

5. Figueiredo-Braga M., Mota-Garcia F., O'Connor J.-E., Rafael-Garcia J., Cardoso C., Mota-Cardoso R. Education, quality of life and immune profile, an integrative perspective of depression in women with lupus. *Lupus* 2011, vol 4, p.398.
6. Laureano M., Duarte C., Ines L., Silva J. How does health-related quality of life in SLE patients change in the long-term? A 4-year longitudinal study. *Lupus* 2011, vol 4, p.400

METODĂ CONTEMPORANĂ DE TRATAMENT AL INSUFICIENȚEI CARDIACE CRONICE CU FRAȚIE DE EJEȚIE DIMINUATĂ

Elena Tofan, Ivan Butorov, Veaceslav Gonciar, Serghei Butorov, Gheorghe Necula, Corina Scutari

Catedra „Boli ocupaționale”, Departamentul „Medicină internă”, Clinica Medicală nr.6, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Dynamics of the ecocardiographic and hemodynamic parameters under the influence of lisinopril, losartan and their association

The aim of the study was to appreciate the effects of the ACE inhibitor lisinopril, AT-I receptors inhibitor losartan and their combination on the dynamics of the main ecocardiographical, hemodynamical and neurohormonal parameters in 65 patients with chronic heart failure with the ejection fraction of the left ventricle less than 45%. In all three groups, the administrated therapy determined a partial resolution of the dispnoea, peripheral edemas and increase of the tolerance to physical work, but the combined therapy hurried these effects by 3-4 days sooner than in monotherapy. At the end of the treatment period, the functional class of the CHF decreased in patients taking lisinopril by 25,8%; losartan – by 28,1% and their association – by 36,4%, while the ejection fraction of the left ventricle increased by 26,8%, 17,2% and 40,1%, respectively.

Rezumat

Scopul studiului a fost de a studia eficiența inhibitorului ECA lisinopril, a inhibitorului receptorilor AT-I losartan și asocierii lor asupra evoluției indicilor ecocardiografici, hemodinamici și neurohormonali la 72 de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică și fracția de ejeție a ventriculului stâng mai mică de 45%. Tratamentul administrat a determinat abolirea parțială a dispneei, a edemelor periferice și majorarea toleranței la efort fizic, însă terapia asociată a grăbit aceste efecte cu 3-4 zile în comparație cu monoterapia. La finele perioadei de tratament la bolnavii care au administrat lisinopril clasa funcțională a ICC a diminuat cu 25,8%, losartan – cu 28,1% și asocierea lor – cu 36,4%, iar FE a VS s-a majorat cu 26,8%, 17,2% și 40,1%, respectiv.

Actualitatea

Insuficiența cardiacă cronică (ICC) va deveni o problemă cardiologică majoră cu care se va confrunta societatea în următorii 50 de ani [1,2,5]. Este paradoxal faptul că prognosticul pacienților cu ICC deseori este mai sever decât la mulți pacienți oncologici. În pofida beneficiilor evidente ale medicinei moderne, precum și a tuturor eforturilor în prevenirea și în tratamentul acestei patologii, prevalența sa nu numai că nu scade, dar crește constant. Cea mai frecventă cauză a insuficienței cardiace este cardiopatia ischemică (CPI), iar în rândul pacienților cu CPI un contingent aparte sunt pacienții cu capacitatea contractilă a miocardului ventriculului stâng scăzută [4,6]. Conform conceptelor moderne, rolul decisiv în dezvoltarea ICC îl are sistemul simpatico-adrenal (ASS) și sistemul opus acestuia – al factorului atrial natriuretic. Acest fapt determină indicarea în tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă cronică a diferitelor modulate neurohormonale, inclusiv inhibitori ai ECA și antagoniștii receptorilor AT-I [3,5].

Inhibitorii ECA sunt primul grup de medicamente care acționează direct asupra sistemului renină – angiotensină – aldosteron (RAAS) și utilizate pe larg în practica clinică [7,8,9]. Prin reducerea activității RAAS și prin activarea sistemului bradikininic, inhibitorii ECA reduc remodelarea miocardului, cu predominarea componentelor vasodilatatoare, diuretice și antiproliferative [3]. Combinația armonioasă dintre eficacitatea și siguranța acestor medicamente le-a permis să ocupe un loc demn în tratamentul pacienților cu ICC. În pofida acestui fapt, în literatura de specialitate nu sunt elucidate pe deplin efectele utilizării asociate a IECA și a antagoniștilor receptorilor AT-I.

Scopul studiului – evaluarea comparativă a efectelor antagonistului receptorilor AT-I losartan, ale inhibitorului ECA lisinopril și ale combinației lor asupra principalilor parametri ecocardiografici, hemodinamici și neurohormonali la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică ca complicație a CPI.

Material și metode

Sub supraveghere au fost 72 de pacienți cu ICC simptomatic stabilă de clasă funcțională (CF) II-IV și fracția de ejeție (FE) a ventriculului stâng $\leq 45\%$, ca complicație a CPI. Drept criteriu de excludere din studiu a servit prezența altor boli cardiovasculare care ar putea duce la dezvoltarea insuficienței cardiace. Toți pacienții au efectuat un set de metode de diagnostic care a inclus: examinarea clinică generală, ECG în 12 derivate standard, ecocardiografia în repaus, impedansmetria tetrapolară a cutiei toracice; determinarea concentrației plasmatice a peptidei natriuretice cerebrale (BNP). Pacienții incluși în studiu au fost randomizați mod deschis în 3 loturi. Lotul I a inclus 25 de pacienți, cărora li s-a administrat lisinopril 5 mg de 2 ori per zi, lotul II (n = 25) - losartan 50 mg o dată per zi, iar lotul III (n = 22) a făcut tratament combinat - losartan 50 mg o dată pe zi + lisinopril 5mg de 2 ori pe zi. Monitorizarea pacienților a durat 24 de săptămâni, cu examinări de control la 12 și 24 de săptămâni de tratament. Loturile au fost relativ identice conform parametrilor demografici și clinici de severitate a tulburărilor hemodinamice.

Evaluarea eficienței preparatelor și a combinației lor a inclus studiul dinamicii manifestărilor clinice ale ICC, toleranței activității fizice habituale, parametrilor hemodinamici.

Rezultatele au fost prelucrate la un computer personal cu ajutorul setului de programe statistice de profil medico-biologic STATISTICA 7.0 (Statsoft Inc, SUA). Analiza a fost realizată prin sortarea datelor, calcularea mărimilor medii, a deviației standard și a erorii mediei standarde. Pentru valorile medii au fost calculate media aritmetică și eroarea standard a devierii mediei la pătrat ($M \pm m$). Pentru evaluarea veridicității statistice a diferențelor valorilor medii s-a utilizat criteriul t-Student. Diferențele au fost considerate veridice la valoarea lui $p < 0,05$.

Rezultate și discuții

Analiza manifestărilor clinice ale bolii a arătat că până la 24 de săptămâni de tratament la pacienții din cele 3 loturi intervievate s-a înregistrat diminuarea dispneei și a edemului periferic; simultan s-a observat creșterea toleranței la activitatea fizică. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că dinamica manifestărilor clinice majore ale ICC sub influența diferitelor scheme de tratament a fost ambiguă. Astfel, dispneea, componentă importantă a ICC, pe parcursul tratamentului cu lisinopril a scăzut semnificativ deja după 12 săptămâni (la 32,0% dintre pacienți a regresat complet), iar după 24 de săptămâni – la 60,0%. În lotul de pacienți tratați cu losartan, dispneea a dispărut după 12 săptămâni la 40,0% din cazuri și la 64,0% – după 24 de săptămâni. Terapia asociată a contribuit la dispariția dispneei după 12 săptămâni la 45,4%, iar după 24 de săptămâni – la 68,2% dintre pacienții investigați. Edemele periferice au dispărut la 77,3% din pacienții pe parcursul tratamentului combinat, la 60,0% din pacienții tratați cu losartan sau lisinopril.

Regresiunea simptomelor clinice ale ICC a contribuit la reducerea CF a ICC, însă gradul de reducere a CF la pacienții din loturile studiate a fost diferită. Așadar, după 12 săptămâni de tratament cu losartan, CF a ICC a scăzut cu 11,1% ($p < 0,05$), cu lisinopril – cu 13,5% ($p > 0,1$),

tratamentul cu asocierea medicamentelor – cu 16,9% ($p < 0,01$); la finele perioadei de 24 de săptămâni, CF a ICC a scăzut cu 25,8%, 28,1% și 36,4% ($p < 0,001$; $p < 0,05$; $p < 0,001$) respectiv.

Efectele diferitor scheme de farmacoterapie asupra FCC și a indicilor TA la pacienții cu ICC, ca complicație a CPI, au fost practic similare. Astfel, FCC la debutul tratamentului cu losartan a fost $87,5 \pm 10,8$ bătăi/minut, cu lisinopril – $86,9 \pm 11,5$ și asocierea medicamentelor – $87,1 \pm 12,3$ bătăi/minut. După 24 de săptămâni de tratament s-a înregistrat diminuarea ritmului cardiac: în lotul I – cu 9,7%, în lotul II – cu 7,5%, iar în lotul III – cu 11,1%.

Administrarea losartanului a determinat scăderea statistic neveridică a TAs și reducerea statistic veridică a TAd, cu scăderea mai semnificativă a TA la pacienții cu hipertensiune arterială concomitentă. Tratamentul cu lisinopril a determinat reducerea veridică a TAs cu 6,8% (de la $140,7 \pm 11,5$ până la $131,2 \pm 12,0$ mmHg, $p < 0,01$) și a TAd cu 10,8% (de la $91,7 \pm 14,2$ până la $81,8 \pm 11,4$ mmHg, $p < 0,01$). Rezistența vasculară periferică totală (RVPT) a scăzut cu 0,3% comparativ cu nivelul inițial ($p > 0,1$). La aplicarea timp de 24 săptămâni a schemei asociate a medicamentelor care includea losartan și lisinopril s-a obținut diminuarea semnificativă a TAs de la $140,2 \pm 13,3$ până la $119,8 \pm 11,3$ mm Hg (cu 14,6%, $p < 0,01$); DBP – cu 10,4% (de la $88,1 \pm 8,3$ până la $78,9 \pm 6,7$; $p < 0,05$). Reducerea RVPT nu a fost semnificativă și veridică.

Tratamentul timp de 24 de săptămâni cu losartan a determinat creșterea FE a VS cu 26,8% ($p < 0,01$), lisinopril – cu 17,2% ($p < 0,01$), terapia combinată – cu 40,1% ($p < 0,01$).

Efectul losartanului, lisinoprilului și al asocierii lor asupra indicilor morfo-funcționali ai cordului s-a manifestat prin scăderea în dimensiuni a camerelor inimii stângi și prin creșterea funcției contractile a miocardului VS. Dimensiunea telesistolică a VS până la tratamentul cu losartan a fost de $5,44 \pm 0,10$ cm, după 24 de săptămâni de tratament – $5,03 \pm 0,08$ cm ($p < 0,05$), cu lisinopril - $5,46 \pm 0,11$ și $5,24 \pm 0,13$ cm ($p > 0,1$), respectiv, cu asocierea preparatelor - $5,48 \pm 0,12$ și $4,96 \pm 0,08$ cm ($p < 0,01$), respectiv. Dimensiunea telediastolică a VS la debutul tratamentului cu losartan a fost de $6,53 \pm 0,9$ cm, cu lisinopril - $6,51 \pm 0,8$, cu asocierea medicamentelor - $6,44 \pm 0,7$ cm; după 24 de săptămâni de tratament acești indici au constituit $6,39 \pm 0,8$ cm, $6,48 \pm 0,7$ cm și $6,16 \pm 0,5$ cm, respectiv ($p < 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,05$, respectiv).

Dinamica indicilor remodelării miocardului la pacienții cu ICC din loturile studiate înainte și după tratament sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1. Dinamica indicilor remodelării miocardului la pacienții cu ICC.

Indice	Loturile studiate					
	I (n = 25)		II (n = 25)		III (n = 22)	
	Inițial	După 24 săpt.	Inițial	După 24 săpt.	Inițial	După 24 săpt.
IMMVS, g/m ²	134,1 ± 7,2	118,2 ± 7,1	140,1 ± 9,6	121,0 ± 8,4	137,7 ± 5,9	114,2 ± 4,8**
GRP, %	48,4 ± 1,5	44,1 ± 1,1*	47,9 ± 1,8	45,4 ± 2,3	48,0 ± 1,5	41,5 ± 0,8***
RVPT, din·s·cm ⁻⁵	2232,2 ± 73,5	1838,8 ± 112,2*	2154,5 ± 89,3	2058,1 ± 121,2	2141,1 ± 87,2	1613,9 ± 73,1***
PTD VS, mm Hg	12,5 ± 1,1	10,5 ± 1,1	11,9 ± 1,2	12,8 ± 1,8	12,3 ± 1,2	9,4 ± 1,1*
VTDi VS, ml/m ²	49,7 ± 6,5	46,8 ± 6,4	50,1 ± 6,9	48,3 ± 6,5	51,4 ± 5,8	44,2 ± 1,7**

Notă: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – diferențele indicilor dintre datele inițiale și cele de după 24 de săptămâni de tratament sunt veridice statistic.

IMMVS – indicele masei miocardului ventriculului stâng; GRP – grosimea relativă a peretelui ventricular; RVPT – rezistența vasculară periferică totală; PTD VS – presiunea telediastolică a ventriculului stâng; VTDi VS – volumul telediastolic indexat al ventriculului stâng.

Studiile au demonstrat că utilizarea terapiei combinate dintre losartan și lisinopril are un efect mai favorabil asupra indicilor remodelării miocardului versus utilizarea separată a acestor preparate (tab. 1).

Conform probei veloergometrice, la pacienții cu ICC volumul total al efortului efectuat a crescut cu 36,1% sub influența tratamentului cu losartan, cu 32,8% – cu administrarea lisinoprilului și cu 38,9% – la utilizarea asociată a medicamentelor; durata toleranței la efort s-a majorat cu 37%, 30% și 41%, respectiv.

Terapia administrată a redus în mod semnificativ nivelul colesterolului total cu 19,1%, 12,8% și cu 22,8%, trigliceridele – cu 17,5%, 14,2% și cu 19,8% în lotul I, II și III, respectiv. Mai mult ca atât, în lotul III, pe parcursul tratamentului s-a manifestat o creștere cu 2,2% a lipoproteinelor cu densitate înaltă.

S-a constatat că tratamentul asociat a determinat ameliorarea proceselor de respirație tisulară prin creșterea veridică a constantei de absorbție a oxigenului (de la $0,035 \pm 0,02$ până la $0,044 \pm 0,001$; $p < 0,001$) care s-a asociat cu reducerea veridică a timpului de epuizare a rezervelor de oxigen (de la $158,2 \pm 12,1$ până la $134,5 \pm 10,6$; $p < 0,001$) și a perioadei de înjumătățire a rezervelor de oxigen (de la $41,2 \pm 1,5$ până la $33,2 \pm 1,4$; $p < 0,001$), fapt care accentuează optimizarea utilizării oxigenului de către țesuturi. Aceste schimbări însă nu s-au depistat la pacienții tratați monoterapeutic cu lisinopril sau losartan.

Toleranța preparatelor medicamentoase a fost bună în toate loturile. La pacienții din loturile II și III s-a atestat hipotensiune arterială tranzitorie - în 4,0% și 4,5% din cazuri, respectiv, care a necesitat reducerea dozelor pentru o perioadă prescurtată, dar nu și întreruperea administrării preparatelor. În lotul I de pacienți, care au administrat lisinopril, s-au înregistrat așa efecte adverse ca tusea uscată, hipotensiunea arterială tranzitorie, ceea ce a necesitat reducerea dozei preparatului în 12,0% din cazuri, însă întreruperea tratamentului cu medicamentele studiate nu a fost necesară în nici-un caz.

În concluzie, se poate menționa că eficacitatea clinică a inhibitorului ECA lisinopril și a antagonistului receptorilor AT-I losartan în componența terapiei de bază a fost aproape identică după 24 de săptămâni de tratament. Utilizarea terapiei asociate versus monoterapia a contribuit la regresivitatea mai rapidă a simptomelor clinice ale maladiei și a determinat îmbunătățirea parametrilor morfo-funcționali ai cordului, cu o creștere ulterioară a FE a VS. Astfel, rezultatele studiului confirmă că includerea lisinoprilului, losartanului și asocierii lor în terapia standard a pacienților cu ICC este o oportunitate reală de a spori calitatea tratamentului acestei boli severe și răspândite.

Concluzii

1. Utilizarea terapiei combinate losartan și lisinopril contribuie la diminuarea mai rapidă (cu 3-4 zile) a simptomelor clinice ale ICC în comparație cu monoterapia. Terapia indicată în doze terapeutice a determinat majorarea veridică a toleranței la efort fizic.
2. La sfârșitul perioadei de tratament la bolnavii care au administrat lisinopril clasa funcțională a ICC a diminuat cu 25,8%, losartan – cu 28,1% și asocierea lor – cu 36,4%, iar FE a VS s-a majorat cu 26,8%, 17,2% și 40,1%, respectiv.
3. Efectul losartanului, lisinoprilului și al asocierii lor asupra indicilor morfo-funcționali ai cordului s-a manifestat prin micșorarea dimensiunilor camerelor inimii stângi și prin ameliorarea funcției contractile a miocardului ventriculului stâng, cu predominarea acestor schimbări la administrarea terapiei asociate.

Bibliografie

1. Mejhert M., Kahan T., Persson H. et al. Predicting readmissions and cardiovascular events in heart failure patients. *Intern J Card.* 2006, 109: 108-113.
2. 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.
3. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Хроническая сердечная недостаточность. Гэотар-Медиа. 2006, 432 с.
4. 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.

5. Лазебник Л. Б., Дроздов В. Н., Русская Л. В., Гайнулин Ш. М. Причины повторных госпитализаций больных с хронической сердечной недостаточностью и их стоимостные характеристики. Сердечная недостаточность. 2005, 6: 19-22.
6. Ситникова М. Ю., Иванов С. Г., Шляхто Е. В. Пероксидация липидов при хронической сердечной недостаточности: взаимосвязь с клиническими показателями и влияние стандартной терапии. Сердечная недостаточность. 2006, 3: 188-191.
7. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Хроническая сердечная недостаточность. М., Реафарм. 2002, 344 с.
8. Рогов К.А., Кальмаева О.В. Клинико-морфологические параллели у больных хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов. Сердечная недостаточность. 2006, 1: 29-32.
9. 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.

**EVALUAREA EFECTULUI CLINIC AL OZONOTERAPIEI CU AJUTORUL
PROBELOR VELOERGOMETRICE LA BOLNAVII VÂRSTNICI CU ANGINĂ
PECTORALĂ STABILĂ**

**Nicolae Bodrug, Ala Zlatovcena, Doina Barba, Anatolie Negară, Adriana Botezatu, Olga
Maniuc, Liudmila Baraniuc**

Disciplina “Boli ocupaționale”, Clinica Medicală nr.6, USMF „Nicolae Testemițanu”,
Laboratorul de gerontologie, SC MS RM

Summary

***Evaluation of clinical effectiveness of ozone therapy with bicycle
stress test in patients with stable angina elder age groups***

It was assessed the clinical efficacy and tolerance of ozone therapy with bicycle stress test in patients with coronary artery disease and stable angina of elder age groups. The study included 30 patients with ischemic disease, including 24 men and 6 women, aged 61 - 70 years (mean 64,6±4,8 years). It was proved that the use of ozone therapy in treatment of patients with coronary artery disease could improve the standard antianginal therapy, which manifests an increase in exercise tolerance, decreasing the frequency of anginal attacks and as a consequence of a decrease in the number of nitroglycerin tablets taken.

Rezumat

S-a efectuat analiza rezultatului clinic și al tolerabilității ozonoterapiei cu ajutorul probelor veloergometrice la bolnavii cu CPI, angină pectorală stabilă din grupul de vârstnici. În studiu au intrat 30 bolnavi cu CPI, dintre care 24 bărbați și 6 femei, cu vârstă cuprinsă între 61-70 ani (în mediu 64,6±4,8 ani). A fost demonstrat, că utilizarea ozonoterapiei împreună cu un tratament complex la bolnavii cu CPI ajută la creșterea efectivității terapiei antianginale, care se manifestă prin mărirea toleranței la efort fizic, micșorarea numărului de accese anginale și ca urmare micșorarea numărului de comprimate de nitroglicerină administrate.

Actualitatea

Boala ischemică a cordului este una dintre cele mai răspândite patologii terapeutice, iar conform statisticilor OMS cardiopatia ischemică a căpătat o tristă afirmare, aproape primind noțiunea de răspândire epidemiologică în societate. Motiv pentru care a stat creșterea surprinzătoare a frecvenței de bolnavi cu boală ischemică a cordului la diferite grupe de vârstă, procent înalt în pierderea capacității de muncă și totodată faptul că ea este una din principalele cauze ale letalității.