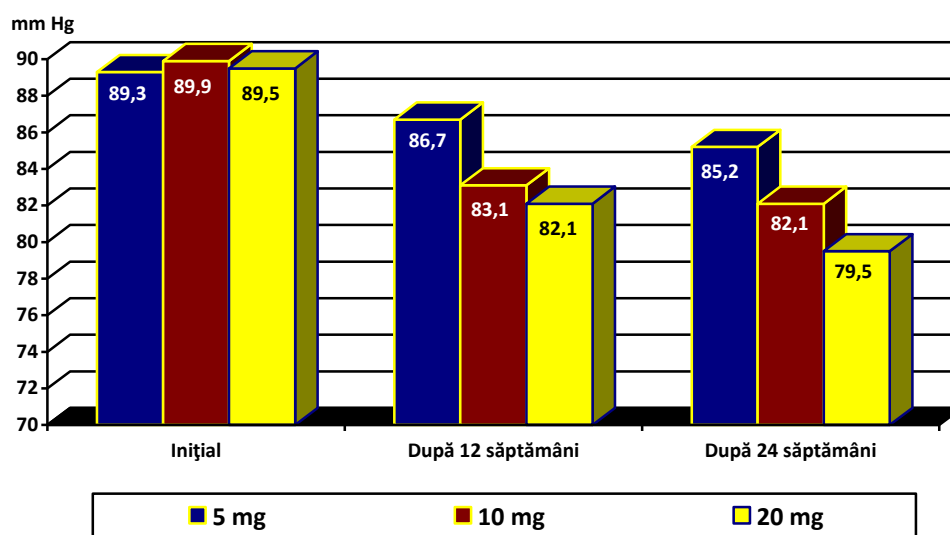


Figura 3.2.1.7 Modificările valorilor TAd în dependență de doza de lisinopril.

Datele prezentate în tabelul 3.2.1.4 demonstrează dinamica indicilor morfofuncționali ai cordului la pacienții cu ICC după 12 și 24 de săptămâni de tratament cu lisinopril în comparație cu valorile lor inițiale.

La examinarea bolnavilor până la inițierea tratamentului cu lisinopril am constatat că DAS a constituit $4,45 \pm 0,12$ cm, DTS – $5,47 \pm 0,13$ cm, DTD – $6,76 \pm 0,19$ cm, VTS și VTD au constituit $136,2 \pm 16,2$ și $209,7 \pm 21,9$ ml, respectiv. Valoarea inițială a DC la pacienții din lot a

fost egală cu $62,3 \pm 2,8$ ml, iar MV – $6,04 \pm 1,01$ l/min. Frația de ejeție (FE) și ΔS medii în acest lot au constituit $37,4 \pm 0,48$ % și respectiv $18,7 \pm 0,8$ %.

După 12 săptămâni de administrare a lisinoprilului în componența tratamentului complex al ICC a fost obținută ameliorarea următorilor indici morfofuncționali ai cordului: DAS a diminuat de la $4,45 \pm 0,12$ până la $4,38 \pm 0,08$ cm (cu 1,6 %), DTS – de la $5,47 \pm 0,13$ până la $5,29 \pm 0,10$ cm (cu 3,3 %) și DTD – de la $6,76 \pm 0,19$ până la $6,65 \pm 0,17$ cm (cu 1,6 %). Pe fundalul terapiei administrate, VTS a scăzut cu 0,7 %, iar VTD – cu 2,0 %, Însă diferențele dintre date inițiale și cele de după 12 săptămâni au fost neveridice statistic. Valoarea FE a crescut neînsemnat și a constituit $38,8 \pm 0,45$ % (cu 1,4 %). Dinamică pozitivă, însă la fel neînsemnată, a fost înregistrată pentru ΔS , care a crescut de la $18,7 \pm 0,8$ până la $19,1 \pm 0,6$ % (cu 0,4 %), și pentru DC – de la $62,3 \pm 2,8$ până la $67,7 \pm 2,6$ ml (cu 8,7 %). Minut-volumul (MV) a fost majorat de la $6,04 \pm 1,01$ până la $6,15 \pm 0,81$ l/min (cu 1,8 %).

Tabelul 3.2.1.4 Dinamica parametrilor morfofuncționali ai cordului sub acțiunea tratamentului 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.

La finele curei de 24 de săptămâni de tratament cu lisinopril în cadrul tratamentului standard al pacienților cu ICC au fost înregistrate schimbări mai evidente ale unor parametri morfofuncționali ai cordului. Astfel, DAS s-a micșorat până la $4,30 \pm 0,06$ cm, fiind cu 3,4 % mai mic decât valoarea inițială ($p < 0,05$); valorile DTS și a DTD au diminuat până la $5,19 \pm 0,08$ cm (cu 5,1 %, $p < 0,05$) și până la $6,42 \pm 0,10$ cm (cu 5,0 %, $p < 0,05$), respectiv; FE a VS s-a majorat până la $39,2 \pm 0,33$ % (cu 1,8 %, $p < 0,001$). Indicii VTS și al VTD la bolnavii studiați au manifestat o tendință spre diminuare: până la $128,6 \pm 12,4$ ml (cu 7,1 %) și până la $203,8 \pm 18,9$ ml (cu 2,8 %), modificări care nu au avut semnificație statistică. Finalizarea administrării lisinoprilului a soldat cu majorarea neînsemnată a DC și MV la acești pacienți care au constituit $69,2 \pm 2,2$ ml (cu 11,0 %, $p < 0,01$) și $6,18 \pm 0,52$ l/min (cu 2,3 %), respectiv.

În figura 3.2.1.8 este prezentată grafic dinamica VTS, VTD și FE ale VS sub acțiunea tratamentului complex cu lisinopril.

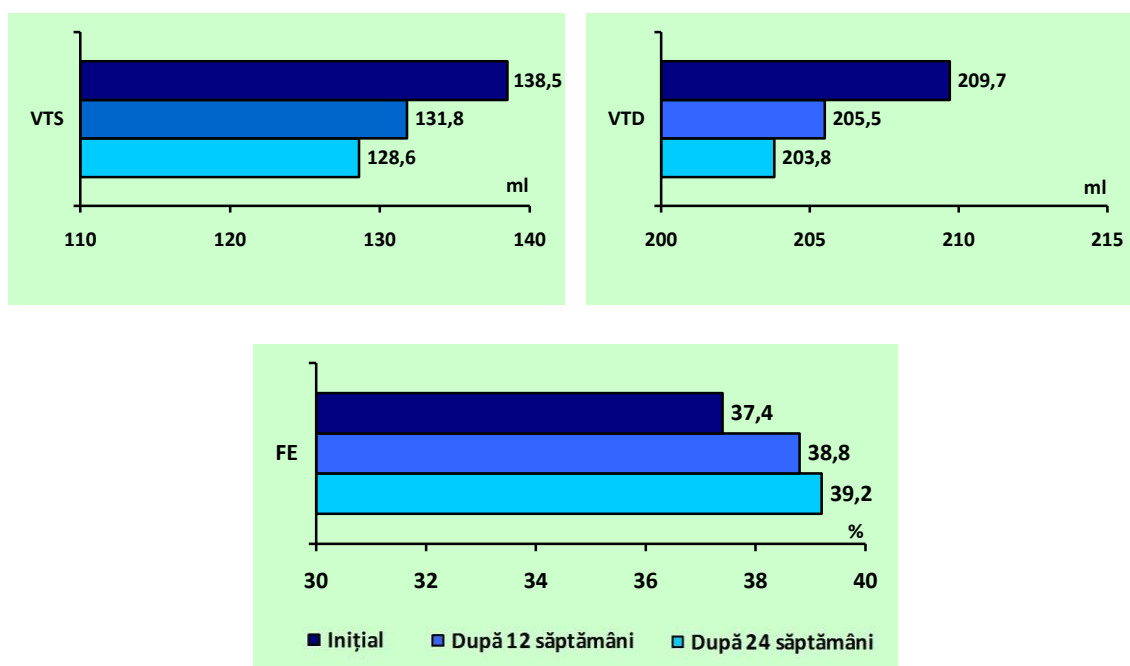


Figura 3.2.1.8 Dinamica VTS, VTD și FE ale VS sub influența tratamentului cu lisinopril.

Date similare referitor la parametrii studiați au fost obținute și de către autorii Connely K.A. [36], Nathisuwan S. [66], Shehab A. [77], Tepper D. [87], Piăiță K.A. [98].

Mai jos este prezentată acțiunea lisinoprilului asupra indicilor morfofuncționali ai cordului la pacienții cu ICC în dependență de doza administrată:

- dinamica DTS în subplotul respectiv de bolnavi care administrau lisinopril:
 - în doză de 5 mg/zi: inițial – $5,47 \pm 0,18$ cm; după 12 săptămâni a diminuat până la $5,31 \pm 0,17$ cm (cu 2,9 %), iar după 24 săptămâni – până la $5,25 \pm 0,13$ cm (cu 4,0 %);
 - în doză de 10 mg/zi: inițial – $5,46 \pm 0,15$ cm; după 12 săptămâni a diminuat până la $5,27 \pm 0,13$ cm (cu 3,5 %), iar după 24 săptămâni – până la $5,20 \pm 0,11$ cm (cu 4,8 %);
 - în doză de 20 mg/zi: inițial – $5,47 \pm 0,17$ cm; după 12 săptămâni a diminuat până la $5,23 \pm 0,10$ cm (cu 4,4 %), iar după 24 săptămâni – până la $5,19 \pm 0,07$ cm (cu 5,1 %);
- dinamica DTD în subplotul respectiv de bolnavi care administrau lisinopril:
 - în doză de 5 mg/zi: inițial – $6,76 \pm 0,19$ cm; după 12 săptămâni a diminuat până la $6,67 \pm 0,53$ cm (cu 2,2 %), iar după 24 săptămâni – până la $6,48 \pm 0,59$ cm (cu 4,1 %);
 - în doză de 10 mg/zi: inițial – $6,72 \pm 0,52$ cm; după 12 săptămâni a diminuat până la $6,62 \pm 0,51$ cm (cu 2,6 %), iar după 24 săptămâni – până la $6,44 \pm 0,49$ cm (cu 6,7 %);
 - în doză de 20 mg/zi: inițial – $6,75 \pm 0,55$ cm; după 12 săptămâni a diminuat până la $6,58 \pm 0,49$ cm (cu 4,1 %), iar după 24 săptămâni – până la $6,42 \pm 0,10$ cm (cu 7,1 %);
- dinamica FE în subplotul respectiv de bolnavi care administrau lisinopril:

- în doză de 5 mg/zi: inițial – $37,4 \pm 0,48$ %; după 12 săptămâni s-a majorat până la $37,5 \pm 4,1$ % (cu 0,4 %), iar după 24 săptămâni – până la $38,7 \pm 4,7$ % (cu 1,6 %);
- în doză de 10 mg/zi: inițial – $37,4 \pm 4,1$ %; după 12 săptămâni s-a majorat până la $39,1 \pm 3,1$ % (cu 2,6 %), iar după 24 săptămâni – până la $39,8 \pm 8,2$ % (cu 6,7 %);
- în doză de 20 mg/zi: inițial – $37,3 \pm 4,3$ %; după 12 săptămâni s-a majorat până la $39,5 \pm 7,7$ % (cu 4,1 %), iar după 24 săptămâni – până la $39,2 \pm 0,33$ % (cu 7,1 %);

În tabelul 3.2.1.5 este prezentată evoluția indicilor procesului de remodelare a miocardului la pacienții cu ICC care au administrat suplimentar lisinopril la tratamentul standard. Rezultatele obținute au demonstrat că includerea lisinoprilului în componența terapiei complexe a ICC are influență favorabilă asupra indicilor remodelării miocardului. A fost înregistrată diminuarea veridică statistic a IMMVS cu 9,9 %, GRP – cu 7,6 %, PTD VS – cu 22,1 % și VTD SC – cu 9,8 % (tab. 3.2.1.5).

Date similare referitor la parametrii studiați au fost obținute și de Ararat E. [8], Erol A. [59], Mortara A. [120], CONSENSUS Trial Study Group [128], Ситникîа M.Т. [139].

Tabelul 3.2.1.5 Dinamica parametrilor de remodelare a miocardului sub tratamentul cu lisinopril

(M ± m)

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

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

Analiza perioadei de ejeție (PE) a ventriculului stâng a decelat diminuarea acestuia și media inițială pe lot a fost de $0,215 \pm 0,02$ s, ceea ce vorbește despre hipokinezia miocardului VS. Figura 3.2.1.9 ilustrează evoluția acestui indice sub influența tratamentului cu lisinopril în dependență de doza preparatului.

Datele prezentate arată că durata inițială a PE a fost practic identică indiferent de doza preparatului. După 12 săptămâni de tratament durata PE s-a majorat de la $0,215 \pm 0,01$ s până la $0,232 \pm 0,02$ s (cu 7,9 %; p < 0,001) la pacienții care au administrat lisinopril în doză de 5 mg/zi, de la $0,215 \pm 0,02$ s până la $0,240 \pm 0,02$ s (cu 11,6 %; p < 0,001) – în doză de 10 mg/zi și de la $0,216 \pm 0,02$ s până la $0,261 \pm 0,02$ s (cu 20,8 %; p < 0,001) – în doză de 20 mg/zi. Deja în acest punct de control a fost înregistrată o eficiență mai sporită a dozei maxime de lisinopril asupra dozelor minime (cu 12,9 %) și medii (cu 9,2 %).

După 24 de săptămâni, valorile finale ale duratei PE au fost: $0,247 \pm 0,02$ s (majorare cu 14,9 % față de valoarea inițială; $p < 0,001$) la pacienții care au administrat losartan în doză de 5 mg/zi, $0,254 \pm 0,02$ s (cu 18,1 %; $p < 0,001$) – în doză de 10 mg/zi și $0,268 \pm 0,02$ s (cu 24,1 %; $p < 0,001$) – în doză de 20 mg/zi. Astfel, facem concluzia că efectul cel mai pronunțat asupra duratei PE a VS l-a avut doza de 20 mg/zi de lisinopril (fig. 3.2.1.9), ce vorbește despre restabilirea contractilității miocardului mai aproape de eukinezie.

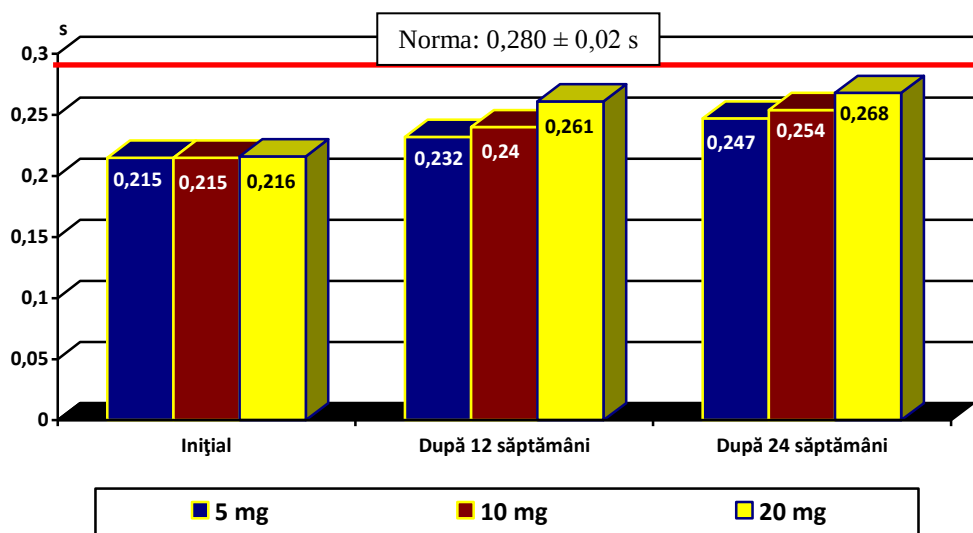


Figura 3.2.1.9 Modificările duratei PE în dependență de doza administrată de losartan.

3.2.2 Impactul tratamentului complex cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei - lisinopril asupra toleranței la efort fizic și calității vieții la bolnavii cu ICC de origine ischemică

Pentru a stabili toleranța pacienților la efort fizic aceștia au efectuat testul la bicicleta ergometrică – cicloergometria (CEM). Datele înregistrate în urma testării pacienților care au administrat lisinopril în componența tratamentului complex al ICC sunt prezentate în tabelul 3.2.2.1. La debutul tratamentului LT a constituit în medie $90,7 \pm 26,0$ W, DT – $188,9 \pm 75,4$ s. La aplicarea sarcinii maxime în CEM TAs a fost de $173,5 \pm 1,8$ mm Hg, TAd – $104,7 \pm 1,9$ mm Hg și FCC – $114,5 \pm 2,3$ băt./min .

Administrarea suplimentară a lisinoprilului în componența tratamentului complex 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 de săptămâni acest indice s-a majorat până la $145,2 \pm 68,1$ W (cu 60,1 %). Durata toleranței la efort a crescut 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 de săptămâni.

A fost observată ameliorarea indicilor TAs, TAd și FCC max. Astfel, tratamentul cu lisinopril și terapia standard pe perioada de 12 săptămâni au favorizat micșorarea TAs max de la

173,5 ± 14,8 mm Hg până la 170,1 ± 12,8 mm Hg (cu 1,9 %), a TAd max – de la 104,7 ± 8,9 mm Hg până la 103,5 ± 7,3 mm Hg (cu 1,1 %), FCC max – de la 114,5 ± 14,3 băt./min până la 113,6 ± 14,1 băt./min (cu 0,8 %).

Tabelul 3.2.2.1 Dinamica indicilor cicloergometrice sub tratamentul cu lisinopril (M ± m)

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

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

După 24 de săptămâni dinamica acestor indici a continuat să se amelioreze prin diminuarea TAs max de la 173,5 ± 14,8 mm Hg până la 166,7 ± 10,5 mm Hg (cu 3,9 %), TAd max – de la 104,7 ± 8,9 mm Hg până la 100,8 ± 5,9 mm Hg (cu 3,7 %), iar FCC max – de la 114,5 ± 14,3 băt./min până la 110,5 ± 12,5 băt./min (cu 3,5 %).

Date similare referitor la parametrii studiați au fost obținute și de Bramlage P. [26], Eklind-Cervenka M. [56], Li Z. [104], Simpson D. [160], Wagner E.H. [144].

În tabelul 3.2.2.2 sunt prezentate cauzele stopării CEM pe fundalul tratamentului cu lisinopril. Datele prezentate demonstrează că principalele cauze ale încetării 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 perioada de 12 săptămâni de administrare a lisinoprilului în cadrul tratamentului complex al ICC, pe fundalul majorării volumului de lucru efectuat și duratei efortului fizic, numărul de bolnavi care au stopat CEM din diverse cauze a continuat să se îmbunătățească. Astfel, după 24 de săptămâni, pe fundalul volumului de lucru efectuat și a duratei efortului fizic mai majorate, numărul de bolnavi care au stopat CEM din cauza depresiei ST a crescut de la 13 la 17, din cauza oboselii a diminuat de la 2 la 1 și din cauza dispneei de la 17 la 14.

Pentru a stabili toleranța maximală la efectuarea efortului fizic moderat de către pacienții incluși în studiu, aceștia au efectuat testul de mers curs de 6 minute. Toleranța a fost calculată în dependență de dozele de lisinopril administrate (tabelul 3.2.2.3). La debutul tratamentului distanța parcursă de către pacienți a fost în medie 281,3 ± 25,7 m. Cel mai puțin evident s-a majorat distanța parcursă în sublotul care a administrat lisinopril în doza de 5 mg/zi – de la 284,5 ± 25,2 până la 310,3 ± 24,8 m (cu 9,1 %) după 12 săptămâni de tratament și până la 329,6 ± 22,2 m (cu 15,9 %, p < 0,05) după 24 de săptămâni.

Tabelul 3.2.2.2. Cauzele stopării CEM și numărul de bolnavi atribuit la fiecare din cauzele invocate

Cauza stopării	Numărul de pacienți		
	Inițial	După 12 săptămâni	După 24 săptămâni
Dispneea	17	15	14
Depresia segmentului ST	13	15	17
Oboseala	2	2	1
Total	32		

Rezultate favorabile s-au obținut și la pacienții care au administrat doza de 10 mg/zi de lisinopril. Inițial, bolnavii din acest sublot au parcurs $283,4 \pm 21,7$ m, iar după 12 și 24 de săptămâni de tratament – $338,5 \pm 27,5$ m (cu 19,4 %) și $351,7 \pm 23,1$ m (cu 24,1 %; $p < 0,05$), respectiv.

Tabelul 3.2.2.3 Dinamica toleranței la efort fizic În dependență de doza de lisinopril ($M \pm m$)

Doza, mg	Distanța parcursă, m		
	Inițial	La 12 săptămâni	La 24 săptămâni
5	$284,5 \pm 25,2$	$310,3 \pm 24,8$	$329,6 \pm 22,2^*$
10	$283,4 \pm 21,7$	$338,5 \pm 27,5$	$351,7 \pm 23,1^*$
20	$275,9 \pm 30,1$	$349,3 \pm 27,4^*$	$363,5 \pm 21,7^{**}$

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

În sublotul de pacienți care au administrat lisinopril în doză de 20 mg/zi au fost obținute cele mai încurajatoare rezultate. După 12 săptămâni de tratament cu lisinopril, distanța medie s-a majorat semnificativ și veridic statistic de la $275,9 \pm 30,1$ până la $349,3 \pm 27,4$ m (cu 26,6 %; $p < 0,05$). După 24 de săptămâni de tratament distanța parcursă în timpul testului de 6 minute s-a majorat până la $363,5 \pm 21,7$ m (cu 31,8 %; $p < 0,01$).

La finalul studiului nostru a fost stabilit că pe fundalul administrării lisinoprilului și tratamentului standard la bolnavii cu ICC pe o perioadă de 24 de săptămâni au avut loc modificări benefice în starea generală a pacienților cu majorarea toleranței la efortul fizic, care a fost cea mai exprimată și statistic veridică la administrarea lisinoprilului în doza de 20 de mg/zi. Dozele de 5 și 10 mg/zi, de asemenea, au favorizat majorarea distanței parcurse curs de 6 minute, însă datele obținute au fost mai puțin semnificative.

Date similare referitor la parametrii studiați au fost obținute și de Al Khalaf M.M. [4], Cleland J.G. [34], Pitt B. [110], Pinto R. [124], Zong W.N. [149].

Dinamica indicilor calității vieții sunt ilustrate în fig. 3.2.2.1. Eficacitatea farmacoterapiei complexe cu lisinopril a pacienților cu ICC de origine ischemică, relevată prin dinamica pozitivă a tabloului clinic, parametrilor hemodinamicii și morfofuncționali ai cordului, toleranța la efort fizic, a fost manifestată și prin îmbunătățirea calității vieții după 12 săptămâni și, îndeosebi, după 24 săptămâni de tratament. Astfel, a fost constatată 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), 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 lisinopril a determinat și o evoluție benefică a activității sociale (SF), stării emoționale (RF) și psihice (MA).

Includerea lisinoprilului în terapia complexă a ICC contribuie la reducerea simptomelor clinice și ecografice ale ICC, ce contribuie la ameliorarea indicilor calității vieții pacienților cu ICC de origine ischemică (fig. 3.2.5.1.).

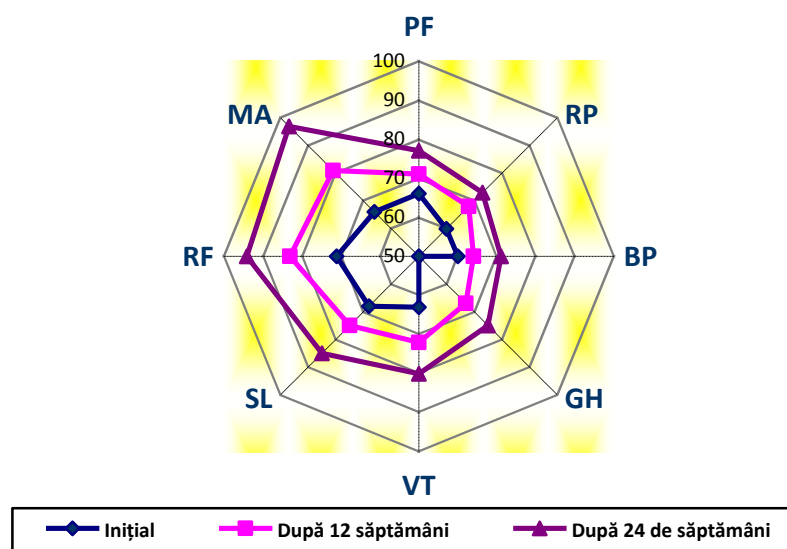


Figura 3.2.5.1. Dinamica calității vieții sub influența lisinoprilului.

3.2.3 Inofensivitatea tratamentului complex cu lisinopril al pacienților cu insuficiență cardiacă cronică de origine ischemică

Pe parcursul studiului a fost monitorizată 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 (tab. 3.2.3.1). Datele obținute

demonstrează că tratamentul complex cu lisinopril a influențat concentrația serică a creatininei, ureei și potasiului prin majorarea acestor indici, diferențele fiind statistic veridice, însă valorile lor nu au depășit limitele normei. Inițial, creatinina serică a constituit $75,5 \pm 2,3 \mu\text{mol/l}$. După 12 săptămâni de tratament complex cu lisinopril valoarea indicelui s-a majorat până la $95,4 \pm 4,2 \mu\text{mol/l}$ (cu 26,4 %; $p < 0,01$), iar după 24 de săptămâni acesta a rămas practic neschimbat și a constituit $95,8 \pm 4,5 \mu\text{mol/l}$ (s-a majorat cu 26,9 % comparativ cu datele inițiale; $p < 0,01$).

Concentrația ureei în ser inițial a constituit $4,5 \pm 0,3 \text{ mmol/l}$ cu o majorare ne semnificativă după 12 săptămâni până la $5,2 \pm 0,5 \text{ mmol/l}$ (cu 15,6 %; $p > 0,1$) și după 24 de săptămâni – până la $5,2 \pm 0,6 \text{ mmol/l}$ (cu 15,6 %; $p > 0,1$) (fig. 3.2.3.1).

Concentrația kaliului în ser inițial a constituit $4,3 \pm 0,4 \text{ mmol/l}$. Tratamentul cu lisinopril timp de 12 săptămâni a determinat majorarea ne semnificativă a indicelui dat până la $4,6 \pm 0,5 \text{ mmol/l}$ (cu 6,9 %; $p > 0,1$), iar după 24 de săptămâni – până la $4,7 \pm 0,7 \text{ mmol/l}$ (cu 9,3 %; $p > 0,1$) (fig. 3.2.3.1).

Clearence-ul creatininei (CC), de asemenea a avut tendință spre majorare. Valoarea medie inițială pe lot al indicelui a fost $86,4 \pm 4,8 \text{ ml/min}$. După 12 săptămâni de tratament CC a crescut și a constituit $95,6 \pm 6,1 \text{ ml/min}$ (cu 10,6 %; $p > 0,1$), iar după 24 de săptămâni – până la $98,0 \pm 6,6 \text{ ml/min}$ (cu 13,4 %; $p > 0,1$) (fig. 3.2.1.5). În pofida tendinței de majorare a CC valorile acestuia nu au depășit limitele normei, iar administrarea lisinoprilului nu a necesitat corecție sau suspendare.

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)	$4,3 \pm 0,4$	$4,6 \pm 0,5$	$4,7 \pm 0,5$
Clearence-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 au fost semnalate efecte adverse (hipotensiune tranzitorie) care au necesitat micșorarea dozei în 3,1 % din cazuri. Suspendarea preparatului nu a fost necesară în nici un caz.

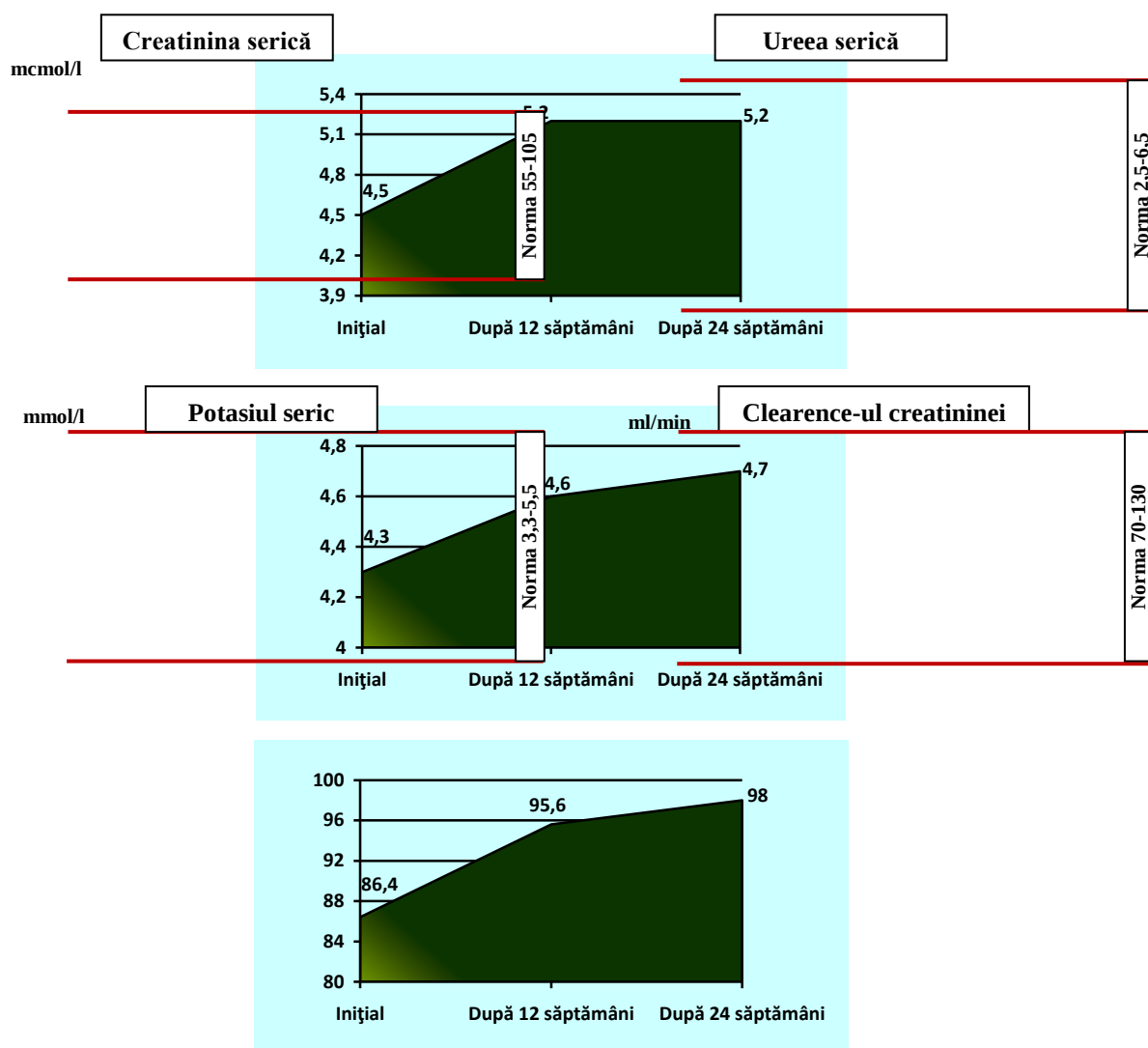


Figura 3.2.3.1 Dinamica creatininei, ureei, potasiului în ser și clearance-ului creatininei sub influența tratamentului cu losartan.

3.3 Concluzii la capitolul 3

1. Antagonistul receptorilor angiotensinici losartan la pacienții cu ICC de origine ischemică a determinat o regresie a simptomelor clinice și a gradului de manifestare a clasei funcționale a ICC.
2. Administrarea losartanului a influențat benefic asupra parametrilor hemodinamici la pacienții cu ICC de origine ischemică prin micșorarea tensiunii arteriale sistolice, diastolice și medii pe fundalul reducerii rezistenței vasculare periferice totale și frecvenței contracțiilor cardiace.
3. Beneficiul terapeutic al losartanului la pacienții cu ICC de origine ischemică a fost relevat prin diminuarea parametrilor morfofuncționali ai cordului cu ameliorarea funcției sistolice și diastolice, micșorarea dimensiunilor camerelor cordului și corecția indicilor remodelării miocardului.

4. Acțiunea benefică a losartanului la pacienții cu ICC de origine ischemică asupra tabloului clinic, parametrilor hemodinamici și morfofuncționali ai cordului a fost relevată prin creșterea toleranței la efort fizic și ameliorarea calității vieții.
5. Monitorizarea reacțiilor adverse, precum și a nivelului creatininei, ureei, potasiului și clearance-ului creatininei a demonstrat că tratamentul complex cu losartan s-a dovedit inofensiv ce, de asemenea, a fost reflectat benefic și asupra calității vieții pacienților.
6. Inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei lisinopril a determinat regresia simptomelor clinice și clasei funcționale a ICC la pacienții cu ICC de origine ischemică.
7. Tratamentul complex cu lisinopril al pacienților cu ICC de origine ischemică a ameliorat dinamica parametrilor hemodinamici prin micșorarea tensiunii arteriale sistolice, diastolice și medii pe fundalul reducerii rezistenței vasculare periferice totale și frecvenței contracțiilor cardiace.
8. Lisinoprilul la pacienții cu ICC de origine ischemică a determinat diminuarea parametrilor morfofuncționali ai cordului cu ameliorarea funcției sistolice și diastolice, micșorarea dimensiunilor camerelor cordului și corecția indicilor remodelării miocardului.
9. Acțiunea benefică a lisinoprilului la pacienții cu ICC de origine ischemică asupra tabloului clinic, parametrilor hemodinamici și morfofuncționali ai cordului a fost relevată prin creșterea toleranței la efort fizic și ameliorarea calității vieții.
10. Monitorizarea reacțiilor adverse, precum și a nivelului creatininei, ureei, potasiului și clearance-ului creatininei a demonstrat că tratamentul complex cu lisinopril s-a dovedit inofensiv ce, de asemenea, s-a reflectat benefic și asupra calității vieții pacienților.
11. Administrarea losartanului și lisinoprilului în diferite doze, cu monitorizarea eficacității și inofensivității, a demonstrat că efectul terapeutic este dependent de doză ce a permis individualizarea regimului de dozare la pacient.

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

Analiza datelor din literatură referitoare la posibilitatea asocierii inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și blocantelor receptorilor angiotensinici în tratamentul insuficienței cardiace ne-a inițiat de a face acest studiu. Cu acest scop a fost format un lot de bolnavi cu diferit grad de ICC de origine ischemică care au administrat tratamentul asociat cu losartan și lisinopril pe fundalul tratamentului standard cu nitrați, beta-adrenoblocante, glicozide cardiace și/sau diuretice. În studiu au fost incluși 32 de pacienți, 17 (53,1 %) din care sufereau de ICC CF II, 11 (34,4 %) – de ICC CF III și 4 (12,5 %) – de ICC CF IV după NYHA, la care a fost apreciată evoluția tabloului clinic, parametrilor hemodinamici și morfofuncționali ai cordului, precum și modificarea toleranței la efortul fizic și a indicilor calității vieții.

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

Eficacitatea tratamentului au fost apreciată prin evoluția simptomele subiective și obiective de bază ale ICC precum dispneea la efort și în repaus, dispneea paroxistică nocturnă, slăbiciunea generală, palpitațiile, acrocianoza, edemele periferice, hepatomegalia și date auscultative de stază pulmonară. La examinarea inițială a bolnavilor din lotul studiat a fost determinată 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 a fost 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). 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 (tab.4.1.2).

Tratamentul asociat cu losartan și lisinopril a influențat benefic dinamica tabloului clinic al ICC atât după 12, cât și după 24 de săptămâni, care s-a manifestat prin ameliorarea simptomelor subiective și obiective. Astfel, includerea losartanului și lisinoprilului în tratamentul complex a contribuit la o diminuare semnificativă a pacienților cu dispnee la efort fizic și în repaus după 12 și 24 de săptămâni (fig.4.1.1), precum și a dispneei paroxistice nocturne (fig.4.1.2).

Datele ilustrate în figura 4.1.1. arată că după 12 săptămâni de tratament asociat dispneea la efort fizic a diminuat la 46,9 % din pacienți, după 24 de săptămâni – la 75 %. Dispneea în repaus

a continuat să persiste după 12 săptămâni în 3,1 % din cazuri, iar după 24 de săptămâni nu a fost înregistrat la niciun pacient.

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 (25,0)
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)

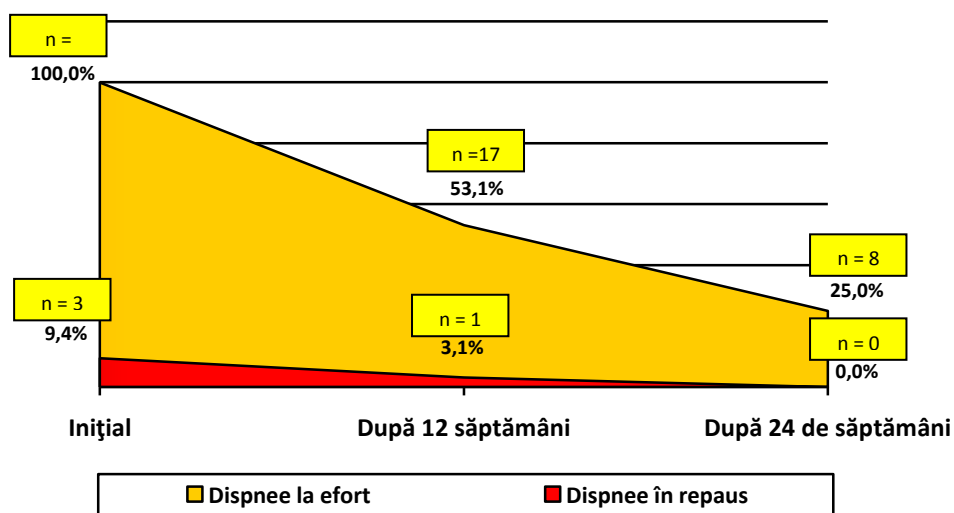


Figura 4.1.1. Dinamica dispneei la efort și în repaus la tratamentul asociat cu losartan și lisinopril la pacienții cu ICC de origine ischemică

Datele prezentate în figura 4.1.2 demonstrează că dispneea paroxistică nocturnă s-a micșorat cu 2,3 % după 12 săptămâni și cu 8,6 % după 24 de săptămâni de tratament, sau a dispărut ca simptom clinic la toți pacienții din lotul dat.

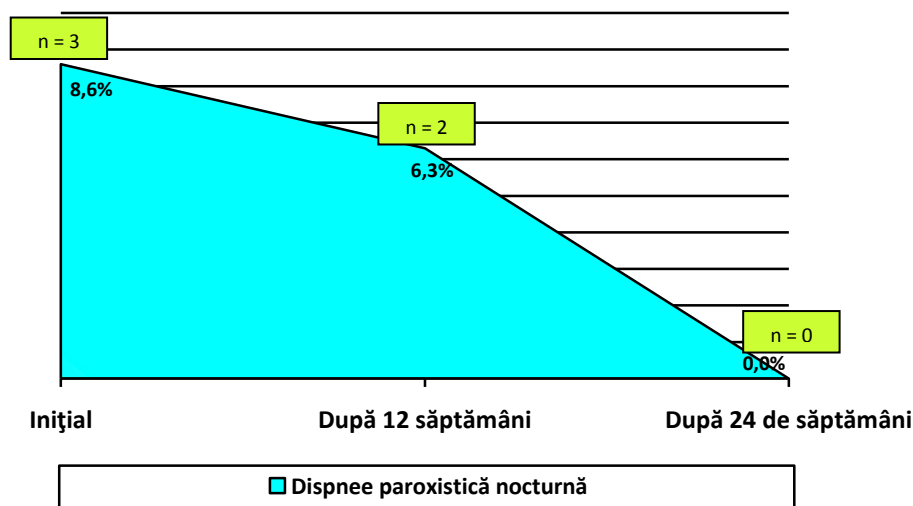


Figura 4.1.2. Diminuarea dispneei paroxistice nocturne la tratamentul asociat cu losartan și lisinopril la pacineții cu ICC de origine ischemică

Datele prezentate în tabelul 4.1.1. relevă evoluția pozitivă a simptomelor ICC la finele tratamentului asociat cu losartan și lisinopril, fapt care s-a manifestat prin diminuarea slăbiciunii generale, palpitațiilor, acrocianozei și edemelor periferice. Terapia asociată a influențat pozitiv indicele slăbiciunii generale care după 12 săptămâni a diminuat la 31,2 % din pacienți, iar după 24 – la 53,1 % în total.

Edemele periferice au dispărut la jumătate din numărul de pacienți (16 – 50,0 %) după 12 săptămâni de tratament asociat cu losartan și lisinopril, iar după 24 de săptămâni – la 24 de pacienți (75,0 %) menținându-se la 8 (25,0 %).

Tabelul 4.1.2. Dinamica clasei funcționale a ICC la tratamentul asociat cu losartan și lisinopril

Gradul CF a ICC		Inițial	După 12 săptămâni	După 24 săptămâni
I	abs. (n)	0	1	2
	rel. (%)	0	3,1	6,3
II	abs. (n)	17	21	24
	rel. (%)	53,1	65,6	75,0
III	abs. (n)	11	8	5
	rel. (%)	34,4	25,0	15,6
IV	abs. (n)	4	2	1
	rel. (%)	12,5	6,3	3,1
CF medie (M±m)		2,75 ± 0,65	2,35 ± 0,45	1,93 ± 0,29 (-29,8 %)

În tabelul 4.1.2. este prezentată dinamica CF a ICC sub influența tratamentului asociat cu losartan și lisinopril. Datele prezentate demonstrează că până la inițierea tratamentului asociat cu losartan cu lisinopril, la 17 (53,1 %) bolnavi a fost diagnosticat ICC CF II, la 11 (34,4 %) – ICC CF III, la 4 (12,5 %) – ICC CF IV. Inițial, lotul dat de pacienți nu a inclus bolnavi cu ICC CF I. Tratamentul asociat cu lisinopril și losartan timp de 12 săptămâni a favorizat trecerea 1 (3,1 %) pacient în CF gradul I a ICC, majorarea numărului de bolnavi cu CF grad II până la 21 (65,6 %) și micșorarea celui cu CF grad III până la 8 (25,0 %) pacienți. Dinamică pozitivă a fost înregistrată și la la 2 (6,3 %) bolnavii cu ICC CF grad IV, la care simptomele ICC au regresat după 12 săptămâni de tratament. Indicele relativ mediu al CF a ICC a scăzut 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 au fost obținute și după 24 de săptămâni de tratament, acestea fiind traduse prin transferarea unor din pacienții cu gradele III sau IV ale ICC în grupul celor cu gradul I sau II. Datele prezentate în tabelul 4.1.2 indică majorarea după 24 de săptămâni de tratament a numărului de bolnavi cu ICC CF grad I până la 2 (6,3 %), cu CF grad II – până la 24 (75,0 %), în timp ce numărul pacienților cu CF grad III a diminuat - până la 5 (15,6 %), iar CF grad IV – până la 1 (3,1 %) pacient. Pe parcursul celor 24 de 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 %; $p < 0,05$).

Date similare referitor la parametrii studiați au fost obținute și de către autorii Atherton J.J. [10], Bonner G. [23], Dayer M. [44], De Mello W.C. [45], Gunther S. [74].

Regresia evidentă a simptomelor clinice ale ICC pe parcursul tratamentului asociat cu losartan și lisinopril a fost confirmată prin dinamica pozitivă a concentrației peptidei natriuretice cerebrale (BNP) în sânge. După 12 săptămâni de tratament concentrația BNP s-a micșorat cu $32,8 \pm 3,1$ %, după 24 de săptămâni – cu $22,5 \pm 2,5$ % ($p < 0,001$).

Tratamentul efectuat a influențat benefic procesele respirației tisulare. Astfel, după 24 de săptămâni a fost determinat că constanta de consum al oxigenului s-a majorat de la $0,031 \pm 0,002$ până la $0,042 \pm 0,002$ sec (cu 35,5 %; $p < 0,001$), iar timpul de epuizare a rezervelor de oxigen s-a micșorat de la $157,2 \pm 9,7$ până la $128,8 \pm 9,3$ sec (cu 20,7 %; $p < 0,001$). Datele obținute demonstrează ameliorarea utilizării oxigenului în țesuturile organismului.

Date similare referitor la parametrii studiați au fost obținute și de către autorii Goldsmith S.R. [70], Kageyama S. [89], Meno H. [117], Montgomery T.D. [119], Okin P.M. [133].

În figura 4.1.3. este reprezentată dinamica CF a CPI sub influența tratamentului cu losartan și lisinopril curs de 24 de săptămâni. Tratamentul efectuat a influențat benefic dinamica CF a CPI. Până la inițierea tratamentului 10 (31,2 %) bolnavi au fost diagnosticați cu CPI CF I, 19 (59,4 %) – CF II și 3 (9,4 %) – CF III, media relativă a CF în acest lot fiind egală cu $1,90 \pm 0,55$ puncte. După 24 de săptămâni de tratament numărul de bolnavi cu CPI CF I s-a majorat până la

15 (46,9 %), CF II – până la 15 (46,9 %), iar CF III a fost diagnosticată doar la 2 (6,2 %) pacienți. Media relativă a CF a CPI s-a micșorat de 1,3 ori și a constituit $1,51 \pm 0,35$ puncte.

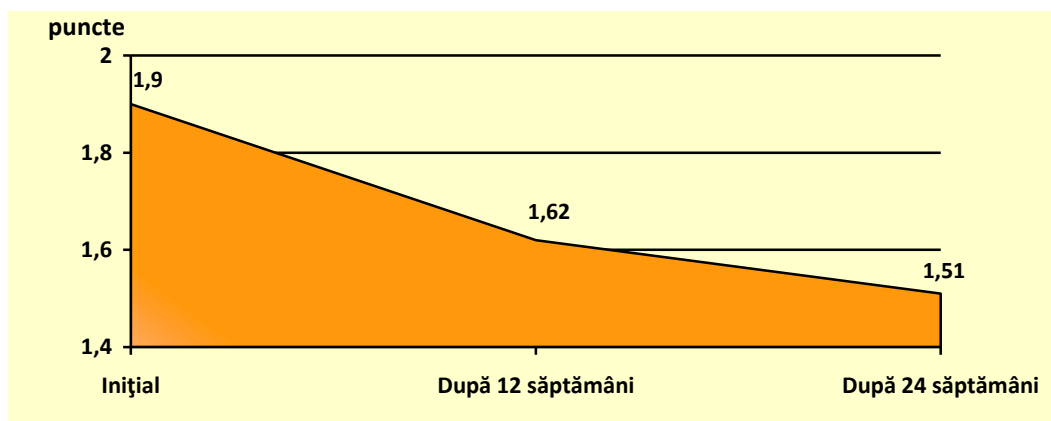


Figura 4.1.3. Dinamica CF a CPI sub influența tratamentului asociat cu losartan și lisinopril la pacienții cu ICC de origine ischemică.

La debutul studiului numărul mediu de accese de angină pectorală a constituit $5,8 \pm 0,1$, după 24 de săptămâni de tratament – $0,8 \pm 0,1$ ($p < 0,001$), deci s-a micșorat cu 49,1 %.

Influența tratamentului asociat cu losartan și lisinopril asupra indicilor hemodinamici pe parcursul a 12 și 24 de săptămâni a fost apreciat conform datelor obiective și ecocardiografice. Dinamica acestor date este prezentată în tabelul 4.1.3.

Tabelul 4.1.3 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.

La debutul tratamentului la pacienții studiați FCC a constituit $87,3 \pm 18,5$ băț./min, TAs – $148,3 \pm 16,8$ mm Hg, TAd – $87,4 \pm 7,5$ mm Hg, TAm – $107,7 \pm 12,2$ mm Hg, DD – $109,5 \pm 12,1$ Un, RVT – $1371,8 \pm 438,7$ $\text{dyn} \times \text{s}/\text{cm}^{-5}$ (tab. 4.1.4, fig. 4.1.4).

După 12 săptămâni de tratament cu losartan și lisinopril s-au înregistrat modificări pozitive ale indicilor hemodinamici, însă diferențele față de datele inițiale nu au fost statistic veridice.

După 24 de 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 %), TAm – de la $107,7 \pm 12,2$ până

la $95,6 \pm 6,5$ mm Hg (cu 11,2 %), 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 $1121,5 \pm 315,1$ dyn x s/cm⁻⁵ (cu 18,2 %) (tab. 5.3, fig. 5.5). Datele obținute nu au veridicitate statistică.

În figura 4.1.4 este ilustrată dinamica FCC, TAs, TAd și TAm sub influența tratamentului asociat cu losartan și lisinopril pe parcursul a 12 și 24 de săptămâni.

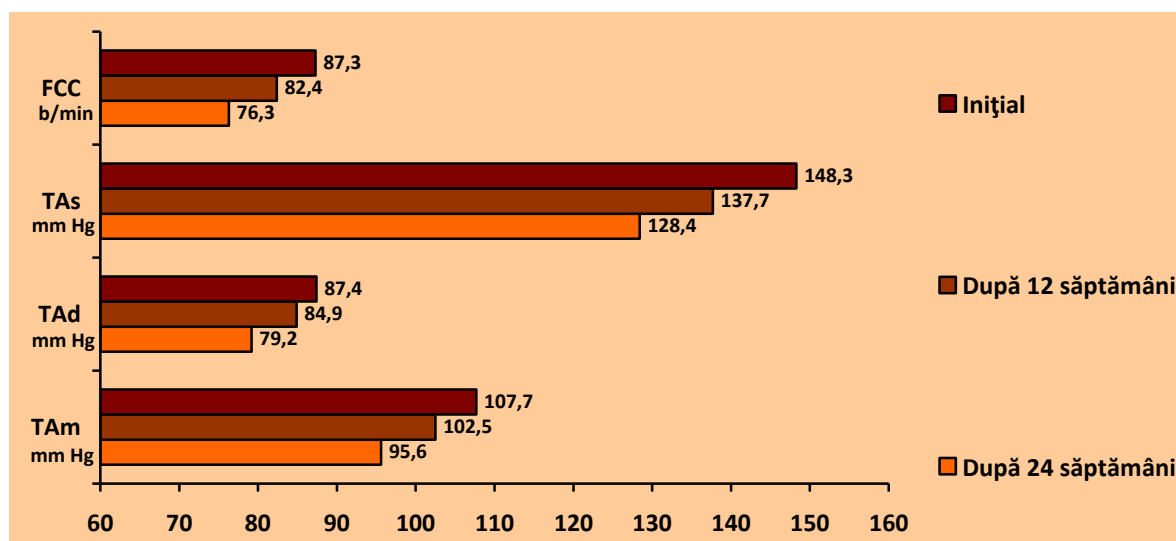


Figura 4.1.4 Modificările indicilor hemodinamici sub acțiunea tratamentului asociat cu losartan și lisinopril.

Date similare referitor la parametrii studiați au fost obținute și de către autorii SOLVD [119], Weber K.T. [126], Yusuf S. [134], Zhou L.M. [138], Ёльбинская Л.И. [143].

Tabelul 4.1.4 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

În tabelul 4.1.4 este prezentată dinamica parametrilor morfofuncționali ai cordului la pacienții tratați cu losartan și lisinopril. Până la debutul tratamentului, în lotul de bolnavi care au administrat tratamentul asociat cu losartan și lisinopril dimensiunea AS a constituit $4,47 \pm 0,13$ cm, valorile DTS și DTD – $5,38 \pm 0,15$ și $6,62 \pm 0,18$ cm, respectiv, volumele VS au constituit:

VTS – $138,9 \pm 15,7$ ml, VTD – $209,9 \pm 20,1$ ml, FE VS – $36,9 \pm 0,28$ %, ΔS – $18,6 \pm 0,8$ %, DC – $62,2 \pm 2,9$ ml, MV – $6,02 \pm 1,02$ l/min.

Administrarea tratamentului asociază cele 2 preparate timp de 12 săptămâni a determinat diminuarea dimensiunilor camerelor stângi ale cordului: DAS – de la $4,47 \pm 0,13$ până la $4,39 \pm 0,08$ cm (cu 1,7 %), DTS – de la $5,38 \pm 0,15$ până la $5,22 \pm 0,10$ cm (cu 2,9 %), DTD – de la $6,62 \pm 0,18$ până la $6,55 \pm 0,16$ cm (cu 1,1 %). Volumele VS s-au micșorat: VTS – de la $138,9 \pm 15,7$ până la $128,5 \pm 14,3$ ml (cu 7,5 %), VTD – de la $209,9 \pm 20,1$ până la $203,6 \pm 15,7$ ml (cu 3,0 %). FE s-a majorat cu 1,2 % (de la $36,9 \pm 0,28$ până la $38,1 \pm 0,21$ %). Valoarea ΔS a constituit $19,5 \pm 0,6$ %. Concomitent a fost obținută diminuarea DC și a MV: de la $62,2 \pm 2,9$ până la $67,5 \pm 2,3$ ml (cu 8,5 %) și de la $6,02 \pm 1,02$ până la $6,17 \pm 0,79$ l/min (cu 2,5 %), respectiv. Datele obținute sunt statistic neveridice (tab.4.1.4).

După 24 de săptămâni de tratament, indicii cavităților stângi ale cordului au suferit 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.4.1.4).

Dinamicul VTS, VTD și FE ale VS sub influența tratamentului administrat este redat schematic pe figura 4.1.5

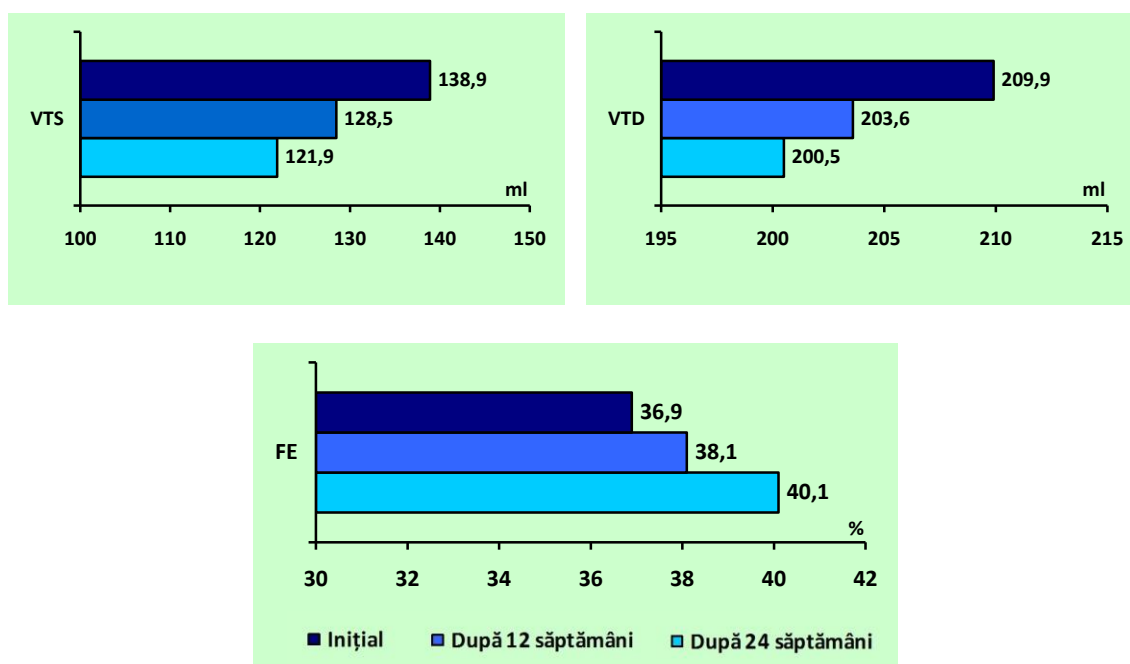


Figura 4.1.5 Efectul tratamentului asociat cu losartan și lisinopril asupra parametrilor morfofuncționali ai cordului la tratamentul asociat cu losartan și lisinopril la pacienții cu ICC de origine ischemică

Astfel, tratamentul asociat îndelungat cu losartan și lisinopril a determinat diminuarea dimensiunilor DAS, a manifestat efect pozitiv asupra indicatorilor morfofuncționali ai cordului prin micșorarea volumelor VS. Terapia administrată nu a avut efect evident din punct de vedere statistic asupra DC, MV și IC.

Date similare referitor la parametrii studiați au fost obținute și de către autorii Connely K.A. [36], Nathisuwan S. [126], Shehab A. [147], Tepper D. [151].

În tabelul 4.1.5. este prezentată dinamica indicilor procesului de remodelare a miocardului la pacienții cu ICC care au administrat losartan și lisinopril suplimentar la tratamentul standard.

Tabelul 4.1.5 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 ± 7,1	120,7 ± 5,8	119,5 ± 4,7*
GRP, %	48,9 ± 1,3	46,4 ± 1,0	45,0 ± 0,9*
PTD VS, mm Hg	13,3 ± 1,1	11,0 ± 0,8	10,0 ± 0,6*
VTD SC, ml/m ²	52,1 ± 1,8	47,2 ± 1,5	45,4 ± 0,9***

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

Rezultatele obținute au demonstrat că includerea losartanului și lisinoprilului în componența terapiei complexe a ICC are influență favorabilă asupra indicilor remodelării miocardului. A fost înregistrată diminuarea statistic veridică a IMMVS cu 10,3 %, GRP – cu 3,9 %, PTD VS – cu 24,8 % și VTD SC – cu 12,9 % (tab. 4.1.5).

Date similare referitor la parametrii studiați au fost obținute și de către autorii Ararat E. [8], Erol A. [59], Mortara A. [120], CONSENSUS Trial Study Group [148], Ситникіаа М.Т. [154].

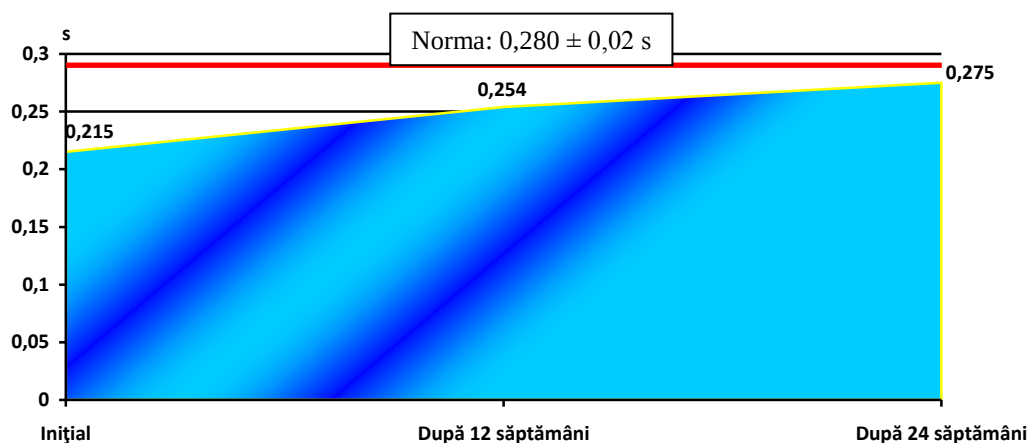


Figura 4.1.6 Modificările duratei PE la tratamentul asociat cu losartan și lisinopril la pacienții cu ICC de origine ischemică.

În studiu am analizat perioada de ejeecție (PE) a ventriculului stâng care a decelat diminuarea acesteia, media inițială pe lot fiind $0,215 \pm 0,02$ s sau cu 23,2 % sub limita normei, ceea ce vorbește despre hipokinezia miocardului VS (fig. 4.1.6). După 12 săptămâni de tratament durata PE s-a majorat de la $0,215 \pm 0,01$ s până la $0,254 \pm 0,02$ s (cu 18,1 %; $p < 0,001$), după 24 de săptămâni – până la $0,275 \pm 0,02$ s (cu 27,9 %; $p < 0,001$). Astfel, constatăm că administrarea asocierii dintre losartan și lisinopril adițional la tratamentul standard determină ameliorarea kineziei VS cu revenirea PE practic la limitele normei.

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

Pentru a stabili toleranța pacienților la efort fizic aceștia au efectuat testul la bicicleta ergometrică – cicloergometria (CEM). În tabelul 4.2.1. sunt prezentate datele obținute la efectuarea probei cicloergometrice la bolnavii care au administrat tratamentul asociat cu losartan și lisinopril. Datele prezentate demonstrează că la debutul tratamentului LT a constituit $97,3 \pm 26,8$ W, DT – $171,8 \pm 83,6$ sec, TAs max – $197,5 \pm 11,6$ mm Hg, TAd max – $113,1 \pm 6,8$ mm Hg, FCC max – $111,6 \pm 16,9$ băt./min.

Tabelul 4.2.1 Dinamica indicilor cicloergometrici la tratament 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	$111,6 \pm 16,9$	$105,3 \pm 12,5$	$103,5 \pm 9,5$

Tratamentul asociat cu losartan și lisinopril a determinat 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 de 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 (tab. 4.2.1).

A fost înregistrată ameliorarea indicilor hemodinamici în timpul efortului maxim și tratament cu losartan și lisinopril: după 12 săptămâni. Astfel, TAs max a diminuat cu 4,1 % (de la $197,5 \pm 11,6$ până la $189,5 \pm 9,1$ mm Hg), TAd max – cu 5,4 % (de la $113,1 \pm 6,8$ până la $107,0 \pm 6,2$ mm Hg), FCC max – cu 5,6 % (de la $111,6 \pm 16,9$ până la $105,3 \pm 12,5$ băt./min). După 24 de 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).

Date similare referitor la parametrii studiați au fost obținute și de către autorii Bramlage P. [26], Eklind-Cervenka M. [56], Li Z. [104], Simpson D. [116], Wagner E.H. [124].

În tabelul 4.2.2. sunt prezentate cauzele stopării efortului fizic pe fundalul tratamentului asociat cu losartan și lisinopril. Datele prezentate demonstrează că la debutul tratamentului întreruperea efortului fizic a avut loc din cauza dispneei la 16 bolnavi, la 13 – din cauza depresiei segmentului ST, la 3 – cauza a fost oboseala. Pe parcursul studiului a fost înregistrată diminuarea numărului de pacienți care au stopat CEM din cauza oboselii (cu 3,1 % după 12 săptămâni și cu 6,3 % după 24 de săptămâni) și a celor care au stopat CEM din cauza dispneei (cu 9,4 % după 12 săptămâni și cu 12,5 % după 24 de săptămâni), însă a crescut numărul de bolnavi care au stopat testul din cauza depresiei segmentului ST (cu 9,4 % după 12 săptămâni și cu 12,5 % după 24 de săptămâni).

Tabelul 4.2.2. Cauzele stopării efortului fizic pe fundalul tratamentului asociat cu losartan și lisinopril la pacienții cu ICC de origine ischemică

Cauza stopării efortului fizic	Inițial	După 12 săptămâni	După 24 de săptămâni
Dispnee	16 (50,0 %)	13 (40,6 %)	12 (37,5 %)
Depresia segmentului ST	13 (40,6 %)	17 (53,1 %)	19 (59,4 %)
Oboseală	3 (9,4 %)	2 (6,3 %)	1 (3,1 %)
Total	32 (100,0 %)		

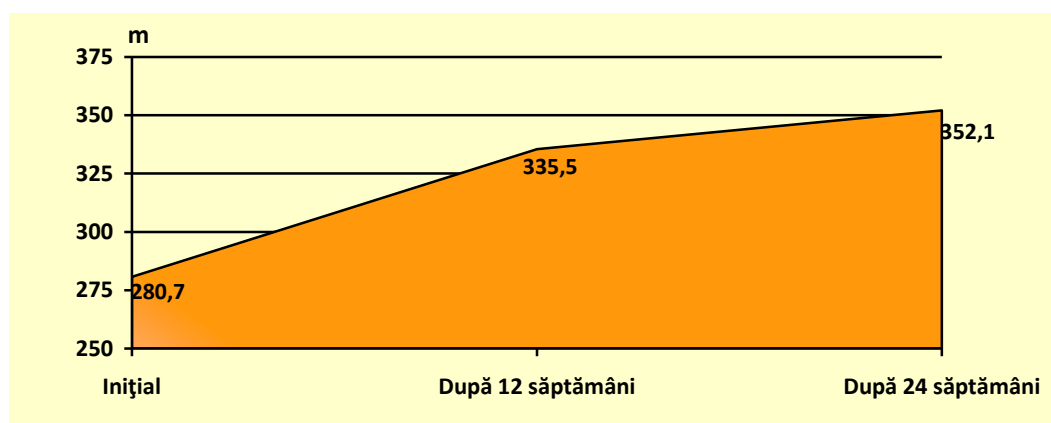


Figura 4.2.1. Dinamica distanței parcurse la tratamentul asociat cu losartan și lisinopril la pacienții cu ICC de origine ischemică.

În figura 4.2.1. este ilustrată dinamica distanței parcurse la tratamentul asociat cu losartan și lisinopril la pacienții cu ICC de origine ischemică. Proba de mers timp de 6 minute a determinat că distanța medie parcursă în acest lot a constituit în medie $280,7 \pm 24,3$ m. Tratamentul asociat cu losartan și lisinopril a influențat benefic distanța parcursă, care a crescut

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 de săptămâni. Acest indice confirmă majorarea toleranței la efort fizic a pacienților din lotul dat.

Date similare referitor la parametrii studiați au fost obținute și de către autorii Al Khalaf M.M. [4], Cleland J.G. [34], Pitt B. [40], Pinto R. [44], Zong W.N. [99].

Dinamica indicilor calității vieții sunt ilustrate în fig. 4.2.2. 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, a fost constatată 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 activităților habituale. Concomitent a diminuat severitatea durerii (BP), 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 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).

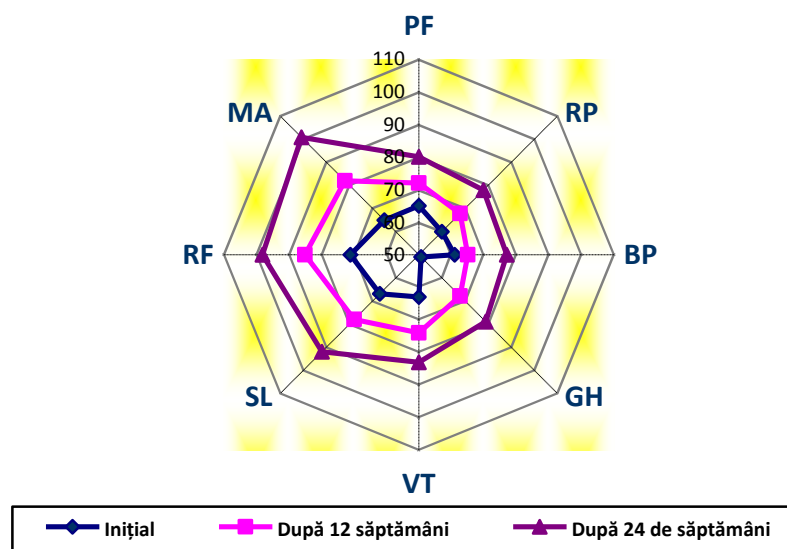


Figura 4.2.2 Dinamica indicilor calității vieții la tratamentul asociat cu losartan și lisinopril la pacienții cu ICC de origine ischemică.

Asocierea lisinoprilului și losartanului în terapia complexă a ICC a contribuit la reducerea semnificativă a simptomelor clinice și ecografice ale ICC, ceea ce a determinat ameliorarea indicilor calității vieții pacienților cu ICC de origine ischemică (fig. 4.2.2). Tratamentul aplicat îi permite pacientului să activeze mai eficient și sigur în situații sociale, în interiorul familiei și în autodeservire.

4.3 Inofensivitatea tratamentului asociat cu losartan și lisinopril la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică de origine ischemică

De rând cu studiile referitoare la eficacitatea și raționalitatea utilizării concomitente a blocantelor receptorilor angiotensinici și inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei în tratamentul insuficienței cardiace un moment important îl reprezintă inofensivitatea acestei asociații prin date relevante care vor demonstra posibilitatea includerii concomitente în tratamentul complex al bolnavilor cu ICC de origine ischemică a acestor două grupe importante de preparate. Unul dintre aspectele inofensivității tratamentului ICC este studiul influenței farmacoterapiei asupra indicilor metabolismului azotat în serul sanguin. Din aceste considerente a fost monitorizată dinamica pe parcursul tratamentului de durată concentrația creatininei, ureei și potasiului în ser, precum și clearance-ul creatininei (tab.4.3.1). Studiul acestor parametri este necesar și prin faptul că asocierea blocantelor receptorilor angiotensinici și inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei necesită noi argumente în vederea posibilității utilizării la pacienții cu disfuncții renale care pot prezenta precauții pentru administrarea acestora sau chiar contraindicații.

Concentrația creatininei în ser până la inițierea tratamentului a constituit $76,1 \pm 2,4 \mu\text{mol/l}$. După 12 săptămâni de tratament asociat valoarea indicelui s-a majorat până la $85,2 \pm 3,8 \mu\text{mol/l}$ (cu 11,9 %; $p < 0,05$), iar după 24 de săptămâni acesta a rămas practic neschimbat și a constituit $85,7 \pm 3,5 \mu\text{mol/l}$ (s-a majorat cu 12,6 % comparativ cu datele inițiale; $p < 0,05$) (tab.4.3.1).

Tabelul 4.3.1 Dinamica concentrației creatininei, ureei, potasiului în ser și clearanceul 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.

Inițial, concentrația ureei în serul la pacienții cu ICC de origine ischemică a fost în limitele normei și a constituit $4,3 \pm 0,3 \text{ mmol/l}$. După 12 săptămâni aceasta s-a majorat nesemnificativ până la $4,8 \pm 0,4 \text{ mmol/l}$ (cu 11,6 %; $p > 0,1$), iar după 24 de săptămâni practic nu s-a modificat – $4,9 \pm 0,4 \text{ mmol/l}$ (cu 13,9 %; $p > 0,1$) (fig. 4.3.1).

Concentrația potasiului în ser inițial a constituit în medie $4,3 \pm 0,4 \text{ mmol/l}$. Tratamentul asociat cu losartan și lisinopril timp de 12 săptămâni a determinat majorarea nesemnificativă a

indicelui dat până la $4,5 \pm 0,4$ mmol/l (cu 4,7 %; $p > 0,1$), fiind practic neschimbat și după 24 de săptămâni – $4,5 \pm 0,3$ mmol/l (cu 4,7 %; $p > 0,1$) (fig. 4.3.1.).

Datele prezentate în tabelul 4.3.1 demonstrează că tratamentul asociat cu losartan și lisinopril a influențat nesemnificativ concentrația în ser a creatininei, ureei și potasiului, iar majorarea acestor indici nu a depășit limitele normei.

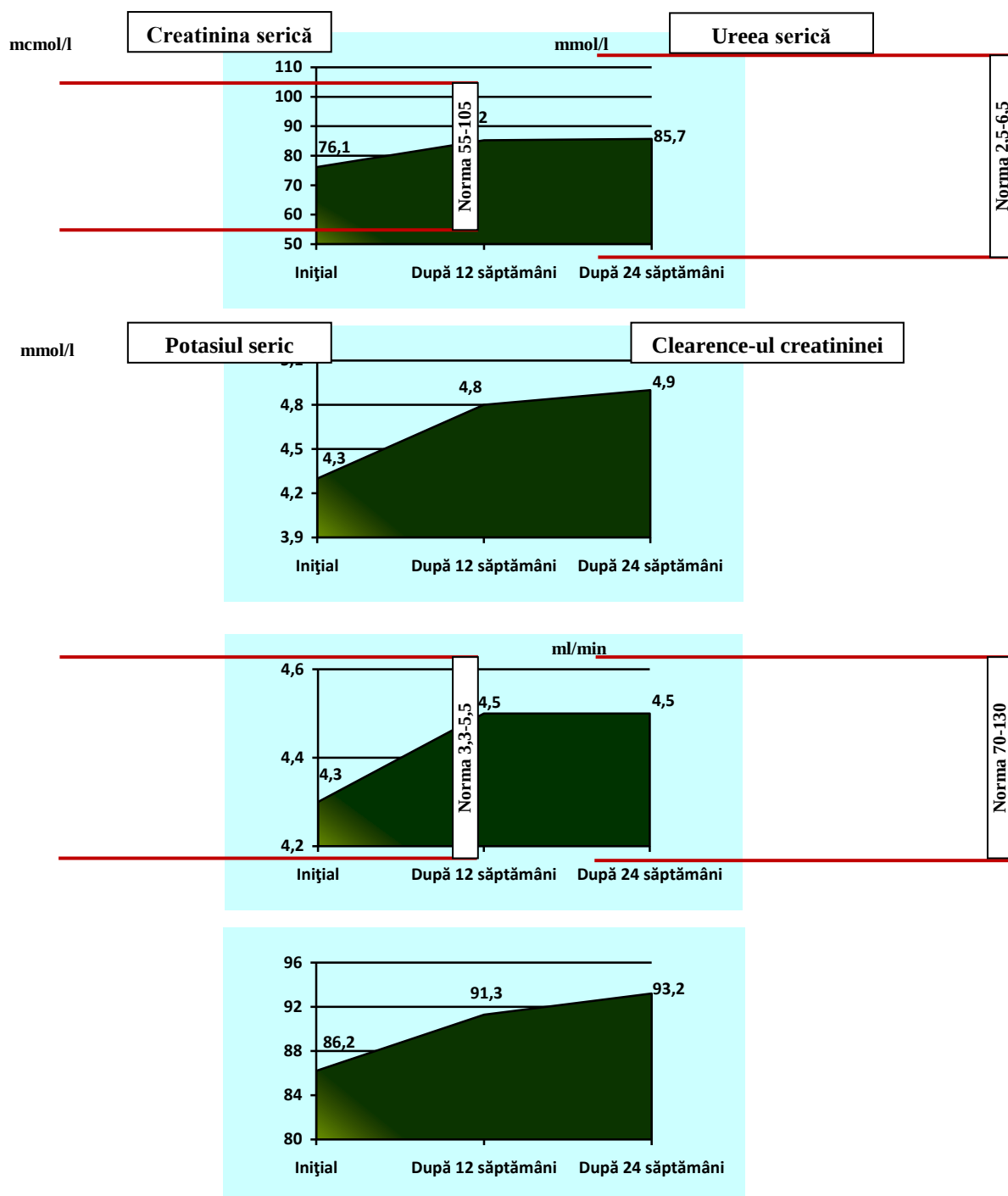


Figura 4.3.1 Dinamica concentrației creatininei, ureei, potasiului în ser și clearance-ului creatininei la tratamentul asociat cu losartan și lisinopril la bolnavii cu ICC de origine ischemică.

Clearence-ul creatininei (CC), de asemenea a avut tendință spre majorare. Valoarea medie inițială pe lot al indicelui a fost $86,2 \pm 4,6$ ml/min. După 12 săptămâni de tratament CC s-a majorat și a constituit $91,3 \pm 5,5$ ml/min (cu 5,9 %; $p > 0,1$), iar după 24 de săptămâni – până la $93,2 \pm 5,6$ ml/min (cu 8,1 %; $p > 0,1$) (fig. 4.1.4). În pofida tendinței de majorare a CC valorile acestuia nu au depășit limitele normei, iar administrarea asociată a losartanului și lisinoprilului nu a necesitat corecție sau anulare.

Toleranța la tratamentul medicamentos cu losartan și lisinopril a fost bună. Pe parcursul tratamentului au fost înregistrate efecte adverse (hipotensiune tranzitorie) care au necesitat micșorarea dozei în 3,1 % din cazuri. Stoparea administrării preparatelor nu a fost necesară în niciun caz.

4.4 Concluzii la capitolul 4

1. Asocierea losartanului și lisinoprilului la tratamentul complex al pacienților cu ICC de origine ischemică a determinat regresia semnificativă a simptomelor clinice și a clasei funcționale a ICC.
2. Tratamentul asociat cu losartan și lisinopril la pacienții cu ICC de origine ischemică a favorizat lucrul inimii prin ameliorarea parametrilor hemodinamici datorită micșorării tensiunii arteriale sistolice, diastolice și medii, pe fundalul reducerii frecvenței contracțiilor cardiace și rezistenței vasculare periferice. dimensiunilor camerilor cordului și indicilor remodelării miocardului cu îmbunătățirea funcției sistolice și diastolice.
3. Farmacoterapia complexă cu asocierea losartanului și lisinoprilului la pacienții cu ICC de origine ischemică a generat un efect pozitiv asupra parametrilor morfofuncționali ai cordului relevat prin îmbunătățirea funcției sistolice și diastolice, micșorarea dimensiunilor camerelor inimii și a indicilor remodelării miocardului.
4. Eficacitatea terapeutică a losartanului și lisinoprilului în tratamentul complex al pacienților cu ICC de origine ischemică s-a manifestat prin creșterea toleranței la efortul fizic și ameliorarea calității vieții.
5. Monitorizarea reacțiilor adverse, precum și a concentrației creatininei, ureei, potasiului și clearance-ului creatininei a demonstrat că tratamentul asociat cu losartan și lisinopril s-a dovedit inofensiv ce, de asemenea, a contribuit la ameliorarea calității vieții.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

În patogenia ICC se implică o cascadă complexă de procese neurohormonale, la originea cărora se regăsește activizarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și a celui simpato-adrenergic, majorarea concentrației hormonului antidiuretic și a factorului natriuretic atrial, dereglarea funcționării endoteliului și activarea sistemului citokinic. Toate cele expuse predetermină farmacoterapia corectă și schema terapeutică aplicată.

Tratamentul bolnavilor cu ICC are ca scop ameliorarea simptomelor patologiei, îmbunătățirea calității vieții pacienților, precum și diminuarea progresării bolii și a numărului de decese [2, 14, 33].

Rapiditatea dezvoltării și evoluției ICC și gradului de severitate a acesteia depind în majoritatea cazurilor de administrarea cât mai timpurie și alegerea patogenică adecvată a tratamentului medicamentos cu preparate medicamentoase contemporane.

Progresarea medicinei și a biologiei moleculare, studierea noilor verigi patogenice ale ICC au permis perfecționarea tacticii farmacoterapeutice a patologiei date prin utilizarea unor preparate cu mecanism de acțiune de bază original [15, 42]. Luând în considerație cele relatate anterior, elaborarea noilor scheme terapeutice de corecție a disfuncțiilor VS și îmbunătățirea celor existente reprezintă unul din scopurile de bază ale cardiologiei și farmacologiei clinice contemporane [29, 33].

Majoritatea preparatelor elaborate recent realizează efectul său la nivelul receptorilor. În prezent, se atrage mai multă atenție modulatorilor sistemelor neurohormonal și imun, pe când în trecut rolul de bază în tratamentul afecțiunilor cardiologice la pacienții cu ICC revenea preparatelor diuretice și glicozidelor cardiace [44, 116].

Insuficiența cardiacă cronică stimulează activitatea sistemului SRAA care acționează drept mecanism compensator la etapele inițiale ale patologiei prin reglarea TA, volumului debitului cardiac și gradului de perfuzie a organelor de importanță vitală (inima, creierul, ficatul), iar la etapele tardive duce spre agravarea disfuncției miocardului [25, 28, 34].

Activarea SRAA prin intermediul nivelului înalt de AII determină dereglarea morfologică și dezvoltarea hipertrofiei miocardului [12], precum și sporește masa relativă a matricei colagenice extracelulare [12], fapt care favorizează inițierea și progresarea ulterioară a proceselor de remodelare a miocardului.

Luând în considerație faptul că o mare parte din AII se formează în cord, vase și rinichi fără participarea ECA, este evident că IECA sunt incapabili să diminueze toate efectele nedorite ale SRAA cauzate de excesul de AII. Astfel, teoretic, un efect mai pronunțat în diminuarea activității SRAA ar trebui să-l manifeste antagoniștii receptorilor angiotensinei II care stopează

efectele cardiovasculare și renale nefavorabile ale AII, indiferent dacă aceasta se formează sub influența ECA sau a chimazei [48, 59, 100].

În rezultat, au apărut premise teoretice pentru administrarea concomitentă a terapiei asociate dintre IECA și antagoniștii receptorilor ATI la bolnavii cu dereglarea funcției VS de diferită etiologie.

Influența benefică a IECA se datorează în principal capacității lor de a diminua producerea AII, de a stopa eliminarea catecolaminelor și de a majora concentrația bradikininei în plasma sanguină prin inhibarea proceselor de degradare a acesteia [21, 38]. Elaborarea și implementarea în practică a IECA a permis influențarea ținută a sistemului SRAA prin preîntâmpinarea formării AII din AI [45, 143]. Inhibitorii ECA micșorează presarcina la bolnavii de ICC datorită diminuării AII și aldosteronului în sângele circulant și majorării în țesuturile periferice a conținutului de kinine vasodilatatoare, fapt care determină eliminarea excesului de sodiu și apă și, ulterior, diminuarea refluxului venos și a volumelor ventriculelor cardiace [32, 114].

În ceea ce privește efectele IECA la nivelul țesuturilor și organelor, se poate vorbi despre influență locală a preparatelor asupra pereților vasculari și sistemului SRAA în anumite organe și sisteme [19].

În studiile CONSENSUS, SAVE, AIRE a fost demonstrată incontestabil influența IECA asupra prognosticului vieții bolnavilor cu ICC, fapt care demonstrează că IECA diminuează statistic veridic riscul morții subite și infarctelor de miocard repetate și reduce evident progresarea ICC la bolnavii cu CPI cu disfuncția VS și semne de ICC.

Există date care confirmă, că utilizarea lisinoprilului în combinație cu preparate diuretice și glicozide cardiace determină reducerea mortalității cu 40% după 6 luni de tratament și cu 31 % după 12 luni ($p = 0,002$ și respectiv $0,001$) comparativ cu lotul de pacienți care au administrat tratamentul placebo [44].

Influența lisinoprilului (comparativ cu placebo) asupra mortalității și altor consecințe ale ICC cu FE a VS diminuată a fost studiată în studiul SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) [22, 55]. S-a înregistrat diminuarea veridică a mortalității generale cu 16%, celei cardiovasculare – cu 18% și celei din cauza progresării ICC – cu 22% la bolnavii care au administrat lisinopril în doze de la 2,5 până la 20 mg în zi comparativ cu lotul martor. Efectul benefic al lisinoprilului asupra supraviețuirii s-a păstrat pe parcursul a 4 ani, fiind mai pronunțat în primele 24 luni de tratament, iar mortalitatea generală s-a micșorat cu 23% [10, 18, 95].

Mecanismele de acțiune farmacologice ale antagoniștilor receptorilor angiotensinei II și ale IECA sunt asemănătoare. Însă, luând în considerație toleranța mai bună a primelor, a fost presupus că ARA II vor fi la fel sau chiar mai eficiente, decât IECA în ceea ce privește

îmbunătățirea prognosticului tardiv la bolnavii cu ICC, va fi posibil de a le administra la un număr mai mare de pacienți.

Este demonstrat că administrarea valsartanului la bolnavii de ICC are ca rezultat ameliorarea evoluției bolii și blocarea eficientă a proceselor de remodelare a miocardului VS. S-a demonstrat că valsartanul este la fel de eficient ca IECA și poate fi utilizat în tratamentul bolnavilor de ICC [23, 67, 80].

Rolul ARA II în tratamentul ICC este unul dintre cele mai importante dileme care a început să fie studiată minuțios îndată după implementarea preparatelor din această grupă. Rezultatele unor studii ample (ELITE și ELITE II, Val-HeFT, STRETCH, RESOLVED, SPICE, CHARM) cu utilizarea ARA II au prezentat rezultate contradictorii.

Datele literaturii afirmă că asocierea IECA și ARA II este adecvată mai ales la pacienții cu ICC de gravitate înaltă. Eliminarea completă a efectelor angiotensinei II, însă, poate fi argumentată și la etapele inițiale ale dezvoltării disfuncției contractile a miocardului ventriculului stâng [42, 58].

Este demonstrat că influența IECA asupra AII în ICC este insuficientă din cauza formării excesive a hormonului dat. Pentru a obține un efect maximal este necesar cel puțin de a dubla dozele preparatelor utilizate în prezent [70, 156]. Combinarea IECA cu ARA II duce la diminuarea vădită a concentrației hormonilor care favorizează progresarea disfuncției contractile a miocardului VS, mai ales a catecolaminelor și aldosteronului [29]. În legătură cu cele expuse anterior, sunt promițătoare posibilitățile acestei asocieri în prevenirea sau diminuarea remodelării sistemului cardiovascular la bolnavii cu ICC.

În studiul CHARM, de asemenea, au fost studiate efectele tratamentului asociat dintre IECA lisinopril și antagonistul receptorilor angiotensinei II candesartan. Adăugarea candesartanului la schema terapeutică care a inclus lisinoprilul a determinat diminuarea semnificativă a cotei mortalității și a spitalizărilor din cauze cardiovasculare cu 15 %, precum și la pacienții cu fracția de ejeție a ventriculului stâng diminuată [13, 49].

Eficiența și inofensivitatea combinării IECA cu ARA II în tratamentul ICC necesită confirmare în studii controlate. Deja există publicații (studiul Val-HeFT) în care sunt prezentate date despre diminuarea perioadei de spitalizare și ameliorarea calității vieții pacienților care au administrat aceste preparate asociate. În studiul RESOLVD, combinația IECA cu ARA II a determinat ameliorarea mai semnificativă a FE în comparație cu fiecare preparat aparte [44, 58, 132]. În pofida acestui fapt, pentru implementarea asocierii preparatelor în practica medicală la pacienții cu ICC este necesară rezolvarea unui șir de probleme, una dintre care este siguranța administrării asociate a IECA, ARA II și β -adrenoblocantelor. Eficiența administrării ultimelor la pacienții cu ICC este incontestabilă. În prezent, asocierea β -adrenoblocantelor și IECA reprezintă schema standard de tratament a ICC, chiar și în stadiul decompensat al bolii. Rezultatele unor studii,

inclusiv și Val-HeFT, relevă despre majorarea incidenței efectelor adverse în cazul asocierii ARA II la această schemă [54, 54]. În legătură cu acest fapt, este evident că trebuie evitată terapia cu ARA II la pacienții care necesită administrare permanentă de IECA și β -adrenoblocante. Indicarea ARA II se limitează la cazurile de ICC asimptomatică cu dereglări diastolice ale funcției contractile a miocardului.

Posibil, raționalitatea și efectul pozitiv al asocierii IECA și ARA II vor fi demonstrate în studiul controlat ONTARGET. În acest studiu au fost incluși 23400 de bolnavi care suferă de CPI și/sau ateroscleroza arterelor periferice, diabet zaharat sau care au suportat ictus cerebral. Pacienții vor administra ramipril, telmisartan sau asocierea lor pe parcursul a 5,5 ani. Concomitent se desfășoară studiul TRANSCEND care are drept scop studierea eficienței și a inofensivității telmisartanului la bolnavii ce suportă afecțiunile citate anterior și care nu tolerează IECA. Scopul principal al acestui studiu este determinarea incidenței generale a deceselor din cauze cardiovasculare, infarct acut de miocard, ictus și spitalizarea în legătură cu insuficiența cardiacă.

Asocierea dintre IECA și ARA II își păstrează actualitatea deoarece oferă blocarea completă a SRAA și, aparent, are proprietăți organoprotective accentuate. Prin urmare, administrarea ARA II va reduce doza de IECA și va îmbunătăți, toleranța tratamentului în ansamblu. Deși eficacitatea și inofensivitatea asocierii acestor medicamente s-au studiat predominant la pacienții cu ICC severă, putem presupune că în unele cazuri este justificată utilizarea ei timpurie (de exemplu, în dereglările preponderent diastolice ale contractilității miocardului VS). Dovezi certe despre siguranța utilizării în practica medicală a asocierii dintre IECA și ARA II s-au obținut doar la pacienții cu afecțiuni renale non-diabetice. Utilizarea acestei combinații are perspectivă 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 voluminoase [33, 58, 64].

În legătură cu cele expuse anterior, scopul cercetării noastre a fost de a studia aspectele clinico-farmacologice ale inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei lisinopril, antagonistului receptorilor angiotensinei II losartan și asocierii lor în tratamentul insuficienței cardiace cronice de origine ischemică, clasele funcționale II-IV.

Studiul a fost inițiat cu 120 de pacienți cu simptome stabile de ICC de origine ischemică, CF II-IV (conform clasificării Asociației Cardiologilor din New-York – NYHA (New-York Heart Association) cu FE a VS < 45%. Din numărul total de pacienți examinați 19 au fost excluși după etapa preliminară, iar 2 au decedat pe parcurs. Astfel, rezultatele expuse în

lucrare s-au obținut în urma analizei a 99 de pacienți care au urmat tratamentul conform design-ului.

Toți bolnavii au administrat tratament standard pentru ICC, care a inclus glicozide cardiace, preparate diuretice și antiagregante.

Loturile de bolnavi care au administrat diferite scheme terapeutice au fost comparabile conform vârstei, sexului și gravității bolii.

Rezultatele studiului au arătat, că la toți bolnavii de ICC de origine ischemică s-a obținut diminuarea simptomelor clinice ale patologiei și ameliorarea CF după 12 săptămâni de tratament.

În figura 1 este prezentată dinamica comparată a dispneei la efort și în repaus sub influența diferitor scheme terapeutice.

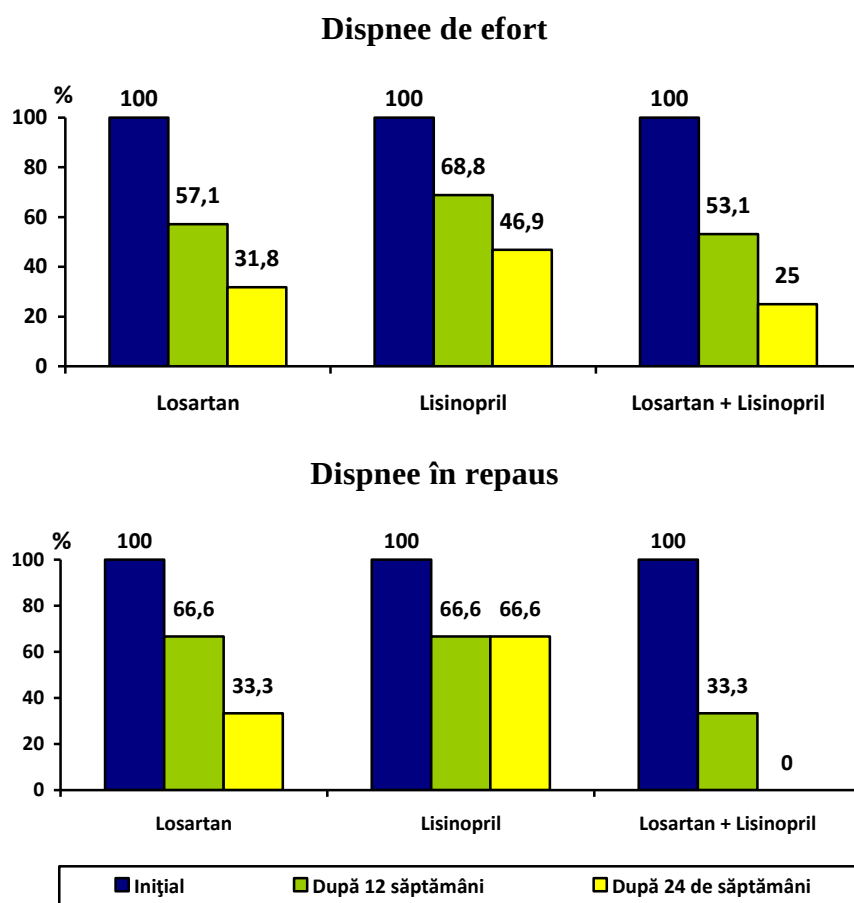


Figura 1. Dinamica comparată a numărului relativ de pacienți cu dispnee la efort și în repaus sub influența diferitor scheme terapeutice.

Datele prezentate în figura 1 demonstrează, că efectul cel mai benefic asupra dispneei la efort și în repaus l-a manifestat tratamentul asociat cu losartan și lisinopril. După 24 săptămâni de tratament combinat, numărul total de pacienți cu dispnee la efort a fost cu 6,8% mai mic decât cei care au primit tratament numai cu losartan și cu 21,9% decât cei care au primit tratament numai cu lisinopril. Dispneea în repaus s-a redus la toți pacienții care au administrat tratament

asociat, pe când sub influența losartanului sau lisinoprilului aceasta s-a menținut la 33,3% și respectiv 66,6%.

Simptomele clinice: dispneea paroxistică nocturnă, slăbiciunea generală, palpitațiile, acrocianoza și edemele periferice, de asemenea, au avut dinamică pozitivă mai pronunțată sub influența tratamentului asociat.

Pe parcursul studiului s-a monitorizat concentrația creatininei, ureei și potasiului seric, cât și clearance-ul creatininei pentru a evidenția la nivel biochimic efectele tratamentului. Datele obținute demonstrează că, indiferent de tratamentul aplicat, concentrația serică a creatininei, ureei și potasiului s-a majorat, diferențele fiind statistic veridice, însă valorile lor nu au depășit limitele normei. Totuși, creșterea indicilor studiați a fost mai puțin evidentă la pacienții care au administrat tratament asociat: după 24 săptămâni concentrația creatininei serice a fost cu 8,9% mai scăzută în comparație cu tratamentul solitar cu losartan sau lisinopril, concentrația ureei serice – cu 7,5%. Concentrația potasiului în ser s-a deosebit nesemnificativ între loturi.

Clearance-ul creatininei, de asemenea, a avut dinamică diferită în dependență de tratamentul aplicat. Tratamentul asociat a determinat majorarea mai puțin evidentă a indicelui studiat în comparație cu administrarea monoterapeutică a losartanului sau lisinoprilului (cu 4,9% în ambele cazuri).

Conform datelor literaturii, pentru lichidarea semnelor de decompensare cardiacă este necesar un tratament cu perindopril timp de 27-30 de zile, cu lisinopril – 26-28 de zile [28, 105].

În literatura de specialitate este specificat că dinamica pozitivă a simptomelor clinice pe fundalul tratamentului determină ameliorarea CF a ICC cu 26%, majorarea FE cu 20% și diminuarea cu 8% a dimensiunilor VS în diastolă.

Concomitent autorii accentuează că tratamentul administrat are cea mai mică eficiență clinică în cazul ICC CF III și IV, fapt care argumentează necesitatea și importanța depistării în stadiile inițiale a pacienților cu ICC și tratamentul lor precoce [49, 63, 129, 130].

Diminuarea CF a ICC s-a obținut în majoritatea cazurilor în lotul de bolnavi, care au administrat lisinopril sau asocierea lisinopril-irbesartan. Clasa funcțională a diminuat cu 23% și 25%, respectiv ($p < 0,05$, $p < 0,05$), iar în lotul de bolnavi care au administrat irbesartan – cu 17,6 % ($p < 0,05$).

În pofida acestui fapt, nu s-a obținut diferențe statistic semnificative între datele obținute (figura 2.)

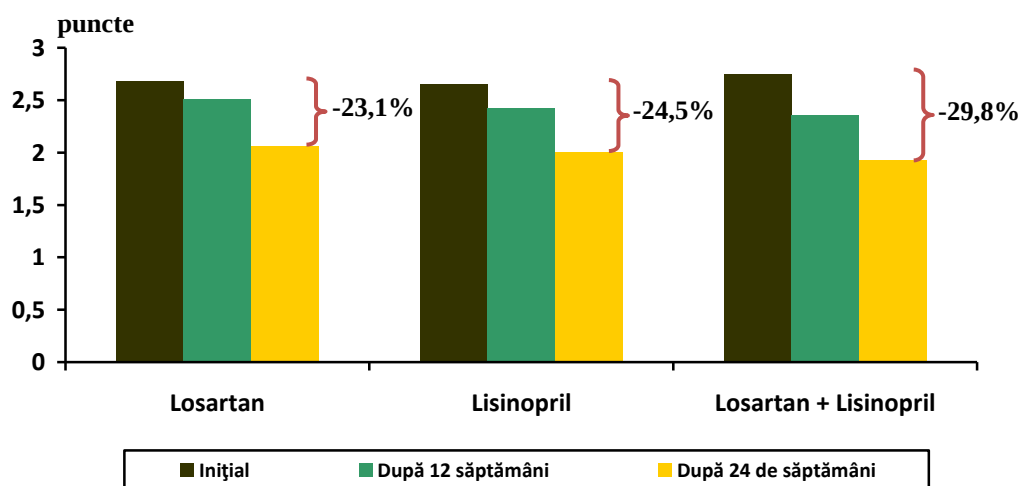


Figura 2. Dinamica comparată a CF a ICC sub influența diferitor scheme terapeutice.

Studiul nostru a demonstrat, că formula curativă ce combină losartan și lisinopril are efect pozitiv mai pregnant asupra CF a ICC și a determinat diminuarea indicelui respectiv cu 29,8% în comparație cu 23,1% și respectiv 24,5% sub influența losartanului sau lisinoprilului (fig. 2).

Gradul de influență asupra dinamicii simptomelor clinice ale ICC a depins de doza preparatelor studiate. Aceasta se referă atât la pacienții care au administrat losartan, cât și lisinopril. Diminuarea CF a ICC a fost mai evidentă în lotul de bolnavi care au administrat losartan în doză de 100 mg/zi (cu 24,0 %; $p < 0,001$) și mai puțin evidentă – în doză de 50 mg/zi (14,8%; $p < 0,05$). Sub influența lisinoprilului CF a diminuat cu 11,3% ($p < 0,05$) la pacienții care au administrat lisinopril în doză de 5 mg/zi, cu 18,7% ($p < 0,001$) – în doză de 10 mg/zi și cu 24,3% – în doză de 20 mg/zi ($p < 0,001$) (fig. 3).

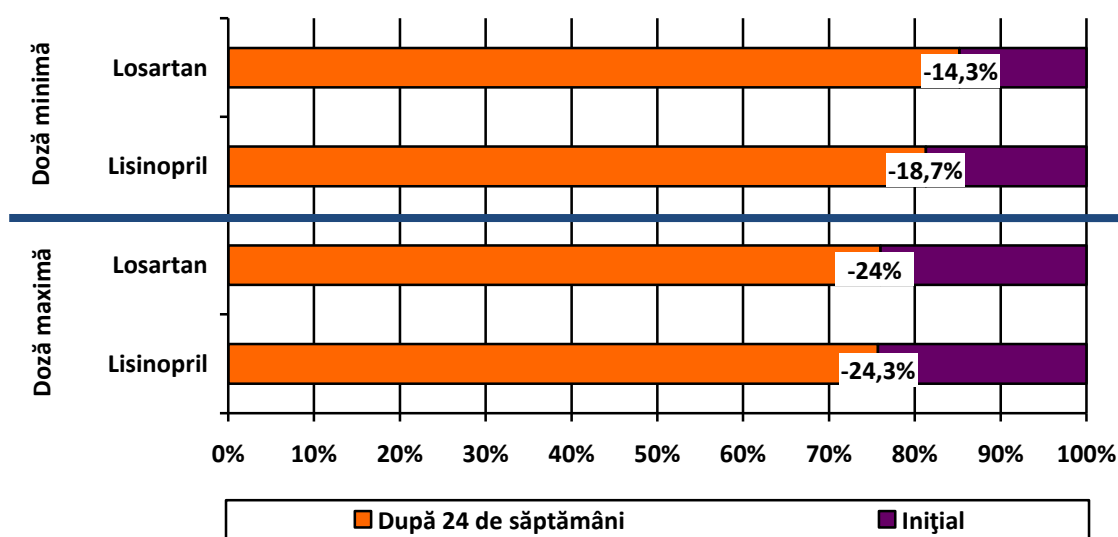


Figura 3. Dinamica comparată a CF a ICC sub influența diferitor doze.

Toleranța farmacoterapiei a fost bună în toate loturile, însă în lotul de bolnavi care au administrat tratamentul asociat s-au înregistrat mai puține efecte adverse decât în loturile care au administrat losartan sau lisinopril în monoterapie. Astfel, în lotul de bolnavi care au administrat losartan la 2 (5,7%) pacienți s-a înregistrat hipotonie, la 1 (2,9%) – urticarie. În lotul de bolnavi care au administrat lisinopril la 2 bolnavi (6,3%) s-a înregistrat hipotonie, iar la 2 (6,3%) – tuse uscată. În lotul care a administrat tratament asociat la 1 (3,1%) s-a înregistrat hipotonie și la 1 (3,1 %) – tuse uscată.

Datele despre toleranța la preparatele studiate obținute în studiul nostru coincid cu rezultatele studiului clinic multicentric CHARM [125, 144].

Analiza dinamicii CF a CPI pe parcursul tratamentului cu losartan, lisinopril sau asocierea lor pe fundalul tratamentului de bază a demonstrat, că după 24 săptămâni de tratament s-a obținut diminuarea CF a CPI cu 15,8%, 9,3% și respectiv 20,5%. Numărul de accese anginoase într-o săptămână s-a micșorat cu 73,7% ($p > 0,05$) sub influența losartanului, cu 33,9% sub influența lisinoprilului și cu 86,2 % sub influența tratamentului asociat ($p > 0,05$) (fig. 4).

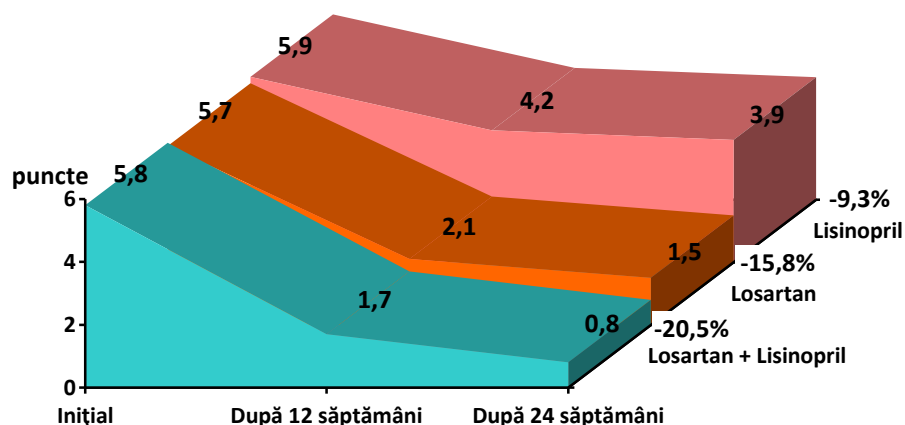


Figura 4. Dinamica comparată a CF a CPI sub influența diferitor scheme terapeutice.

Analiza frecvenței și cauzelor spitalizărilor a relevat că mai frecvent s-au spitalizat în primele 3 luni de tratament pacienții cu CF a ICC de gradul IV.

Influența losartanului, lisinoprilului și asocierii lor asupra indicilor hemodinamicii întrucâtva s-a deosebit.

În lotul care a administrat lisinopril s-a înregistrat o diminuare mai pronunțată a FCC, însă diferențele de alte 2 loturi au fost statistic neveridice.

După 24 săptămâni de tratament la pacienții care au administrat losartan s-a înregistrat diminuarea statistic neveridică a TAs cu 4,4% ($p > 0,05$), TAd cu 8,6% ($p > 0,05$) (fig. 5.5), TA medii cu 6,7% ($p > 0,05$), a RVT cu 12,0% ($p > 0,05$). Frecvența contracțiilor cardiace nu s-a modificat esențial.

Trebuie menționat faptul, că diminuarea TAs și a TAd a fost mai evidentă la pacienții cu HTA concomitentă. La pacienții cu ICC și HTA s-a obținut diminuarea TAs cu 7,1% ($p > 0,05$), a TAd – cu 7,8% ($p > 0,05$).

Diminuarea semnificativă și statistic veridică s-a obținut în loturile care au administrat lisinopril sau tratament asociat.

Astfel, la pacienții care au administrat lisinopril timp de 24 săptămâni s-a obținut diminuarea FCC cu 6,5% ($p > 0,05$), a TAs – cu 6,2% ($p > 0,05$) și a TAd – cu 9,7% ($p > 0,05$) (fig. 5.5). Tensiunea arterială medie a diminuat cu 5,9% ($p > 0,05$), RVPT – cu 0,2% ($p > 0,05$) comparativ cu datele inițiale.

Analiza comparată a efectului hipotensiv al lisinoprilului la bolnavii de ICC cu/fără HTA concomitentă a relevat modificări calitativ similare. După 24 săptămâni de tratament, la bolnavii cu HTA concomitentă s-a obținut diminuarea statistic veridică a TAs cu 6,1% ($p > 0,05$), TAd – cu 5,8% ($p > 0,05$). La bolnavii de ICC cu valori inițiale normale ale TA, TAs a diminuat cu 2,7% ($p > 0,05$), TAd – cu 2,9% ($p > 0,05$).

La pacienții care au administrat tratamentul asociat cu losartan și lisinopril pe parcursul a 24 de săptămâni nu s-au înregistrat modificări statistic veridice ale FCC, TAs a diminuat statistic veridic cu 13,4% ($p > 0,05$), TAd – cu 9,4% ($p > 0,05$) și TAm – cu 7,5% ($p > 0,05$) (fig. 5). Modificarea RVPT a fost nesemnificativă.

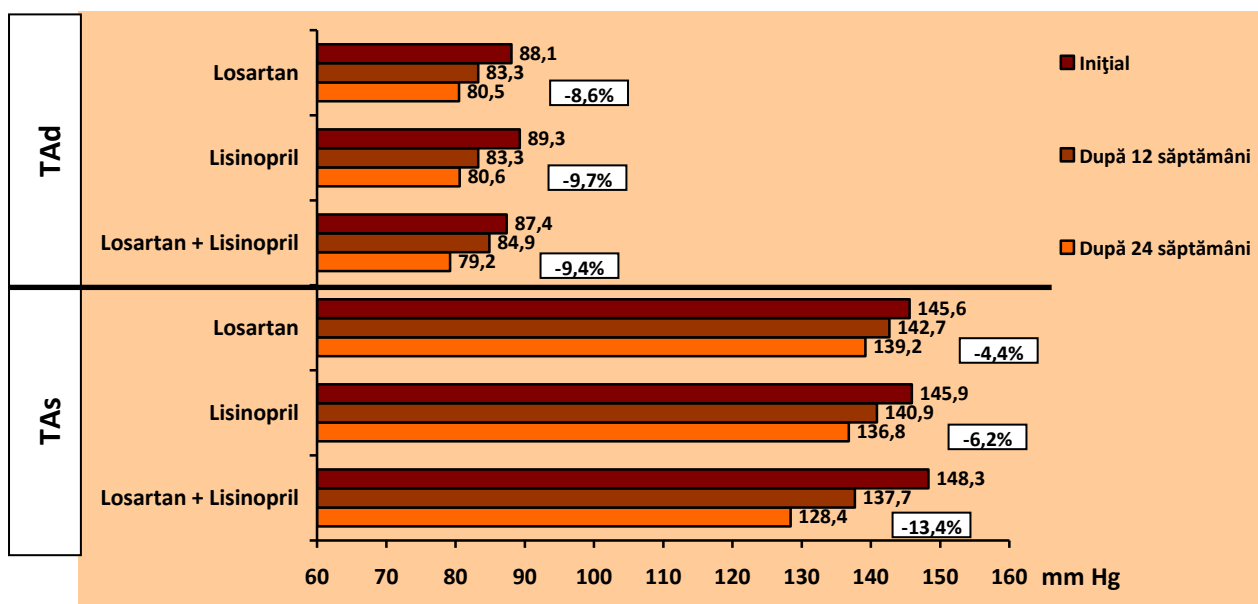


Figura 5. Dinamica comparată a TAs și TAd sub influența diferitor scheme terapeutice.

Astfel, tratamentul asociat de lungă durată cu losartan și lisinopril nu a influențat semnificativ FCC, însă a avut influență pronunțată asupra TA la bolnavii cu ICC comparativ cu administrarea acestor preparate în monoterapie. Diferențe statistic veridice nu au fost

semnalate în ceea ce privește acțiunea schemelor terapeutice studiate asupra TA și a FCC la pacienții cu ICC cu/fără HTA concomitentă.

Datele obținute în studiul nostru despre efectul pozitiv asupra parametrilor morfofuncționali ai cordului în tratamentul cu IECA, ARA sau asocierea acestora sunt similare datelor studiilor internaționale care indică că utilizarea IECA lisinopril pe o durată de 24 săptămâni de către pacienții cu ICC CF II-IV determină diminuarea DTD cu 4,7% ($p < 0,05$), DTS – cu 5,1% ($p < 0,05$) și majorarea FE cu 5,2% ($p < 0,05$) [48, 60, 74].

După 12 săptămâni de tratament în loturile care au administrat lisinopril sau tratamentul asociat a avut loc o dinamică evidentă a volumelor VS prin diminuarea DTS și DTD, precum și ameliorarea funcției contractile a miocardului VS, însă diferențele de indicii inițiali au fost statistic neveridice.

După 24 săptămâni în lotul de bolnavi care au administrat losartan s-a obținut diminuarea statistic veridică a DTS cu 11,2% ($p < 0,001$) și a DTD cu 9,6% ($p < 0,05$), FE a VS s-a majorat cu 11,3% ($p < 0,001$). În lotul de bolnavi care au administrat lisinopril DTS s-a micșorat cu 5,1% ($p < 0,05$) și DTD cu 5,0 % ($p < 0,05$), FE a VS s-a majorat cu 4,8% ($p < 0,001$). Pe fondalul tratamentului asociat diametrele telesistolice și telediastolice s-au micșorat cu 11,7% ($p < 0,05$) și 9,5% ($p < 0,05$), respectiv, FE a VS s-a majorat cu 8,7% ($p < 0,05$; figura 6).

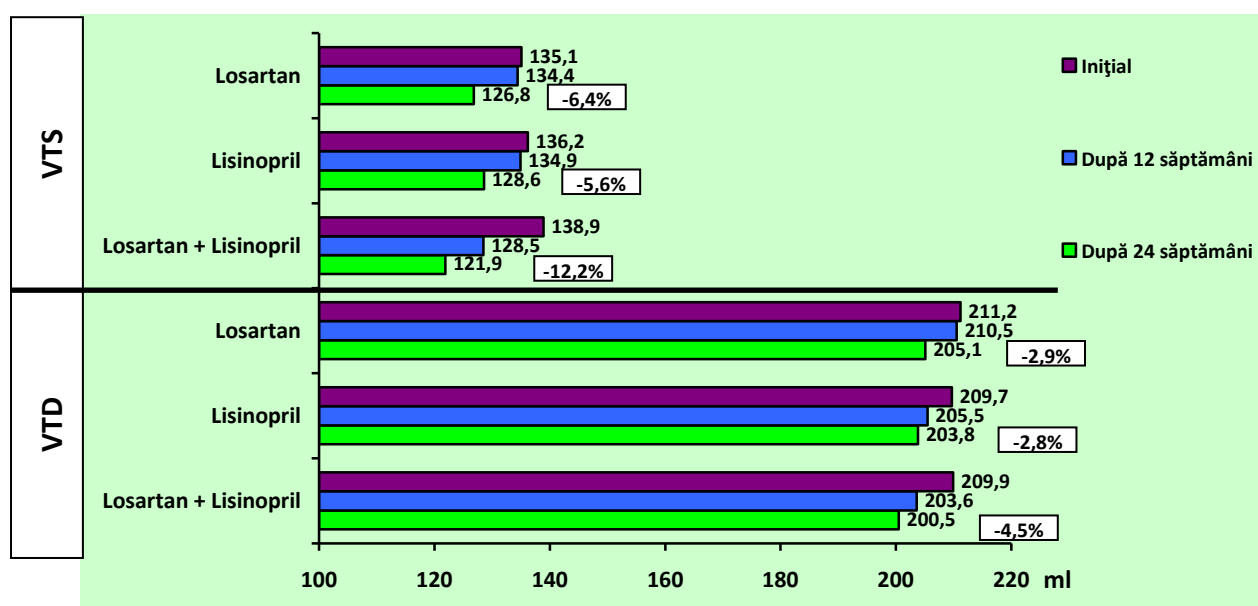


Figura 6. Dinamica comparată a VTS și VTD sub acțiunea diferitor scheme terapeutice.

În dependență de doza preparatelor administrate s-a observat o tendință diferită de modificare a indicilor morfofuncționali ai cordului, cele mai evidente modificări obținându-se la pacienții care au administrat doze mari de losartan sau lisinopril.

Cea mai semnificativă dinamică a DC s-a înregistrat la pacienții cu ICC CF III care au administrat losartan și lisinopril adăugător la tratamentul cu diuretice și glicozide cardiace. Date

similare s-au obținut și în studiul Irbesartan Heart Failure Trial, unde s-a stabilit majorarea statistic veridică a FE a VS și a toleranței la efortul fizic, fapt care s-a manifestat prin diminuarea simptomelor ICC [29, 35, 110]. Rezultatele altor studii similare relatează despre faptul că administrarea concomitentă a ARA II și IECA nu majorează riscul hipotensiunii arteriale la pacienții cu ICC [124, 132].

Unul dintre indicii funcționali de bază ai cordului este PE ventriculului stâng. În figura 7 este prezentată evoluția acestui indice sub influența diferitor scheme de tratament.

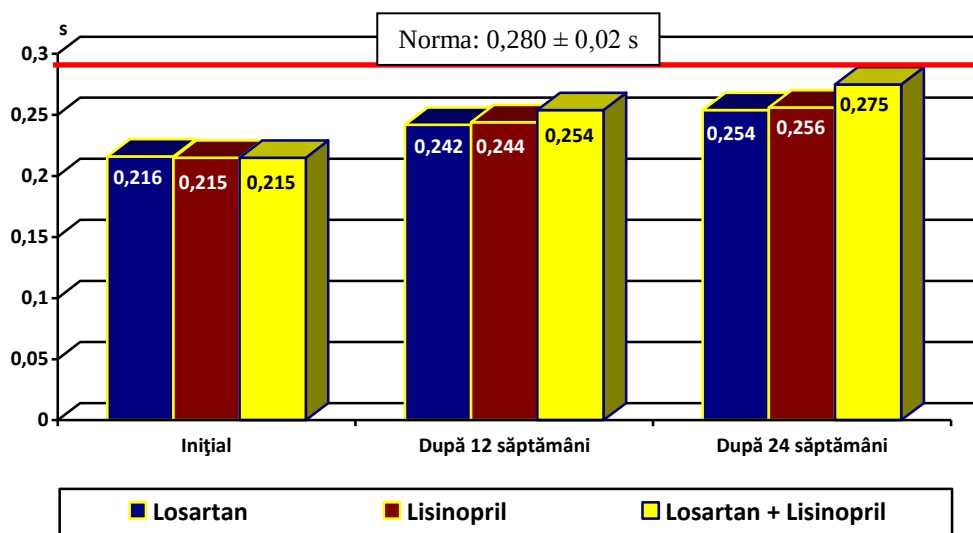


Figura 7. Dinamica comparată a PE sub influența diferitor scheme terapeutice.

Datele prezentate în figura 7 demonstrează că durata inițială a PE a fost practic identică indiferent de tratamentul administrat.

După 24 săptămâni de tratament efectul terapiei cu losartan sau lisinopril a fost practic similar, PE majorându-se cu 17,8% (de la $0,216 \pm 0,001$ până la $0,254 \pm 0,002$ s; $p < 0,001$) și respectiv cu 19,1% (de la $0,215 \pm 0,001$ până la $0,256 \pm 0,002$ s; $p < 0,001$). Tratamentul asociat cu losartan și lisinopril, însă, a avut efect semnificativ (majorarea PE cu 27,9%) și a determinat revenirea PE practic la valoarea normală – până la $0,275 \pm 0,002$ s; ($p < 0,001$).

Astfel, concluzionăm că efectul cel mai pronunțat asupra duratei PE a VS l-a avut administrarea tratamentului asociat adițional la cel de bază, ceea ce indică la restabilirea contractilității miocardului mai aproape de eukinezie.

Unul dintre scopurile de bază ale terapiei ICC este ameliorarea calității vieții pacienților cu ICC, care se caracterizează prin majorarea activității fizice a bolnavilor.

În studiul nostru la toți bolnavii cu ICC, indiferent de tratamentul aplicat, s-a majorat toleranța la efortul fizic prin majorarea lucrului total (LT) efectuat și duratei toleranței (DT).

Cu toate acestea, toleranța la efortul fizic a crescut mai evident la pacienții care au administrat losartan și lisinopril: LT – cu 59% ($p < 0,05$), DT – cu 36,3% ($p < 0,05$). La pacienții care au administrat losartan și lisinopril separat, dinamica indicilor testului

veloergometric a fost similară: LT s-a majorat cu 59,0% ($p < 0,05$) și 601 % ($p < 0,05$), iar DT – cu 36,3% ($p < 0,05$) și respectiv 26,2% ($p < 0,05$).

În fig. 8 sunt ilustrate valorile indicilor calității vieții obținute după 24 de săptămâni de tratament cu losartan, lisinopril sau asocierea lor.

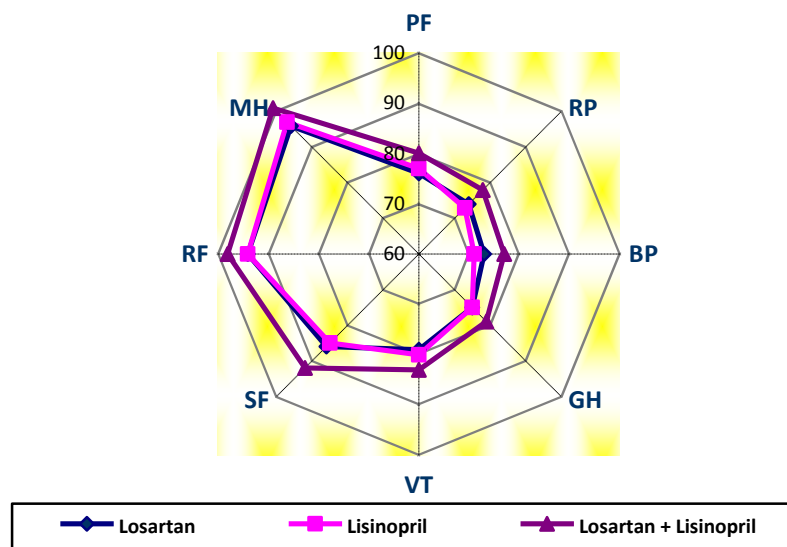


Figura 8. Valorile indicilor calității vieții după 24 de săptămâni de tratament cu losartan, lisinopril sau asocierea lor.

Includerea losartanului, lisinoprilului sau asocierii lor în terapia complexă a pacienților cu ICC de origine ischemică contribuie la reducerea simptomelor clinice și ecografice ale ICC și CPI, ceea ce contribuie la ameliorarea indicilor calității vieții acestora (fig. 5.8). Datele ilustrate în figură arată că rezultatul final comparativ este relativ similar în cazul administrării losartanului sau lisinoprilului, pe când tratamentul asociat a demonstrat un efect mai favorabil atât față de fiecare indice individual, cât și față de tabloul cumulativ al calității vieții. Majorarea a astfel de indici ca SF (activitatea socială), RF (funcționalitatea emoțională habituală) și MH (sănătatea psihologică) a permis pacienților să participe mai eficient în cadrul activităților sociale, celor de familie și de autodeservire.

În figura 9 sunt prezentate cauzele ce au definit stoparea efortului fizic pe fondalul diferitor scheme de medicație.

Datele prezentate în fig. 9 arată că în toate loturile de observare subcurativă s-a obținut diminuarea numărului de pacienți care au stopat CEM din cauza oboselii și majorarea celor care au stopat testul din cauza depresiei segmentului ST. Acest fapt demonstrează ameliorarea funcției de pompă a inimii. Prezența depresiei segmentului ST indică persistența CPI.

	Losartan		
	115		
Inițial	După 12 săptămâni	După 24 săptămâni	

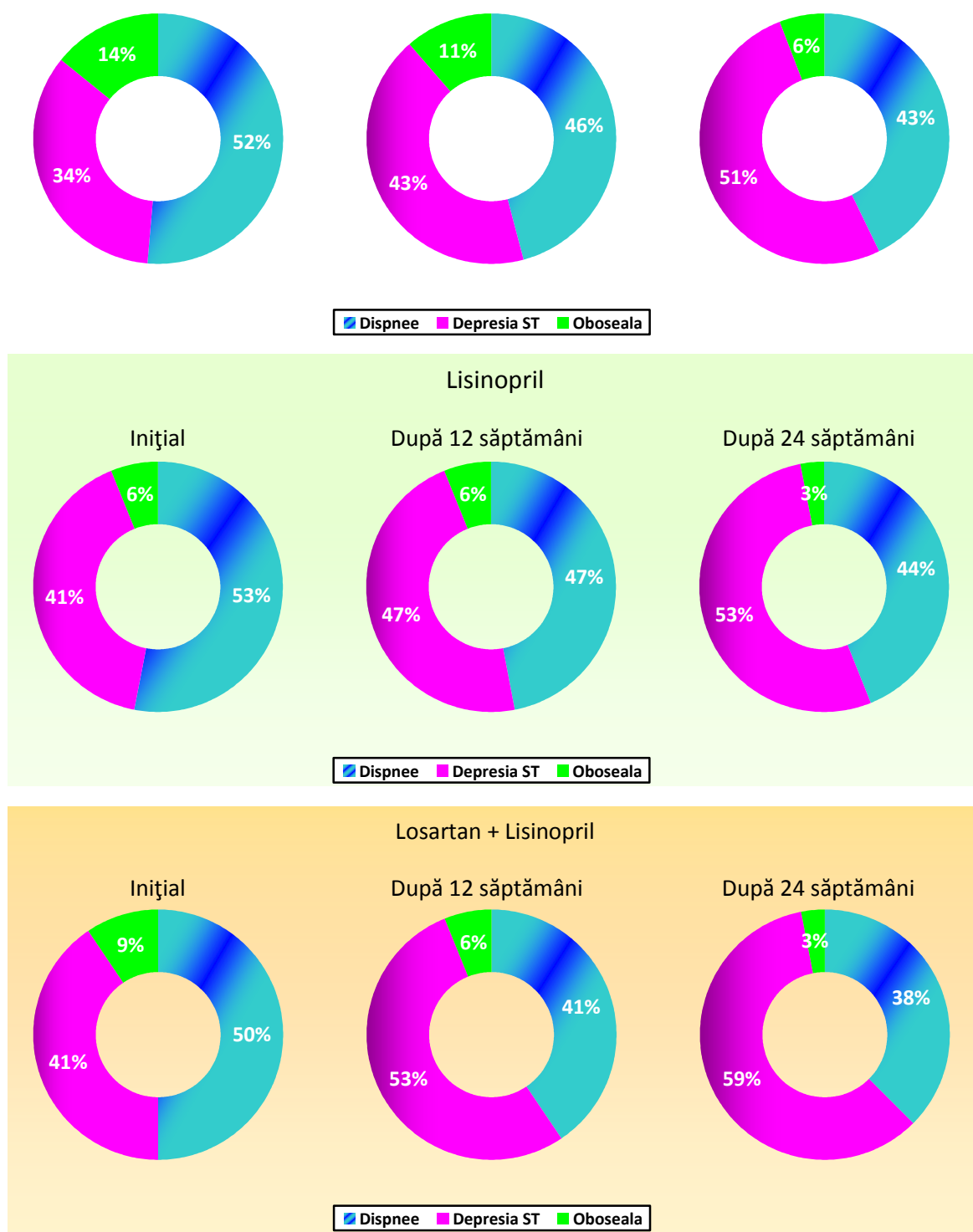


Figura 9. Cauza stopării efortului fizic pe fondalul diferitor scheme terapeutice.

În baza analizei datelor obținute putem concluziona:

1. Analiza comparativă a rezultatelor obținute a demonstrat o eficacitate superioară a tratamentului asociat cu losartan și lisinopril în comparație cu utilizarea preparatelor de sine statător, indiferent de indicii studiați.
2. Rezultatele obținute sunt comparabile cu rezultatele literaturii internaționale de specialitate, ce confirmă eficiența și raționalitatea utilizării asociate a losartanului și lisinoprilului.
3. Asocierea preparatelor losartan și lisinopril la tratamentul complex al ICC are efect benefic terapeutic, precum și economic.

CONCLUZIILE 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) comparativ 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 toleranța la efort fizic și calitatea vieții pacienților la tratamentul complex cu losartan, lisinopril și, în special, 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 teme “Diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace cronice” la facultatea Medicină nr.1 Departamentul Medicina Internă Disciplina Boli Ocupaționale.

BIBLIOGRAFIE

1. Butorov I., Bodrug N.I., Tofan E., Cojocaru A. Noi posibilități de tratament al pacienților cu risc cardiovascular înalt. În: Curierul Medical. Chișinău, 2009, nr.1, p.17-21.
2. Carauș A., Popescu L., Batyraliev A., Ciobanu N., Durnea A., Țîmbalari A. Influence of divers therpeutical programs on diastolic disfunction in moderate-severe arterial hypertension. În: The Turkish Journal of Cardiology 2010; p.100-104.
3. Ciobanu N. Rigiditatea arterială: indicii relevanți și metodologia de determinare. În: “Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale”, 2010, nr.4 (18), p.256-268.
4. Ciobanu N. Reactivitatea arterială a pacienților cu insuficiență cardiacă: aspect applicative. În: “Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale”, 2010, nr.2 (25), p.228-236
5. Ciobanu N. Evaluarea proprietăților mecanice arteriale: aspecte clinice, experimentale și terapeutice. În: “Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale”, 2010, nr.2 (25), p.248-264.
6. Ciobanu N. Noi oportunități în depistarea precoce a patologiei vasculare. În: “Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale”, 2006, nr.1 (5), p.104-110.
7. Ciobanu N., Tcaciuc L., Cobeț V. Diastola ventriculului stâng și fluxul venos pulmonar în cardiomiopatia hipertrofică – studiu Eco Doppler. În: Revista Română de Cardiologie, al XL-lea Congres Național de Cardiologie, România, Sinaia, 2009, vol. 14, nr. 3, p.152.
8. Cobeț V., Popovici M., Ciobanu N., Popovici I. Fluxul coronarian în diferite tipuri de afectare a cordului. În: Rezumatele Congresului al XL-lea de Cardiologie, România, Sinaia, 26–29 septembrie 2001, Revista Română de Cardiologie, Vol. XIV, Nr.3, 2009, p.90
9. Cobeț V., Ciobanu N., Popovici I. Realizarea legii Bowditch în cordul afectat. În: Rezumatele celui de al XL-lea Congres de Cardiologie, România, Sinaia, 26–29 septembrie 2008, Revista Română de Cardiologie, Vol. XIV, Nr.3, 2009, p.70
10. Cobeț V., Ivanov V., Popovici I., Ciobanu N., Moraru I., Anton E., Ciobanu L. Unele evidențe de remodelare coronariană funcțională în insuficiența cardiacă. În: Al 46-lea Congres Național de Cardiologie (Sinaia-România, 15-18 septembrie 2011), Revista Română de Cardiologie, vol. XXII. Supliment A, p.A103-A104.
11. Cobeț V., Ivanov V., Popovici I., Popovici M., Ciobanu N., Moraru I. Unele considerațiuni terapeutice vis-a-vis de modularea activității sistemului endotelinic în uzura cronică a miocardului. În: Revista română de cardiologie, 2009, vol 20 N1 p.3-7
12. Popovici M., Cobeț V., Popovici I., Ciobanu N., Ivanov V., Todiraș M., Ciobanu L., Moraru I. Unele semnificații ale reactivității coronariene în insuficiența cardiacă. În: “Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale”, 2008, nr.4 (18), p.40-57

13. Lîsfi D., Ciobanu N., Aprodu S. Valoarea informativă a parametrilor variabilității ritmului cardiac la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. În: "Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale", 2008, nr.4 (18), p.162-166.
14. Popovici M., Kobets V., Popovici I., Ciobanu N., Moraru I., Anton E., Ciobanu L. Several evidences of coronary functional remodeling in heart failure. În: Al 46-lea Congres Național de Cardiologie (Sinaia-România, 15-18 septembrie 2012), Revista Română de Cardiologie, vol. XXII. Supliment A, p.A104.
15. Popovici M., Cobeț V., Ciobanu N., Popovici I., Ivanov V., Moraru I., Ciobanu L. Reactivitatea arterială și coronariană în insuficiența cardiacă. În: Revista Română de Cardiologie, al 48-lea Congres Național de Cardiologie, România, Sinaia, 2012, p. 137-140.
16. Popovici M., Cobeț V., Ciobanu N., Popovici I., Ciobanu L., Ivanov V. Reactivitatea cardiovasculară în insuficiența cardiacă. Monografie. Chișinău, POLIDANUS, 2010, 214 p.
17. Popovici M., Cobeț V., Todiraș M., Ivanov V., Popovici I., Ciobanu N., Moraru I., Ciobanu L. Unele efecte terapeutice ale antagoniștilor receptorilor endotelinici în insuficiența cardiacă experimentală. În: Revista Română de Cardiologie, nr.1, vol. XX, 2011, p 7-9.
18. Popovici M., Ivanov V., Rudi V., Ciobanu N., Jalbă P. Prevalența și impactul morbid al celor mai potenți factori de risc în populația rurală a Republicii Moldova. În: "Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale", 2012, nr.1 (5), p.12-20
19. Popovici M., Costin S., Cobeț V., Ivanov V., Ciobanu N., Popovici I., Moraru I., Ciobanu L. Inerențe patogenetice ale insuficienței cardiace cardiomiopatie. În: "Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale", 2012, nr.1 (5), p.42-49
20. 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. Materialele conferinței spitalului clinic al Ministerul Sănătății. În: Curierul medical. Chișinău, 2010, nr.3 (315), p. 125-129.
21. Popovici M., Cobeț V., Popovici I., Ciobanu N., Ivanov V., Todiraș M., Ciobanu L., Moraru I. Unele semnificații ale reactivității coronariene în insuficiența cardiacă. În: "Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale", 2010, nr.4 (18), p.40-57.
22. Lîsfi D., Ciobanu N., Aprodu S. Valoarea informativă a parametrilor variabilității ritmului cardiac la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. În: "Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale", 2008, nr.4 (18), p.162-166.
23. Butorov I., Bodrug N.I., Tofan E., Cojocar A. Noi posibilități de tratament al pacienților cu risc cardiovascular Înalt. în: Curierul Medical. Chișinău, 2009, nr.1, p.17-21.
24. 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. Materialele

conferinței spitalului clinic al Ministerul Sănătății. În: Curierul medical. Chișinău, 2010, nr.3 (315), p. 125-129.

25. Tofan E., Bodrug N., Barba D., Cosciug I., Baraniuc L.. Eficacitatea ozonoterapiei la pacienții varstnici în asociere cu angor pectoral stabil prin evaluarea probelor cicloergometrice. În: Curierul medical. Chișinău, 2012, nr. 3 (327), p. 58-61.

26. Tofan E., Bodrug N., Barbă D., Calancea V.. Optimizarea tratamentului bolnavilor cu insuficiență cardiacă cronică prin administrarea remediilor medicamentoase – losartanului, lisinoprilului și a combinației lor. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, vol. II. Chișinău, 2012, p.81-88.

27. Tofan E., Butorov I., Gonciar V., Butorov S., Necula G., Scutaru C.. Metodă contemporană de tratament al insuficienței cardiace cronice cu fracție de ejeție diminuată. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, vol. II. Chișinău, 2011, p.74-78.

28. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агее Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.

29. Бокерия Л.А., Рабогиников В.Г., Бузиашвили Ю.И. и др. Ишемическая болезнь сердца у больных с низкой сократительной способностью миокарда левого желудочка (диагностика, тактика, лечение). — М.: НЦССХ им. А.М. Бакулева ДАМН, 2009, 195 с.

30. Гуревич М.А. Бета-адреноблокаторы в терапии сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2012; 1:77-87.

31. Кобец В., Иванов В., Попович И., Попович М., Чобану Н., Морару И. Некоторые эффекты модуляции активности эндотелиновой системы при экспериментальном поражении сердца. În: Кардиология, 8, 2005, с.33-37.

32. Мухин В.П., Савельева В.В. Роль кардиоцитопротекторов в терапии сердечной недостаточности ишемического генеза. Российский кардиологический журнал. 2009; 1:49-57.

33. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная недостаточность, 2009; 10 (2).

34. Попович М.И., Кобец В.А., Чебану Н.В., Иванов В.М., Тодираш М.П., Попович И.М., Морару И.Л., Чебану Л.М. Некоторые особенности сосудистой реактивности при сердечной недостаточности. В: Кардиология, 7, 2010, Москва, Россия, с.38-42.

35. Тофан Е. Оптимизация фармакотерапии хронической сердечной недостаточности. În: Curierul medical. Кишинев, 2012, nr. 6, стр. 11-15.

36. Усольцева Е., Барбараш И., Кашталап П. и др. В: Высокотехнологичные методы диагностики и лечения заболеваний сердца, крови и эндокринных органов, 2010. стр. 238-239.

37. Усольцева Е., Барбараш Щ., Кашталап П. и др. Значение мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании и развития сосудистых событий у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Вестник Кузбасского научного центра. В: Актуальные вопросы здравоохранения. Кемерово, 2010. с. 163-164.
38. Е. Н. Усольцева, О. Л. Барбараш, В. В. Кашталап и др. Прогностическая значимость мозгового натрийуретического пептида в оценке течения инфаркта Сердечная недостаточность-2009: материалы Всерос. Abhayaratna WP. Echocardiography for the "superior doctor": a call to action in the management of heart failure. JACC Cardiovasc Imaging. 2012 Feb; 5 (2):141-3. PubMed PMID: 2234081.
39. Adebayo PB, Alebiosu OC. ACE-I induced angioedema: a case report and review of literature. Cases J. 2009 Jul 27; 2:7181. PubMed PMID: 19829931; PubMed Central PMCID: PMC2740143.
40. Al Khalaf MM, Thalib L, Doi SA. Cardiovascular outcomes in high-risk patients without heart failure treated with ARBs: a systematic review and meta-analysis. Am J Cardiovasc Drugs. 2009;9(1):29-43. doi: 10.2165/00129784-200909010-00004. Review. PubMed PMID: 19178130.
41. 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. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22413912.
42. Anderson G. Chronic conditions: making the case for ongoing care. Baltimore: Johns Hopkins University, December 2002.
43. Ararat E, Brozovich FV. Losartan decreases p42/44 MAPK signaling and preserves LZ+ MYPT1 expression. PLoS One. 2009;4(4):e5144. Epub 2009 Apr 9. PubMed PMID: 19357768; PubMed Central PMCID: PMC2663051.
44. Aronson D, Krum H. Novel therapies in acute and chronic heart failure. Pharmacol Ther. 2012 Mar 23. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22475446.
45. Atherton JJ. Stage B heart failure: rationale for screening. Heart Fail Clin. 2012 Apr;8(2):273-83. PubMed PMID: 22405666.
46. Azizi-Namini P, Ahmed M, Yan AT, Keith M. The Role of B Vitamins in the Management of Heart Failure. Nutr Clin Pract. 2012 Apr 19. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22516940.
47. Barra S, Vitagliano A, Cuomo V, Vitagliano G, Gaeta G. Vascular and metabolic effects of angiotensin II receptor blockers. Expert Opin Pharmacother. 2009 Feb;10(2):173-89. Review. PubMed PMID: 19236192.
48. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Redfield MM, Felker GM, O'Connor CM, Chen HH, Rouleau JL, Givertz MM, Semigran MJ, Mann D, Deswal A, Bull DA, Lewinter MM, Braunwald E. Cardiorenal rescue study in acute decompensated heart failure: rationale and design of CARRESS-HF, for the Heart Failure Clinical Research Network. J Card Fail. 2012 Mar;18(3):176-82. Epub 2012 Feb 2. PubMed PMID: 22385937.

49. Belonje AM, Westenbrink BD, Voors AA, von Haehling S, Ponikowski P, Anker SD, van Veldhuisen DJ, Dickstein K. Erythropoietin levels in heart failure after an acute myocardial infarction: determinants, prognostic value, and the effects of captopril versus losartan. *Am Heart J*. 2009 Jan;157(1):91-6. Epub 2008 Oct 28. PubMed PMID: 19081402. Black HR, Davis B, Barzilay J, Nwachuku C, Baimbridge C, Marginean H, Wright JT Jr, Basile J, Wong ND, Whelton
50. P. Dart RA, Thadani U; Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Metabolic and clinical outcomes in nondiabetic individuals with the metabolic syndrome assigned to chlorthalidone, amlodipine, or lisinopril as initial treatment for hypertension: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Diabetes Care*. 2008 Feb;31(2):353-60. Epub 2007 Nov 13. PubMed PMID: 18000186.
51. Blozik E, Eisele M, Scherer M. [Improvements in survival in patients with heart failure]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012 Apr;55(4):552-7. German. PubMed PMID: 22441525.
52. Bönner G, Smolka W, Jung C, Bestehorn K. Efficacy and safety of losartan 100 mg or losartan 100 mg plus hydrochlorothiazide 25 mg in the treatment of patients with essential arterial hypertension and CV risk factors: observational, prospective study in primary care. *Curr Med Res Opin*. 2009 Apr;25(4):981-90. PubMed PMID: 19254206.
53. Van den Borne SW, Isobe S, Zandbergen HR, Li P, Petrov A, Wong ND, Fujimoto S, Fujimoto A, Lovhaug D, Smits JF, Daemen MJ, Blankesteyn WM, Reutelingsperger C, Zannad F, Narula N, Vannan MA, Pitt B, Hofstra L, Narula J. Molecular imaging for efficacy of pharmacologic intervention in myocardial remodeling. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 Feb;2(2):187-98. PubMed PMID: 19356555.
54. Bramlage P, Schindler C. Differences in pharmacology and their translation into differences in clinical efficacy--a comparison of the renin angiotensin blocking agents irbesartan and losartan. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Mar;11(4):521-35. Review. PubMed PMID: 20030566.
55. Bristow MR, Abraham WT. Anti-adrenergic effects of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Eur Heart J*. 1995;16(Suppl K):37-41
56. Burnier M, Wuerzner G. Pharmacokinetic evaluation of losartan. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011 May;7(5):643-9. Epub 2011 Mar 22. Review. PubMed PMID: 21417956.
57. Chen YT, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Angiotensin-converting enzyme inhibitor dosages in elderly patients with heart failure. *Am Heart J*. 2009 Mar;141(3):410-7. PubMed PMID: 11231438.
58. Chin BS, Langford NJ, Nuttall SL, Gibbs CR, Blann AD, Lip GY. Anti-oxidative properties of beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors in congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008 Mar;5(2):171-4. PubMed PMID: 12644008.

59. Chitnis AS, Aparasu RR, Chen H, Johnson ML. Effect of certain angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality in heart failure: a multiple-propensity analysis. *Res Social Adm Pharm.* 2012 Mar;8(2):145-56. Epub 2011 Apr 21. PMID: 21511540
60. Cleland JG, Coletta AP, Freemantle N, Ahmed D, Rubis P, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association meeting 2009: HEAAL, FAIR-HF, J-CHF, HeartMate II, PACE and a meta-analysis of dose-ranging studies of beta-blockers in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010 Feb;12(2):197-201. PubMed PMID: 20083627.
61. Connelly KA, Advani A, Advani S, Zhang Y, Thai K, Thomas S, Krum H, Kelly DJ, Gilbert RE. Combination Angiotensin Converting Enzyme and Direct Renin Inhibition in Heart Failure following Experimental Myocardial Infarction. *Cardiovasc Ther.* 2011 Jul 4. doi: 10.1111/j.1755-5922.2011.00292.x. [Epub ahead of print]. PMID: 21884026
62. Corsonello A, Antonelli Incalzi R, Pistelli R, Pedone C, Bustacchini S, Lattanzio F. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2011 Dec;17 Suppl 1:S21-8. Review. PubMed PMID: 22209926.
63. Crespo MJ, Cruz N, Altieri PI, Escobales N. Lisinopril and losartan are more effective than carvedilol in preventing dilated cardiomyopathy in the Syrian cardiomyopathic hamster. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2008 Sep;13(3):199-206. Epub 2008 Jul 1. PubMed PMID: 18593848.
64. Cushman WC, Davis BR, Pressel SL, Cutler JA, Einhorn PT, Ford CE, Oparil S, Probstfield JL, Whelton PK, Wright JT Jr, Alderman MH, Basile JN, Black HR, Grimm RH Jr, Hamilton BP, Haywood LJ, Ong ST, Piller LB, Simpson LM, Stanford C, Weiss RJ. Mortality and morbidity during and after the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012 Jan;14(1):20-31. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00568.x. Epub 2011 Dec 9. PMID: 22235820
65. Cuypers S, Van Meerbeeck S, De Pauw M. ACE inhibitor-induced angioedema of the small intestine: a case report. *Acta Cardiol.* 2011 Oct;66(5):645-8. PMID: 22032061
66. Davis BR, Kostis JB, Simpson LM, Black HR, Cushman WC, Einhorn PT, Farber MA, Ford CE, Levy D, Massie BM, Nawaz S; ALLHAT Collaborative Research Group. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Circulation.* 2008 Nov 25;118(22):2259-67. Epub 2008 Nov 10. PubMed PMID: 19001024; PubMed Central PMCID: PMC2775475.
67. De Mello WC. Intracrine action of angiotensin II in the intact ventricle of the failing heart: angiotensin II changes cardiac excitability from within. *Mol Cell Biochem.* 2011 Dec;358(1-2):309-15. Epub 2011 Jul 9. PubMed PMID: 21744071.
68. Delea TE, Taneja C, Moynahan A, Thomas SK, Frech-Tamas F, Oster G. Valsartan versus lisinopril or extended-release metoprolol in preventing cardiovascular and renal events in patients

- with hypertension. *Am J Health Syst Pharm*. 2007 Jun 1;64(11):1187-96. PubMed PMID: 17519461.
69. Desai A. Current understanding of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Opin Cardiol* 2007;22:578-585
70. Desai RJ, Ashton CM, Deswal A, Morgan RO, Mehta HB, Chen H, Aparasu RR, Johnson ML. Comparative effectiveness of individual angiotensin receptor blockers on risk of mortality in patients with chronic heart failure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Mar;21(3):233-40. doi: 10.1002/pds.2175. Epub 2011 Jul 22. PubMed PMID: 21786364.
71. Desvigne-Nickens P. Heart failure prevention is the best option to stem high costs and disease burden: research for more effective heart failure treatment is needed. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011 Mar;4(2):143-5. PubMed PMID: 21406669.
72. Doehner W, von Haehling S, Anker SD. Losartan: the dose does it. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Aug;11(12):2117-9. PubMed PMID: 20497092.
73. Eklind-Cervenka M, Benson L, Dahlström U, Edner M, Rosenqvist M, Lund LH. Association of candesartan vs losartan with all-cause mortality in patients with heart failure. *JAMA*. 2011 Jan 12;305(2):175-82. PubMed PMID: 21224459.
74. El Desoky ES. Drug therapy of heart failure: an immunologic view. *Am J Ther*. 2011 Sep;18(5):416-25. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181d169db. Review. PubMed PMID: 20592661.
75. Erokhina IL, Okovityi SV, Kulikov AN, Kazachenko AA, Emel'ianova OI. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on the density of myocardial, pericardial and pulmonary rat mast cells under experimental heart failure. *Tsitologiya*. 2009;51(9):735-40. PubMed PMID: 19899705.
76. Erol A. High-dose versus low-dose losartan in patients with heart failure. *Lancet*. 2010 Mar 27;375(9720):1079; author reply 1079-80. PubMed PMID: 20346806.
77. Ess SM, Lüscher TF, Szucs TD. High dose lisinopril in heart failure: economic considerations. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2002 Jul;16(4):365-71. PubMed PMID: 12652106.
78. Ferreira JC, Moreira JB, Campos JC, Pereira MG, Mattos KC, Coelho MA, Brum PC. Angiotensin receptor blockade improves the net balance of cardiac Ca(2+) handling-related proteins in sympathetic hyperactivity-induced heart failure. *Life Sci*. 2011 Mar 28;88(13-14):578-85. Epub 2011 Jan 26. PubMed PMID: 21277865.
79. Follath F. Challenging the dogma of high target doses in the treatment of heart failure: is more always better? *Arch Cardiovasc Dis*. 2009 Nov;102(11):785-9. Epub 2009 Nov 13. Review. PubMed PMID: 19944395.
80. Fruhwald F, Pieske B. Candesartan vs losartan and mortality in patients with heart failure. *JAMA*. 2011 Apr 20;305(15):1540-1; author reply 1541-2. PubMed PMID: 21505131.

81. Fuchs FD, Fuchs SC, Moreira LB, Gus M, Nóbrega AC, Poli-de-Figueiredo CE, Mion D, Bortolotto L, Consolim-Colombo F, Nobre F, Coelho EB, Vilela-Martin JF, Moreno H Jr, Cesarino EJ, Franco R, Brandão AA, de Sousa MR, Ribeiro AL, Jardim PC, Afiune Neto A, Scala LC, Mota M, Chaves H, Alves JG, Sobral Filho DC, Pereira e Silva R, Figueiredo Neto JA, Irigoyen MC, Castro I, Steffens AA, Schlatter R, de Mello RB, Mosele F, Ghizzoni F, Berwanger O. A comparison between diuretics and angiotensin-receptor blocker agents in patients with stage I hypertension (PREVER-treatment trial): study protocol for a randomized double-blind controlled trial. *Trials*. 2011 Feb 24;12:53. PubMed PMID: 21349192; PubMed Central PMCID: PMC3056809.
82. Gaig P, San Miguel-Moncin MM, Bartra J, Bonet A, García-Ortega P. Usefulness of patch tests for diagnosing selective allergy to captopril. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2001;11(3):204-6. PubMed PMID: 11831455.
83. Giamouzis G., Triposkiadis F., Butler J. et al. "Heart failure," *Cardiology Research and Practice*, vol. 2011, Article ID 159608, 2011.
84. Giamouzis G., Kalogeropoulos A., Georgiopoulou V. et al., "Hospitalization epidemic in patients with heart failure: risk factors, risk prediction, knowledge gaps, and future directions," *Journal of Cardiac Failure*, vol. 17, no. 1, pp. 54–75, 2011.
85. Giordano A., Scalvini S., Zanelli E. et al., "Multicenter randomised trial on home-based telemanagement to prevent hospital readmission of patients with chronic heart failure," *International Journal of Cardiology*, vol. 131, no. 2, pp. 192–199, 2009.
86. Grimm RH, Davis BR, Piller LB, Cutler JA, Margolis KL, Barzilay J, Dart RA, Graumlich JF, Murden RA, Randall OS; ALLHAT Collaborative Research Group. Heart failure in ALLHAT: did blood pressure medication at study entry influence outcome? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009 Sep;11(9):466-74. PubMed PMID: 19751458; PubMed Central PMCID: PMC2788785.
87. Günther S, Baba HA, Hauptmann S, Holzhausen HJ, Grossmann C, Punkt K, Kusche T, Jones LR, Gergs U, Neumann J. Losartan reduces mortality in a genetic model of heart failure. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2010 Sep;382(3):265-78. Epub 2010 Aug 10. PubMed PMID: 20697885.
88. Guo X, Wang J, Elimban V, Dhalla NS. Both lisinopril and losartan attenuate sarcolemmal Na⁺-K⁺-ATPase remodeling in failing rat heart due to myocardial infarction. *Can J Physiol Pharmacol*. 2008 Apr;86(4):139-47. PubMed PMID: 18418421.
89. Haddad H, Mielniczuk L, Davies RA. Recent advances in the management of chronic heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2012 Mar;27(2):161-8. PubMed PMID: 22233978.
90. Health tips. When heart failure worsens. *Mayo Clin Health Lett*. 2011 Dec;29(12):3. PubMed PMID: 22295295.

91. Inomata T. Chronic heart failure: progress in diagnosis and treatment. Topics: III. Progress in prevention, control and treatment: 2. General measures in heart failure management. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2012 Feb 10;101(2):375-8. Japanese. PubMed PMID: 22523806.
92. Jessup JA, Westwood BM, Chappell MC, Groban L. Dual ACE-inhibition and AT1 receptor antagonism improves ventricular lusitropy without affecting cardiac fibrosis in the congenic mRen2.Lewis rat. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2009 Aug;3(4):245-57. Epub 2009 Jun 16. PubMed PMID: 19531557; PubMed Central PMCID: PMC2825563.
93. Johnson TJ, Basu S, Pisani BA, Avery EF, Mendez JC, Calvin JE Jr, Powell LH. Depression predicts repeated heart failure hospitalizations. *J Card Fail*. 2012 Mar;18(3):246-52. Epub 2012 Jan 27. PubMed PMID: 22385946.
94. Kageyama S. Clinical trials of ACE inhibitors and ARB for treatment of patients with hypertension, heart failure, and diabetic nephropathy in Japan--special reference to the dosage schedule and adverse effects. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2008 Mar;131(3):180-1. Review. Japanese. PubMed PMID: 18421844.
95. Kalogirou F, Lambrinou E, Middleton N, Sourtzi P. Cypriot nurses' knowledge of heart failure self-management principles. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2012 Mar 28. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22457377.
96. Kalsekar I, Koehler J, Mulvaney J. Impact of ACE inhibitors on mortality and morbidity in patients with AMI: Does tissue selectivity matter? *Value Health*. 2011 Jan;14(1):184-91. PMID: 21211501
97. Kang SM, Oh J, Hong N. High-dose versus low-dose losartan in patients with heart failure. *Lancet*. 2010 Mar 27;375(9720):1079; author reply 1079-80. PubMed PMID: 20346808.
98. Kang YM, Ma Y, Elks C, Zheng JP, Yang ZM, Francis J. Cross-talk between cytokines and renin-angiotensin in hypothalamic paraventricular nucleus in heart failure: role of nuclear factor-kappaB. *Cardiovasc Res*. 2008 Sep 1;79(4):671-8. Epub 2008 May 10. PubMed PMID: 18469338; PubMed Central PMCID: PMC2732061.
99. Kaplan N. Candesartan vs losartan and mortality in patients with heart failure. *JAMA*. 2011 Apr 20;305(15):1541; author reply 1541-2. PubMed PMID: 21505132.
100. Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res* 2004;94:1533-1542
101. Kazi D, Deswal A. Role and optimal dosing of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure. *Cardiol Clin*. 2008 Feb;26(1):1-14, v. Review. PubMed PMID: 18312901.

102. Khan M, Khan RA, Islam F, Laghari J, Jamali SN. To study the efficacy of Losartan on urinary uric acid excretion in Thiazide induced hyperuricemic and hypertensive patients. *Pak J Pharm Sci.* 2011 Oct;24(4):583-7. PubMed PMID: 21959825.
103. Kleiber AC, Zheng H, Sharma NM, Patel KP. Chronic AT1 receptor blockade normalizes NMDA-mediated changes in renal sympathetic nerve activity and NR1 expression within the PVN in rats with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010 May;298(5):H1546-55. Epub 2010 Feb 19. PubMed PMID: 20173042; PubMed Central PMCID: PMC2867447.
104. Knütter I, Kottra G, Fischer W, Daniel H, Brandsch M. High-affinity interaction of sartans with H⁺/peptide transporters. *Drug Metab Dispos.* 2009 Jan;37(1):143-9. Epub 2008 Sep 29. PubMed PMID: 18824524.
105. Krum H. Optimising management of chronic heart failure. *Lancet.* 2009 Nov 28;374(9704):1808-9. Epub 2009 Nov 16. PubMed PMID: 19922996.
106. Li Z, Dahlöf B, Okin PM, Kjeldsen SE, Wachtell K, Ibsen H, Nieminen MS, Jern S, Devereux RB. Left bundle branch block and cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension study. *J Hypertens.* 2008 Jun;26(6):1244-9. PubMed PMID: 18475164.
107. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834-1843
108. Lukawski K, Janowska A, Jakubus T, Tochman-Gawda A, Czuczwar SJ. Angiotensin AT1 receptor antagonists enhance the anticonvulsant action of valproate in the mouse model of maximal electroshock. *Eur J Pharmacol.* 2010 Aug 25;640(1-3):172-7. Epub 2010 May 11. PubMed PMID: 20465998.
109. Luttik ML, Brons M, Jaarsma T, Hillege HL, Hoes A, de Jong R, Linssen G, Lok DJ, Berger M, van Veldhuisen DJ. Design and methodology of the COACH-2 (Comparative study on guideline adherence and patient compliance in heart failure patients) study: HF clinics versus primary care in stable patients on optimal therapy. *Neth Heart J.* 2012 Apr 24. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22527916.
110. Lymperopoulos A, Rengo G, Zincarelli C, Kim J, Koch WJ. Adrenal beta-arrestin 1 inhibition in vivo attenuates post-myocardial infarction progression to heart failure and adverse remodeling via reduction of circulating aldosterone levels. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jan 18;57(3):356-65. PubMed PMID: 21232674; PubMed Central PMCID: PMC3087631.
111. Maejima Y, Nobori K, Ono Y, Adachi S, Suzuki J, Hirao K, Isobe M, Ito H; Heart Failure by Coadministration of Statin and Angiotensin-II Receptor Blocker (HF-COSTAR) Trial Investigators.

- Synergistic effect of combined HMG-CoA reductase inhibitor and angiotensin-II receptor blocker therapy in patients with chronic heart failure: the HF-COSTAR trial. *Circ J.* 2011;75(3):589-95. Epub 2011 Jan 14. PubMed PMID: 21242642.
112. Matusik P, Dubiel M, Wizner B, Fedyk-Łukasik M, Zdrojewski T, Opolski G, Dubiel J, Grodzicki T. Age-related gap in the management of heart failure patients. The National Project of Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases - POLKARD. *Cardiol J.* 2012;19(2):146-52. PubMed PMID: 22461047.
113. McKelvie R. Randomised controlled trial: Compared with low-dose losartan, high-dose losartan decreases risk of death or hospital admission for heart failure in people with heart failure who are intolerant to ACE inhibitors. *Evid Based Med.* 2010 Apr;15(2):51-2. PubMed PMID: 20436124.
114. McMurray JJ, Swedberg K. HEAAL: the final chapter in the story of angiotensin receptor blockers in heart failure--lessons learnt from a decade of trials. *Eur J Heart Fail.* 2010 Feb;12(2):99-103. PubMed PMID: 20083618.
115. 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. doi: 10.2165/11597620-000000000-00000. PubMed PMID: 22188593.
116. Meredith PA, Jarvis SC. Comments on systematic review of clinical- and cost-effectiveness of candesartan and losartan in hypertension and heart failure. *Int J Clin Pract.* 2011 Aug;65(8):911; author reply 912. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02700.x. PubMed PMID: 21762314.
117. Montgomery TD, Cohen AE, Garnick J, Spadafore J, Boldea E. Nutrition Assessment, Care, and Considerations of Ventricular Assist Device Patients. *Nutr Clin Pract.* 2012 Apr 20. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22523158.
118. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329-1338
119. Mujib M., Giamouzis G., Agha S. A. et al., "Epidemiology of stroke in chronic heart failure patients with normal sinus rhythm: findings from the DIG stroke sub-study," *International Journal of Cardiology*, vol. 144, no. 3, pp. 389–393, 2010.
120. Nair AP, Timoh T, Fuster V. Contemporary medical management of systolic heart failure. *Circ J.* 2012;76(2):268-77. Epub 2012 Jan 12. PubMed PMID: 22240600.

121. Narayen G, Mandal SN. Vasopressin receptor antagonists and their role in clinical medicine. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Mar;16(2):183-91. PubMed PMID: 22470853; PubMed Central PMCID: PMC3313734.
122. Nichols K. J., Van Tosh A., DeBondt P. et al. normal limits of gated blood pool SPECT count-based regional cardiac function parameters. *The International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2008, 24:7: 717-725.
123. Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Kaetsu Y, Mizuta E, Sugihara S, Ishida K, Yanagihara K, Hisatome I, Shigemasa C. Addition of losartan to angiotensin-converting enzyme inhibitors improves insulin resistance in patients with chronic heart failure treated without β -blockers. *Circ J.* 2010 Nov;74(11):2346-52. Epub 2010 Sep 4. PMID: 20827028
124. Ogawa K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Brain AT1 receptor activates the sympathetic nervous system through toll-like receptor 4 in mice with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011 Nov;58(5):543-9. Erratum in: *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012 Feb;59(2):206. PubMed PMID: 21822148.
125. Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Kaetsu Y, Mizuta E, Sugihara S, Ishida K, Yanagihara K, Hisatome I, Shigemasa C. Addition of losartan to angiotensin-converting enzyme inhibitors improves insulin resistance in patients with chronic heart failure treated without β -blockers. *Circ J.* 2010 Nov;74(11):2346-52. Epub 2010 Sep 4. PubMed PMID: 20827028.
126. Okin PM, Devereux RB, Kjeldsen SE, Edelman JM, Dahlöf B. Incidence of heart failure in relation to QRS duration during antihypertensive therapy: the LIFE study. *J Hypertens.* 2009 Nov;27(11):2271-7. PubMed PMID: 19834342.
127. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J.* 2012 Apr 16. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22507981.
128. Parrinello G, Paterna S, Torres D, Di Pasquale P, Mezzero M, La Rocca G, Cardillo M, Trapanese C, Caradonna M, Licata G. One-year renal and cardiac effects of bisoprolol versus losartan in recently diagnosed hypertensive patients: a randomized, double-blind study. *Clin Drug Investig.* 2009;29(9):591-600. doi: 10.2165/11315250-000000000-00000. PubMed PMID: 19663521.
129. Piller LB, Baraniuk S, Simpson LM, Cushman WC, Massie BM, Einhorn PT, Oparil S, Ford CE, Graumlich JF, Dart RA, Parish DC, Retta TM, Cuyjet AB, Jafri SZ, Furberg CD, Saklayen MG, Thadani U, Probstfield JL, Davis BR. Long-term follow-up of participants with heart failure in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Circulation.* 2011 Oct 25;124(17):1811-8. Epub 2011 Oct 3. PMID: 21969009
130. Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M, Humphries K, Behlouli H, Tu JV. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart

failure. CMAJ. 2008 May 6;178(10):1303-11. PubMed. PMID: 18458262; PubMed Central PMCID: PMC2335176.

131. Pinto R, Gradman AH. Direct renin inhibition: an update. Curr Hypertens Rep. 2009 Dec;11(6):456-62. Review. PubMed PMID: 19895758.

132. Punkt K, Kusche T, Günther S, Adams V, Jones LR, Neumann J. Changes in metabolic profile and population of skeletal muscle fibers of mice overexpressing calsequestrin: influence of losartan. Acta Histochem. 2011 Sep;113(5):547-55. Epub 2010 Jul 9. PubMed PMID: 20619444.

133. Rafael-Fortney JA, Chimanji NS, Schill KE, Martin CD, Murray JD, Ganguly R, Stangland JE, Tran T, Xu Y, Canan BD, Mays TA, Delfin DA, Janssen PM, Raman SV. Early treatment with lisinopril and spironolactone preserves cardiac and skeletal muscle in Duchenne muscular dystrophy mice. Circulation. 2011 Aug 2;124(5):582-8. Epub 2011 Jul 18. PMID: 21768542

134. Ramchandra R, Hood SG, Watson AM, Allen AM, May CN. Central angiotensin type 1 receptor blockade decreases cardiac but not renal sympathetic nerve activity in heart failure. Hypertension. 2012 Mar;59(3):634-41. Epub 2012 Feb 6. PubMed PMID: 22311902; PubMed Central PMCID: PMC3305814.

135. Rutten FH, Groenwold RH. [Remarkable results with candesartan]. Ned Tijdschr Geneesk. 2011;155:A3313. Dutch. PubMed PMID: 21504640.

136. Ruzicka M, Coletta E, White R, Davies R, Haddad H, Leenen FH. Effects of ACE inhibitors on cardiac angiotensin II and aldosterone in humans: "Relevance of lipophilicity and affinity for ACE". Am J Hypertens. 2010 Nov;23(11):1179-82. Epub 2010 Jul 15. PMID: 20634797

137. Scherr D., Kastner P., Kollmann A. et al., "Effect of home-based telemonitoring using mobile phone technology on the outcome of heart failure patients after an episode of acute decompensation: randomized controlled trial," *Journal of Medical Internet Research*, vol. 11, no. 3, p. e34, 2009.

138. Shehab A, Elnour AA, Struthers AD. A randomised, controlled, double-blind, cross-over pilot study assessing the effects of spironolactone, losartan and their combination on heart rate variability and QT dispersion in patients with chronic heart failure. Cardiovasc J Afr. 2008 Nov-Dec;19(6):292-6. PubMed PMID: 19104723.

139. Shively MJ, Gardetto NJ, Kodiath MF, Kelly A, Smith TL, Stepnowsky C, Maynard C, Larson CB. Effect of Patient Activation on Self-Management in Patients With Heart Failure. J Cardiovasc Nurs. 2012 Feb 17. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22343209.

140. Siragy HM. Comparing angiotensin II receptor blockers on benefits beyond blood pressure. Adv Ther. 2010 May;27(5):257-84. Epub 2010 Jun 3. Review. PubMed PMID: 20524096.

141. Smith DH, Johnson ES, Thorp ML, Yang X, Petrik A, Platt RW, Crispell K. Predicting poor outcomes in heart failure. Perm J. 2011 Fall;15(4):4-11. PubMed PMID: 22319410; PubMed Central PMCID: PMC3267558.

142. Solfrizzi V, Scafato E, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Kehoe PG, Imbimbo BP, Baldereschi M, Crepaldi G, Di Carlo A, Galluzzo L, Gandin C, Inzitari D, Maggi S, Pilotto A, Panza F. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and incidence of mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Age (Dordr)*. 2011 Dec 28. [Epub ahead of print] PMID: 22203459.
143. 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. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22343211.
144. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Association of treatment with losartan vs candesartan and mortality among patients with heart failure. *JAMA*. 2012 Apr 11;307(14):1506-12. PubMed PMID: 22496265.
145. Tang WH, Boehmer J, Gras D. Multispecialty Approach: The Need for Heart Failure Disease Management for Refining Cardiac Resynchronization Therapy. *Heart Rhythm*. 2012 Apr 19. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22521929.
146. Tofan EF, Butorov IV, Gonchar VI, Nekula GI. Effect of losartan, lisinopril and their combination on hemodynamics and morphofunctional parameters of the heart in patients with chronic cardiac failure. *Klin Med (Mosk)*. 2011;89(1):40-4. Russian. PMID: 21516765
147. Tu K, Mamdani M, Kopp A, Lee D. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2005 Jan 15;95(2):283-6. PubMed PMID: 15642572.
148. Tuy T, Peacock WF 4th. Fluid overload assessment and management in heart failure patients. *Semin Nephrol*. 2012 Jan;32(1):112-20. PubMed PMID: 22365169.
149. Vieriu M, Bibire N, Apostu M, Tocu C, Dorneanu V, Vlase C. Evaluation of some pharmaceutical formulations of lisinopril through dissolution testing. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2010 Jul-Sep;114(3):900-3. PMID: 21235127
150. Volpe M, Taddei S. [The HEAAL study]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2010 Sep;11(9):625-9. Italian. PubMed PMID: 21348177.
151. Wachtell K, Gerds E, Palmieri V, Olsen MH, Nieminen MS, Papademetriou V, Boman K, Dahlöf B, Aurigemma GP, Rokkedal JE, Devereux RB. In-treatment midwall and endocardial fractional shortening predict cardiovascular outcome in hypertensive patients with preserved baseline systolic ventricular function: the Losartan Intervention For Endpoint reduction study. *J Hypertens*. 2010 Jul;28(7):1541-6. PubMed PMID: 20410835.
152. Wakefield BJ, Boren SA, Groves PS, Conn VS. Heart Failure Care Management Programs: A Review of Study Interventions and Meta-Analysis of Outcomes. *J Cardiovasc Nurs*. 2012 Feb 17. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22343208.

153. Wei SG, Yu Y, Zhang ZH, Weiss RM, Felder RB. Angiotensin II-triggered p44/42 mitogen-activated protein kinase mediates sympathetic excitation in heart failure rats. *Hypertension*. 2008 Aug;52(2):342-50. Epub 2008 Jun 23. PubMed PMID: 18574076; PubMed Central PMCID: PMC2785116.
154. Weinbrenner S, Langer T, Scherer M, Sturk S, Ertl G, Muth Ch, Hoppe UC, Kopp I, Ollenschläger G; Expertenkreis NVL Chronische Herzinsuffizienz des DZQ. [The German National Disease Management Guideline "Chronic Heart Failure"]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2012 Feb;137(5):219-27. Epub 2012 Jan 25. Review. German. PubMed PMID: 22278695.
155. Werner D, Werner U, Meybaum A, Schmidt B, Umbreen S, Grosch A, Lestini HG, Graf B, Zolk O, Fromm MF. Determinants of steady-state torasemide pharmacokinetics: impact of pharmacogenetic factors, gender and angiotensin II receptor blockers. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(5):323-32. PubMed PMID: 18399713.
156. Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, Haywood LJ, Leenen FH, Margolis KL, Papademetriou V, Probstfield JL, Whelton PK, Habib GB; ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA*. 2005 Apr 6;293(13):1595-608. PubMed PMID: 15811979.
157. Xu J, Li XW, Huang Y, Zhu PL, Li J. Synergism of simvastatin with losartan prevents angiotensin II-induced cardiomyocyte apoptosis in vitro. *J Pharm Pharmacol*. 2009 Apr;61(4):503-10. PubMed PMID: 19298698.
158. Young MN, Shoemaker MB, Kurtz EG, Lenihan DJ, Lenihan D. Heart Failure With Preserved Left Ventricular Function: Diagnostic and Therapeutic Challenges in Patients With Diastolic Heart Failure. *Am J Med Sci*. 2012 Feb 7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22317901.
159. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359:1225-1237
160. Zheng H, Li YF, Wang W, Patel KP. Enhanced angiotensin-mediated excitation of renal sympathetic nerve activity within the paraventricular nucleus of anesthetized rats with heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009 Nov;297(5):R1364-74. Epub 2009 Aug 26. PubMed PMID: 19710393; PubMed Central PMCID: PMC2777778.
161. Zhou LM, Shi Z, Gao J, Han Y, Yuan N, Gao XY, Zhu GQ. Angiotensin-(1-7) and angiotensin II in the rostral ventrolateral medulla modulate the cardiac sympathetic afferent reflex and sympathetic activity in rats. *Pflugers Arch*. 2010 Apr;459(5):681-8. Epub 2010 Feb 18. PubMed PMID: 20165864.
162. Zong WN, Yang XH, Chen XM, Huang HJ, Zheng HJ, Qin XY, Yong YH, Cao K, Huang J, Lu XZ. Regulation of angiotensin-(1-7) and angiotensin II type 1 receptor by telmisartan and

losartan in adriamycin-induced rat heart failure. *Acta Pharmacol Sin.* 2011 Nov;32(11):1345-50. doi: 10.1038/aps.2011.96. Epub 2011 Oct 3. PubMed PMID: 21963897.

163. Zucker IH, Schultz HD, Patel KP, Wang W, Gao L. Regulation of central angiotensin type 1 receptors and sympathetic outflow in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009 Nov;297(5):H1557-66. Epub 2009 Aug 28. Review. PubMed PMID: 19717736; PubMed Central PMCID: PMC2781376.

Anexa 1 Certificate de inovator:

Majorarea eficienței tratamentului insuficienței cardiace cronice









Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5294

Pentru inovația cu titlul

***Lisinopril-preparat inofensiv și eficient în
tratamentul pacienților cu insuficiență
cardiacă cronică***

Inovația a fost înregistrată pe data de . 12.11.2013
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”

Se recunoaște calitatea de autor(i)

***Butorov Ivan, Tofan Elena,
Barba Doina***

Data eliberării 17.12.2013



(Semnătura autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr.
5295

Pentru inovația cu titlul

***Losartan – remediu eficient și inofensiv în
farmacoterapia insuficienței cardiace cronice***

Inovația a fost înregistrată pe data de **12.11.2013**
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”

Se recunoaște calitatea de autor(i)

***Butorov Ivan, Tofan Elena,
Barba Doina***



Data eliberării

17.12.2013

L.Ș.

(Semnătura autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5296

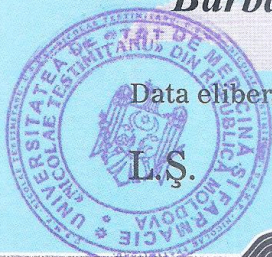
Pentru inovația cu titlul

*Majorarea eficienței tratamentului insuficienței
Cardiace cornice prin administrarea combinată a
preparatelor Lisinopril și Losartan*

Inovația a fost înregistrată pe data de **12.11.2013**
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

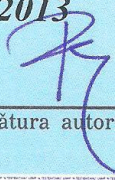
Se recunoaște calitatea de autor(i)

***Butorov Ivan, Tofan Elena,
Barba Doina***



Data eliberării

17.12.2013


(Semnătura autorizată)



Anexa 2 Acte de implementare:

Eficiența administrării asociate a Lisinoprilului și Losartanului în tratamentul insuficienței cardiace cronice



„APROB”

Rectorul USMF „Nicolae Testemițanu”
Academician al ASM, Profesor universitar,
Ion Ababii
” noiembrie 2010

ACT DE IMPLEMENTARE

în procesul didactic a rezultatelor cercetărilor științifice ale d-nei Tofan Elena,
doctorand la catedra Farmacologie și farmacie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* Eficiența administrării asociate a Lisinoprilului și Losartanului în tratamentul insuficienței cardiace cronice.
2. *Autorul ofertei:* Tofan Elena, doctorand la catedra Farmacologie și farmacie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”.
3. *Sursa de informație:*
 - a) Brunton L.L., Lazo J.S., Parker K.L. Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. 11th edition. International McGraw-Hill, New-York, 2006.
 - b) Triboulloy C., Rosinaru D. et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. Eur. heart. J. 2008, 29(3): 339-347.
 - c) Рогов К.А., Кальмаева О.В. Клинико-морфологические параллели у больных хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов. Сердечная недостаточность. 2006, 1: 29-32.
 - d) Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Распределение ХСН в европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. Сердечная недостаточность. 2006, 1: 4-8.
4. *Locul și timpul implementării:* catedra Medicină internă nr.6 a USMF „Nicolae Testemițanu” la cursuri și lucrări practice la tema „Insuficiența cardiacă cronică”.
5. *Rezultatele implementării:* Au fost obținute date clinice despre efectul pozitiv al asocierii preparatelor medicamentoase autohtone Losartan și Lisinopril în tratamentul insuficienței cardiace cronice.
6. *Aprobarea rezultatelor:* Rezultatele au fost aprobate de comisia în componența șefului catedrei Medicină internă nr.6, d.h.m., profesor universitar Butorov Ivan; d.h.m., profesorului universitar Bodrug Nicolae; d.m., asistent universitar Barbă Doina.
7. *Obiecții și propuneri:* nu sunt.

Șeful catedrei Medicină internă nr.6,
d.h.m., profesor universitar

Butorov Ivan

D.h.m., profesor universitar

Bodrug Nicolae

D.m., asistent universitar

Barbă Doina

Abordare nouă în tratamentul insuficienței cardiace cronice clasa funcțională II-IV



„APROB”

Rectorul USMF „Nicolae Testemițanu”
Academician al AȘM, Profesor universitar,
Ion Ababii
noiembrie 2010

ACT DE IMPLEMENTARE

în procesul didactic a rezultatelor cercetărilor științifice ale d-nei Tofan Elena,
doctorand la catedra Farmacologie și farmacie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* Abordare nouă în tratamentul insuficienței cardiace cronice clasa funcțională II-IV.
2. *Autorul ofertei:* Tofan Elena, doctorand la catedra Farmacologie și farmacie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”.
3. *Sursa de informație:*
 - a. Hamner J. B., Ellison K. Predictors of hospital readmission after discharge in patients with congestive heart failure. *Heart & Lung*. 2005, 34: 234-237.
 - b. Mejhert M., Kahan T., Persson H. et al. Predicting readmissions and cardiovascular events in heart failure patients. *Intern J Card*. 2006, 109: 108-113.
 - c. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Хроническая сердечная недостаточность. М., Реафарм. 2002, 344 с.
 - d. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Распределение ХСН в европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2006, 1: 4-8.
4. *Locul și timpul implementării:* catedra Farmacologie și farmacie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu” la cursuri, lucrări de laborator și lucrări practice la tema „Preparatele farmacologice utilizate în tratamentul insuficienței cardiace cronice”.
5. *Rezultatele implementării:* Au fost obținute date clinice despre efectele pozitive ale preparatului farmacologic autohton antagonist al receptorilor angiotensinici Losartan în tratamentul insuficienței cardiace cronice.
6. *Confirmarea rezultatelor:* Rezultatele au fost confirmate de către comisia în componența: doctor în medicină, conferențiar universitar Cheptea Eduard; doctor în medicină, conferențiar universitar Scutari Corina; doctor în medicină, asistent universitar Butorov Serghei.
7. *Obiecții și propuneri:* nu sunt.

D. m., conferențiar universitar

Cheptea Eduard

D. m., conferențiar universitar

Scutari Corina

D. m., asistent universitar

Butorov Serghei

Corecția farmacologică a simptomelor clinice ale insuficienței cardiace cronice



Rectorul USMF „Nicolae Testemițanu”

Academician al ASM, Profesor universitar,

Ion Ababii

” noiembrie 2010

ACT DE IMPLEMENTARE

în procesul didactic a rezultatelor cercetărilor științifice ale d-nei Tofan Elena,
doctorand la catedra Farmacologie și farmacie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* Corecția farmacologică a simptomelor clinice ale insuficienței cardiace cronice.
2. *Autorul ofertei:* Tofan Elena, doctorand la catedra Farmacologie și farmacie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”.
3. *Sursa de informație:*
 - a. Braunstein J. B., Anderson G. F., Gerstenblith G. et al. noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among medicare beneficiaries with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2003, 42: 1226-1233.
 - b. Nichols K. J., Van Tosh A., DeBondt P. et al. normal limits of gated blood pool SPECT count-based regional cardiac function parameters. The International Journal of Cardiovascular Imaging. 2008, 24:7: 717-725.
 - c. Stroescu V. Farmacologie. Ediția V. București, 2002.
 - d. Ситникова М.Ю., Леявина Т.А., Шлякто Е.В., Смирнов Б.И., Вологодина И.В. Особенности клиники, диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у госпитализированных пациентов. Сердечная недостаточность. 2006, 2: 85-88.
4. *Locul și timpul implementării:* catedra Farmacologie și farmacologie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu” la cursuri, lucrări de laborator și lucrări practice la tema „Preparatele medicamentoase utilizate în tratamentul insuficienței cardiace cronice”.
5. *Rezultatele implementării:* Au fost obținute date clinice despre eficiența tratamentului farmacologic asociat dintre preparatele autohtone inhibitorul enzimei de conversie Lisinopril și antagonistul receptorilor angiotensinici Losartan în dependență de doza de start în tratamentul insuficienței cardiace cronice.
6. *Aprobarea rezultatelor:* Rezultatele au fost aprobate de către comisia în componența: doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Om Emerit Ghicavîi Victor; doctor în medicină, conferențiar universitar Bacinschi Nicolae; doctor în medicină, conferențiar universitar Gavriluță Vadim confirmă.
7. *Obiecții și propuneri:* nu sunt.

Șeful catedrei Farmacologie și farmacologie clinică,
doctor habilitat în medicină, profesor universitar

Ghicavîi Victor

Doctor în medicină,
conferențiar universitar

Bacinschi Nicolae

Doctor în medicină,
conferențiar universitar

Gavriluță Vadim

Optimizarea farmacoterapiei insuficienței cardiace cronice clasa funcțională II-IV

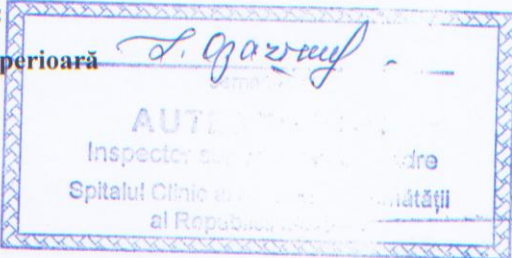
**„APROB”**
Directorul IMSP Spitalul Clinic MS RM
Vasile Parasca

Act de implementare în practică

- 1. Denumirea propunerii pentru implementare:** Optimizarea tratamentului insuficienței cardiace cronice clasa funcțională II-IV.
- 2. De către cine și când a fost propusă:** Tofan Elena, doctorand la catedra Farmacologie și farmacie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”, 10 februarie 2010.
- 3. Unde a fost implementată:** în practica medicală în secția Boli interne nr.2 a IMSP Spitalului Clinic MS RM.
- 4. Data implementării:** 15 februarie 2010.
- 5. Numărul investigațiilor:** 70 pacienți.
- 6. Rezultatele utilizării metodei în perioada 15 februarie – 24 octombrie 2010:** În rezultatul studiului pacienții au beneficiat de un algoritm diagnostic standardizat și tratament individualizat.
- 7. Eficacitatea implementării:** Suplimentarea preparatului farmacologic autohton inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei Lisinopril în tratamentul standard a determinat stabilizarea stării generale a pacienților și ameliorarea simptomelor generale cu 2-3 zile mai rapid.
- 8. Este recomandată:** aplicarea preparatului farmacologic autohton Lisinopril în tratamentul insuficienței cardiace cronice de origine ischemică.

Vice-director al IMSP Spitalul Clinic al MS RM *M. Tiberneac* **Țiberneac Maia**

Responsabil pentru implementare: *S. Oprea*
Șeful secției, medic de categorie superioară **Oprea Stela**



Abordare nouă în tratamentul insuficienței cardiace cronice clasa funcțională II-IV.


„APROB”
Directorul IMSP Spitalul Clinic MS RM
Vasile Parasca

Act de implementare în practică

1. Denumirea propunerii pentru implementare: Abordare nouă în tratamentul insuficienței cardiace cronice clasa funcțională II-IV.

2. De către cine și când a fost propusă: Tofan Elena, doctorand la catedra Farmacologie și farmacie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”, 3 martie 2010.

3. Unde a fost implementată: în practica medicală în secția Boli interne nr.1 a IMSP Spitalului Clinic MS RM.

4. Data implementării: 8 martie 2010.

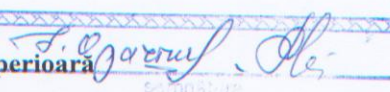
5. Numărul investigațiilor: 80 pacienți.

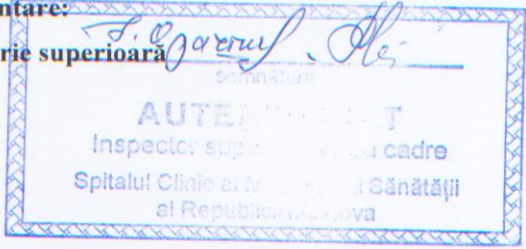
6. Rezultatele utilizării metodei în perioada 8 martie – 21 decembrie 2010: În rezultatul studiului pacienții au beneficiat de un algoritm diagnostic și tratament individualizat.

7. Eficacitatea implementării: Tratamentul insuficienței cardiace cronice de origine ischemică suplimentat cu preparatul farmacologic autohton antagonist al receptorilor angiotensinici Losartan a avut efect pozitiv mai pronunțat în comparație cu tratamentul standard fapt care a determinat scurtarea perioadei de spitalizare cu aproximativ 5 zile.

8. Este recomandată: aplicarea preparatului farmacologic autohton Losartan în tratamentul insuficienței cardiace cronice de origine ischemică.

Vice-director al IMSP Spitalul Clinic al MS RM  **Tiberneac Maia**

Responsabil pentru implementare:
Șeful secției, medic de categorie superioară  **Tatiana Topală**



DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Numele, prenumele

Tofan Elena

Semnătura

Data

CV-ul AUTORULUI

Elena Tofan

Data și locul nașterii: 18 mai 1980

Or. Chișinău, Republica Moldova

Studiile: 1986-1997 – Liceul „A.S. Pușkin” or. Chișinău

1997-2003 – USMF “Nicolae Testemițanu”

Facultatea medicină generală

2003-2005 – rezidențiat la specialitatea Medicină de familie

2005-2006 – transfer la specialitatea Medicină Internă

2006-2009 – secundariat clinic la specialitatea Gastroenterologie.



Activitatea profesională: din anul 2010 – medic internist la Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății.

Din 2012 până în prezent – asistent universitar la Clinica Medicală nr. 6

Domeniul activității științifice: ”Optimizarea farmacoterapiei insuficienței cardiace cronice prin utilizarea losartanului, lisinoprilului și asocierii lor”.

A participat cu comunicări: Vinița, Ucraina (2010), Chișinău (2010, 2011, 2012, 2013).

Lucrările publicate:

Au fost publicate 14 lucrări științifice: 10 articole, 4 dintre care sunt de un singur autor; 1 recomandare metodică ca și coautor, preconizată pentru medici – Farmacoterapia insuficienței cardiace cronice.

În proiecte științifice – nu am participat.

MD 2025 str. Gheorghe Asache 71/7 ap.25, Chișinău, Republica Moldova.

Tel. 022 721492