

18. Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, Meier B, Turi ZG, Hess OM. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *Curr Pharm Des.* 2004;10(4):369-73.
19. Scott NA. Restenosis following implantation of bare metal coronary stents: Pathophysiology and pathways involved in the vascular response to injury. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2006; 58:358-376.
20. Sirikci O, Aytekin V, Demiroglu IC, Demiroglu C, Marcovina SM. Association of lipoprotein(a) concentration and apo(a) isoform size with restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Chin Med J (Engl).* 2011 Mar;124(6):845-50.
21. Skowasch D, Jabs A, Andrié R, Lüderitz B, Bauriedel G. Progression of native coronary plaques and in-stent restenosis are associated and predicted by increased pre-procedural C reactive protein. *Heart* 2005; 91:535-536.
22. Toutouzas K, Colombo A, Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *European Heart Journal* 2004, 25:1679-1687.
23. Tutar E, Ozcan M, Kilickap M, Gülec S, Aras O, Pamir G, Oral D, Dandele L, Key NS. Elevated whole-blood tissue factor procoagulant activity as a marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty and stent implantation. *Korean J Intern Med.* 2003 Sep;18(3):154-60.
24. Türker S, Güneri S, Akdeniz B, Ozcan MA, Baris N, Badak O, Kirimli O, Yüksel F. Usefulness of preprocedural soluble CD40 ligand for predicting restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2008 Jan;196(1):469-76.
25. Wang ZB, Liu J, Chen SY, Su YS, Xie PY, Fang HC. Correlation of adiponectin, monocyte chemoattractant protein-1, and endothelial function to vascular remodeling in coronary in-stent restenosis. *Cardiovasc Ther.* 2011 Oct 3. doi: 10.1111/j.1755-5922.2011.00302.x.

OPTIMIZAREA TRATAMENTULUI BOLNAVILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ PRIN ADMINISTRAREA REMEDIILOR MEDICAMENTOASE - LOSARTANULUI, LISINOPRILULUI ȘI A COMBINAȚIEI LOR

Elena Tofan, Nicolae Bodrug, Doina Barba, Valentin Calancea

Clinica Medicală nr.6 Disciplina Boli ocupaționale

Summary

Optimizing treatment of patients with chronic heart failure by administering medicinal remedies, losartan, lisinopril and their combination

Was studied the effect of the drugs losartan, enalapril and their combination on the hemodynamics and morphofunctional parameters of the heart in 80 patients with chronic heart failure of II-IV functional class and the ejection fraction of the left ventricle less than 45% which worsened the ischemic cardiopathia. It was established that after a 12-week therapy with each drug and their combination, there was a decrease of the symptomatic in every group, but more in the group which followed the combined therapy and it had a better impact on the parameters of the myocardium remodeling then these drugs taken a part.

Rezumat

La 80 de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică clasă funcțională II-IV și fracția de ejeție (FE) \leq 45%, agravați prin cardiopatie ischemică s-a studiat eficacitatea remediilor-losartanului, enalaprilului și a combinației lor asupra hemodinamicii și parametrilor morfofuncționali ai cordului. S-a constatat o dinamică pozitivă după 12 săptămâni de tratament, la toți pacienții a diminuat simptomatologia ICC, însă mai evident în lotul care a administrat terapia

combinată și s-a estimat un efect mai benefic al indicilor remodelării miocardice vizavi de administrarea remediilor separat.

Actualitatea

Globalizarea problemelor definite de insuficiența cardiacă cronică dictează necesitatea de a preciza optimizarea diagnosticului și tratamentului acestei maladii. La începutul secolului XXI ICC a devenit una dintre cele mai principale probleme medicale grație frecvenței și morbidității înalte, spitalizărilor frecvente și cheltuielilor sporite. În pofida realizărilor moderne în domeniul medicinei și a tuturor eforturilor depuse în scopul profilaxiei și al tratamentului patologiei date, prevalența ICC nu numai că nu diminuează, dar fiind în permanentă creștere.

Studierea detaliată a verigilor patogenice a evoluției ICC justifică elaborarea schemelor de tratament farmacologic individualizat acestei patologii vizavi de particularitățile dinamicii tabloului clinic ale ICC, calitatea vieții pacienților.

În literatura de specialitate sunt elucidate particularitățile acțiunii asupra diferitor parametri și funcții ale cordului a diferitor preparate medicamentoase utilizate separat, însă există puține lucrări în care s-ar descrie posibilitatea utilizării combinate a IECA și ARA II în tratamentul bolnavilor cu ICC. Cu atât mai mult, nu au fost studiate posologia, eficiența și inofensivitatea utilizării combinate a acestor preparate în cazul diferitor grade de gravitate a ICC. Este importantă și argumentată studiarea posibilității de a bloca mai pronunțat SRAA prin utilizarea terapia combinată dintre preparatele IECA și ARA II. Un aspect important se acordă în estimarea succesiunii administrării preparatelor medicamentoase în optimizarea terapiei ICC, factorilor care influențează semnificativ pronosticul maladii și calitatea vieții pacienților.

În legătură cu acest fapt, prezintă un interes deosebit administrarea concomitentă a preparatelor IECA și ARA II – care acționează la diferite niveluri ale SRAA. Este argumentată destul de convingător și deplin posibilitatea administrării IECA la bolnavii cu ICC de origine ischemică, pe când utilizarea ARA II este încă discutată și elucidată insuficient și continuă să fie studiată. Desfășurarea acestor studii va răspunde la o mulțime de întrebări și prezintă un interes științific și practic deosebit, ce va contribui la optimizarea tratamentului ICC.

Scopul

Evaluarea comparativă a efectelor clinico-farmacologice ale inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei – lisinopril, al antagonistului receptorilor angiotensinei II – losartan și combinației lor vizavi de principalii parametri ecocardiografici, hemodinamici și neurohormonali la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, ca complicație a CPI, în cadrul tratamentului insuficienței cardiace clasa funcțională II-IV.

Materiale și metode

Au fost studiați 80 de bolnavi cu simptome de ICC simptomatic stabilă, CF II-IV, conform clasificării Asociației Cardiologilor din New-York – NYHA, cu vârstă cuprinsă între 48 până la 72 de ani, vârsta medie fiind $61,8 \pm 9,2$ ani. Insuficiența cardiacă de CF II s-a diagnosticat la 41 de pacienți, CF III – la 22 și CF IV – la 17 pacienți. Din punct de vedere anamnestico, durata medie a ICC a fost de $4,85 \pm 2,02$ ani, vârsta medie fiind $61,8 \pm 9,2$ ani, s-au depistat semne clinice de ICC. Toți bolnavii au administrat tratament standard pentru ICC, care a inclus glicozide cardiace, preparate diuretice și antiagregante.

În scopul corecției manifestărilor ICC s-au 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 estimarea manifestărilor clinice ale patologiei, metodele de studiu ale hemodinamicii sistemului cardio-vascular, aprecierea activității bioelectrice și a dinamicii parametrilor morfo-funcționali ai cordului, determinarea toleranței la efortul fizic (testul de cicloergometrie timp de 6 minute), analiza indicilor biochimici ai sângelui.

Design-ul studiului dat a constat din 3 etape. Prima etapă a durat 2 săptămâni, până la administrarea β -adrenoblocantelor, antagoniștilor de calciu, diureticelor economisitoare de potasiu și vasodilatatoarelor periferice. În această perioadă s-au înregistrat datele biometrice și anamnestice ale bolnavilor, s-a efectuat examenul clinic detaliat al bolnavilor, s-a stabilit schema standard de tratament individualizat cu utilizarea glicozidelor cardiace (dacă pacientul le utiliza până la studiu) și/sau diuretice în doze stabile. După posibilitate se admitea administrarea nitraților, antiagregantelor și a altor preparate medicamentoase necesare pentru tratamentul patologiilor asociate.

Pacienții au fost admiși la etapa a II-a – de randomizare, în cazul în care starea generală persista stabilă pe parcursul primei etape a studiului.

Toți pacienții incluși în studiu au fost randomizați în mod deschis în 3 loturi: I lot (n=28) a inclus pacienții care au administrat losartan câte 75 mg o dată în zi pe fundalul tratamentului standard; lotul II (n=20) – lisinopril câte 5 mg de 2 ori în zi; lotul III (n=32) a inclus pacienții care au administrat tratamentul combinat – losartan 75 mg o dată în zi și lisinopril 5 mg de 2 ori în zi, pe fundalul tratamentului standard. După 1 săptămână, în cazul neatestării efectelor adverse sau intoleranței la tratamentul administrat, doza de losartan s-a majorat până la 150 mg în zi și doza de lisinopril – până la 10 mg de 2 ori pe zi.

Etapa a III-a a constat în evidența și supravegherea pacienților pe parcurs la 12 săptămâni.

În tabelul 1 sunt prezentate valorile inițiale ale indicilor clinici ai bolnavilor incluși în studiu care au urmat scheme terapeutice diferite.

Valorile inițiale ale indicilor clinici ai bolnavilor
conform repartizării în loturile de studiu

Tabelul 1

Indicele	Lotul I (n=35)	Lotul II (n=32)	Lotul III (n=32)
CF a ICC II / III / IV	18 / 10 / 7	17 / 9 / 6	16 / 8 / 8
Media CF a ICC (puncte)	2,68 ± 0,71	2,65 ± 0,69	2,75 ± 0,65
CF a CPI I / II / III	10 / 18 / 7	10 / 18 / 4	9 / 17 / 6
Media CF a CPI (puncte)	1,90 ± 0,55	1,82 ± 0,53	1,86 ± 0,57
FCC (bătăi/min)	83,6 ± 19,8	80,7 ± 17,2	79,5 ± 18,0
TA _s (mm Hg)	135,8 ± 16,2	133,9 ± 14,9	136,8 ± 15,1
TA _d (mm Hg)	84,3 ± 7,5	86,5 ± 7,2	84,9 ± 7,9
DTD (cm)	6,42 ± 0,8	6,76 ± 0,9	6,66 ± 0,7
DTS (cm)	5,34 ± 0,7	5,47 ± 0,8	5,29 ± 0,7

Din datele prezentate în tabelul 1 se vede, că loturile de studiu au fost similare din punct de vedere statistic în ceea ce privește durata și gravitatea ICC, manifestarea dereglărilor hemodinamice.

Evaluarea parametrilor clinici ai pacienților a inclus modificarea CF ICC, prezența dispneei la efort, slăbiciunea generală, semnele de retenție de lichide (edemațierea picioarelor, hepatomegalia). O atenție deosebită s-a acordat identificării simptomelor ICC: prezența tahicardiei în repaus și pe parcursul efortului fizic, dispneei, respirației șuierătoare la auscultarea plămânilor, semnelor de retenție hidrică, creșterea în greutate. 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.

Pentru controlul eficienței și toleranței tratamentului medicamentos s-au efectuat: evaluarea minuțioasă a statutului clinic, inclusiv și aprecierea frecvenței contracțiilor cardiace (FCC – bătăi/minut), a TA sistolice (TA_s – mm Hg) și diastolice (TA_d – mm Hg), a CF ale ICC și ale CPI; aprecierea calității vieții; electrocardiografia (ECG) în 12 derivate; cicloergometria; eco-cardiografia cordului (Eco-CG); analiza clinică a sângelui și a 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 și la 12 și 24 (± 3 zile) de săptămâni de tratament neîntrerupt cu lisinopril, losartan sau combinația lor.

Pentru studiul hemodinamicii intracardiace și sistemice, precum și structurii și funcției 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°). La Eco-CG cordului s-au determinat următorii parametri: dimensiunile telediastolică (DTD, cm) și telesistolică (DTS, cm) ale ventriculului stâng (VS), dimensiunea diastolică a atriului stâng (DDAS, cm) și s-au efectuat calculele parametrilor hemodinamici și morfo-funcționali ai cordului: volumele telediastolic (VTD, ml) și telesistolic (VTS, ml); debitul cardiac (DC, ml); indicele cardiac (IC, ml/m^2); fracția de ejeție (FE, %); rezistența vasculară periferică totală (RVT, $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$).

Rezultate

S-au estimat influența losartanului în manifestările simptomelor clinice, parametrilor hemodinamici și morfo-funcționali ai cordului și s-a evaluat toleranța la efort fizic la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.

Până la inițierea tratamentului cu losartan, la 100% dintre bolnavii din lotul studiat s-a determinat prezența dispneei la efort fizic, la 3 (8,5%) – dispnee în repaus, la 8 (22,8%) s-a depistat acrocianoză, 23 (65,7%) de bolnavi au acuzat palpitații, iar 30 (85,7%) – slăbiciune generală. Mai mult ca atât, 35 (77,1%) de bolnavi prezentau edeme periferice, 20 (57,1%) – hepatomegalie, 8 (22,8%) – semne auscultative de stază venoasă în pulmoni. Inițial, CF a ICC în acest lot a fost egală cu 2,68 puncte.

Tratamentul complex cu includerea losartanului a influențat benefic dinamica semnelor clinice ale ICC după 12 săptămâni, ce s-a manifestat prin diminuarea de 1,75 ori după 12 săptămâni de tratament. În lotul studiat, dispneea în repaus a persistat, însă, în 5,7% de cazuri după 12 săptămâni de tratament. Includerea losartanului în componența tratamentului complex al ICC a influențat pozitiv dinamica indicelui slăbiciunii generale, care s-a micșorat de 1,76 după 12 de săptămâni de tratament.

Administrarea losartanului la pacienții cu ICC, de asemenea, a favorizat dispariția edemelor periferice la 10 (37,0%) pacienți după 12 săptămâni de tratament.

Pentru aprecierea gradului de severitate a ICC și controlul tratamentului efectuat un rol important revine nivelului 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 12 săptămâni de tratament. Astfel, după 12 săptămâni de tratament cu losartan, concentrația BNP s-a micșorat cu $28,4 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$).

Astfel, tratamentul prelungit și neîntrerupt a pacienților cu ICC cu ARA II losartan pe fundalul tratamentului standard cu nitrați, glicozide cardiace și/sau diuretice a determinat ameliorarea simptomatologiei clinice prin diminuarea severității dispneei, a slăbiciunilor generale, a edemelor periferice și a hepatomegaliei și diminuarea ulterioară a CF a ICC cu 6,3% după 12. De asemenea, s-a înregistrat o dinamică pozitivă a CF a CPI – micșorarea acesteia cu 15,7%.

Până la inițierea tratamentului, FCC a constituit $81,7 \pm 10,2$ bătăi/min, TAs – $138 \pm 15,8$ mm Hg, TAd – $88,1 \pm 7,2$ mm Hg, TAm – $105 \pm 9,3$ mm Hg, DD (indicele indirect al necesității miocardului în oxigen) – $110 \pm 17,9$ un. După 12 săptămâni de tratament cu losartan, FCC practic nu s-a modificat și a constituit $79,2 \pm 9,8$ bătăi/min ($p > 0,1$), indicele TAs, de asemenea, a suferit modificări minore și statistic neveridice și a constituit $135 \pm 13,9$ mm Hg. Valoarea TAd, însă, s-a micșorat cu 7,7%, TAm – cu 10,3%, RVT – cu 12% și DD – cu 7,3%.

Astfel, tratamentul prelungit cu losartan a influențat în mod pozitiv indicii morfo-funcționali ai cordului prin diminuarea DTS și a DTD, cât și majorarea FE a VS.

Rezultatele studiului au demonstrat că includerea losartanului în componența terapiei complexe a ICC manifestă efect favorabil asupra indicilor care caracterizează remodelarea miocardului. A fost înregistrată o dinamică pozitivă și veridică statistic a următorilor indici: diminuarea IMMVS și a GRP.

Concomitent la 32 de bolnavi de ICC a fost studiată influența lisinoprilului prin evaluarea manifestărilor clinice ale patologiei, indicilor hemodinamici, parametrilor morfo-funcționali ai cordului și toleranței la efortul fizic. La debutul tratamentului cu lisinopril, la toți bolnavii din lotul studiat s-au colectat datele anamnezei bolii. Astfel, dispneea la efort fizic s-a determinat la toți bolnavii, iar la 2 (6,3%) – dispnee în repaus. La 7 (21,8%) s-a depistat acrocianoză, 21 (65,1%) de bolnavi au acuzat palpitații și 20 (62,5%) – slăbiciune generală. La 26 (81,3%) de bolnavi s-au depistat edeme periferice, la 10 (31,3%) – ficatul mărit în dimensiuni, la 4 (12,5%) – semne auscultative de stază venoasă în pulmoni. Valoarea inițială a CF a ICC a fost 2,6.

Includerea lisinoprilului în tratamentul complex al bolnavilor de ICC a influențat benefic dinamica semnelor clinice după 12 săptămâni. Ameliorarea dispneei, palpitațiilor, slăbiciunii generale, a dimensiunii ficatului și a edemelor periferice s-a produs în diferită măsură, însă efectul cumulativ a fost pozitiv.

Rezultatele studiului elucidează, că pe parcursul tratamentului cu lisinopril s-a determinat regresivitatea semnelor clinice de bază ale ICC la pacienții incluși în studiu. Astfel, gradul de exprimare a dispneei, care este unul dintre simptomele de bază ale ICC, s-a micșorat evident în medie pe lot: de 1,5 ori după 12 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 de tratament.

Un parametru important în aprecierea gradului de severitate a ICC și controlul eficacității tratamentului efectuat a constituit în evaluarea nivelului peptidului natriuretic cerebral (BNP). În lotul respectiv de pacienți lisinoprilul s-a demonstrat influență veridică asupra concentrației BNP cu diminuarea acestuia și influența sa directă asupra ameliorării gradului de severitate a ICC în primele 12 săptămâni de tratament. Astfel, după 12 săptămâni de tratament cu lisinopril, concentrația BNP s-a micșorat cu 7 % ($p < 0,05$).

Tratamentul prelungit și neîntrerupt cu IECA lisinopril pe fundalul tratamentului standard cu nitrați, glicozide cardiace și/sau diuretice a pacienților cu ICC a determinat ameliorarea simptomatologiei clinice. S-a obținut diminuarea severității dispneei, a slăbiciunilor generale, a edemelor periferice și a hepatomegaliei și diminuarea ulterioară a CF a ICC cu % și % după 12 săptămâni. La inițierea tratamentului numărul de accese anginoase într-o săptămână constituia $5,7 \pm 0,1$. După 12 săptămâni de administrare a tratamentului standard în combinație cu lisinopril a diminuat cu 31,5% și a constituit $3,9 \pm 0,1$ ($p < 0,05$).

După 12 săptămâni de tratament, în sublotul de pacienți, care au administrat lisinopril câte 5 mg în zi s-au înregistrat următoarele schimbări în dinamica CF a ICC: 3 (9,4%) au fost diagnosticați cu ICC CF II și 1 (3,1) pacient cu ICC CF IV. Media CF în acest sublot s-a micșorat de la 2,75 până la 2,5 (cu 9,1%; $p < 0,05$). Influența lisinoprilului asupra parametrilor hemodinamicii la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică la pacienții cu ICC și modificările lor după 12 săptămâni de tratament cu lisinopril ne estimează o dinamică pozitivă.

Până la inițierea tratamentului, media FCC la pacienții din acest lot a constituit $79,6 \pm 10,9$ bătăi/min, TAs – $135,8 \pm 2,4$ mm Hg, TAd – $85,2 \pm 1,6$ mm Hg, TAm – $102 \pm 12,3$ mm Hg, DD (indicele indirect al necesității miocardului în oxigen) – $108,7 \pm 1,9$ un., RVT – $1157,9 \pm 348,9$ dyn x s x cm^{-5} . După 12 săptămâni de tratament cu lisinopril, FCC practic nu s-a modificat și a constituit $77,2 \pm 8,5$ bătăi/min ($p > 0,1$), valorile TAs și a TAd, de asemenea, au suferit modificări minore și statistic neveridice și au constituit $132,4 \pm 1,9$ și $81,3 \pm 6,9$ mm Hg, respectiv ($p > 0,1$). Tensiunea arterială medie s-a micșorat cu 2,4% (până la $99,6 \pm 8,7$ mm Hg), iar DD – cu 5,3% (până la $102 \pm 9,3$), datele obținute fiind statistic neveridice în ambele cazuri. În același timp, RVT nu numai că nu s-a ameliorat, dar și s-a majorat neînsemnat până la $1162,4 \pm 367,9$ dyn x s x cm^{-5} . Tratamentul prelungit cu lisinopril a influențat în mod pozitiv indicii morfo-funcționali ai

cordului prin diminuarea DTS și a DTD, cât și majorarea FE a VS. S-a observat ameliorarea indicilor TAs, ai TAd și ai FCC max.

Concomitent a fost studiată eficacitatea tratamentului combinat al losartanului și lizinoprilului cu evaluarea manifestărilor clinice ale insuficienței cardiace cronice, indicilor hemodinamici, parametrilor morfo-funcționali ai cordului și toleranței la efort fizic.

Lotul de bolnavi care au administrat tratamentul combinat (losartan + lizinopril) a inclus 32 de bolnavi dintre care 16 (50,0%) prezentau manifestări de ICC CF II, 8 (25,0%) – de ICC CF III și 8 (25,0%) – de ICC CF IV.

Până la începutul tratamentului la toți pacienții cu ICC s-a depistat dispnee la efort fizic de diferit grad, la 3 (9,1%) pacienți fiind prezentă în repaus, palpitații s-au depistat la 20 (62,5%) de bolnavi, acrocianoza – la 10 (31,2%), slăbiciuni – la 25 (78,1%), edeme periferice – la 30 (93,8%) de bolnavi și hepatomegalia – la 14 (43,8%). La 5 (15,6%) bolnavi s-au depistat semne auscultative de stază pulmonară. Clasa funcțională a ICC la bolnavii din lotul respectiv a constituit în medie 2,7 la debutul tratamentului.

În lotul de bolnavi care au administrat tratamentul combinat dintre losartan și lizinopril s-a înregistrat o dinamică pozitivă a dispneei, slăbiciunilor generale, palpitațiilor, acrocianozei și edemelor periferice după 12 săptămâni de tratament.

Evoluția manifestărilor clinice a ICC a fost pozitivă la finele tratamentului combinat dintre losartan și lizinopril, fapt care s-a manifestat prin diminuarea gradului dispneei la efort fizic, slăbiciunilor generale, palpitațiilor, acrocianozei și edemelor periferice. După 12 săptămâni de tratament combinat pe fundalul tratamentului cu nitrați, diuretici și/sau glicozide cardiace dispneea la efort fizic s-a micșorat de 1,9 ori, dispneea în repaus a continuat să persiste după 12 săptămâni în 3,1% din cazuri. Terapia combinată efectuată a influențat pozitiv indicele slăbiciunii generale, care după 12 săptămâni a diminuat de 1,7 ori. Edemele periferice au dispărut la jumătate din numărul de pacienți (16 – 50,0%) după 12 săptămâni de tratament cu losartan și lizinopril.

Nivelul înalt al regresiei simptomelor clinice ale ICC pe parcursul tratamentului combinat dintre losartan și lizinopril a fost confirmat și prin dinamica pozitivă a concentrației peptidului natriuretic cerebral (PNC) în sânge. După 12 săptămâni de tratament concentrația PNC s-a micșorat cu $32,8 \pm 3,1$ % ($p < 0,001$).

Tratamentul efectuat a influențat benefic și dinamica CF a CPI. Până la inițierea tratamentului 9 (28,1 %) bolnavi au fost diagnosticați cu CPI CF I, 17 (53,1 %) – CF II și 6 (18,8 %) – CF III, media relativă a CF în acest lot fiind egală cu 1,9.

La debutul studiului numărul mediu de accese de angină pectorală a constituit $5,3 \pm 0,1$, după 24 de săptămâni de tratament – $2,7 \pm 0,1$ ($p < 0,001$), deci s-a micșorat cu 49,1 %.

Influența tratamentului combinat dintre losartan și lizinopril în evaluarea indicilor hemodinamici pe parcursul a 12 săptămâni a fost apreciat conform datelor ecocardiografice. La debutul tratamentului la pacienții studiați FCC a constituit $87,3 \pm 1,5$ bătăi/min, TAs - $139,3 \pm 2,8$ mm Hg, TAd - $87,4 \pm 1,5$ mm Hg, TAm - $104,7 \pm 1,3$ mm Hg, DD - $109,5 \pm 2,1$ Un, RVPT - $1371,8 \pm 38,7$ din x s/cm⁻⁵. După 12 săptămâni de tratament cu losartan și lizinopril s-au înregistrat modificări pozitive ale indicilor hemodinamici, însă diferențele față de datele inițiale nu au fost statistic veridice.

A fost evaluat tratamentul combinat dintre losartan și lizinopril asupra simptomelor clinice ale insuficienței cardiace cronice. Lotul de bolnavi care au administrat combinația losartan și lizinopril a inclus 32 de persoane, 16 (50%) dintre care au avut ICC CF II, 8 (25%) – ICC CF III și 8 (25%) – ICC CF IV.

Până la inițierea tratamentului combinat toți pacienții cu ICC prezentau dispnee la efort fizic de diferită intensitate, în 9,1% (3 bolnavi) s-a depistat dispnee în repaus, palpitații – în 62,5% (20 de bolnavi), acrocianoză – în 31,2% (10 bolnavi), slăbiciuni – în 78,1% (25 de bolnavi). În 93,8% (30 de pacienți) s-au depistat edeme periferice, în 43,8% (14 bolnavi) – hepatomegalie. În 15,6 % (5 bolnavi) s-au depistat semne auscultative ale stazei venoase în pulmoni.

În lotul de bolnavi care au administrat terapia combinată dintre losartan și lisinopril s-a obținut dinamică pozitivă după 12 săptămâni de tratament, ce s-a manifestat prin micșorarea dispneei cu 46,8%, slăbiciunilor – cu 40,6%, palpitațiilor – cu 18,7%. S-a obținut diminuarea cu 53,1% a edemelor periferice și cu 28,1% a dimensiunilor ficatului. La toți bolnavii s-au abolit semnele stazei venoase în pulmoni.

După 12 săptămâni de tratament cu losartan și lisinopril pe fundalul tratamentului standard numărul relativ de pacienți cu ICC CF II a fost de 68,1% (20 de bolnavi), CF III – 18,1% (6 pacienți), CF IV – 4,5% (4 pacienți). Mai mult ca atât, după 12 săptămâni s-a obținut CF I a ICC la 2 pacienți (6,25%).

Până la debutul tratamentului dinamica pe parcursul studiului a indicilor morfo-funcționali ai cordului studiată, în lotul de bolnavi care au administrat tratamentul combinat dintre losartan și lisinopril dimensiunea AS a constituit $4,45 \pm 0,40$ cm, valorile DTS și DTD – $4,99 \pm 0,62$ și $6,32 \pm 0,66$ cm, respectiv, volumele VS au constituit: VTS – $118,9 \pm 35,7$ ml, VTD – $205,1 \pm 49,1$ ml, FE VS – $34,7 \pm 0,72\%$, $\Delta S\%$ – $21,1 \pm 4,5\%$, DC – $85,2 \pm 21,9$ ml, MV – $6,62 \pm 2,26$ l/min.

Administrarea tratamentului combinat timp de 12 săptămâni a determinat diminuarea statistic veridică a dimensiunilor camerelor stânga ale cordului: AS – de la $4,45 \pm 0,40$ până la $4,33 \pm 0,38$ cm (cu 2,7%; $p < 0,05$), DTS – de la $4,99 \pm 0,62$ până la $4,83 \pm 0,61$ cm (cu 3,2%; $p < 0,05$), DTD – de la $6,32 \pm 0,66$ până la $6,20 \pm 0,68$ cm (cu 1,9%; $p < 0,05$). Volumele VS s-au micșorat: VTS – de la $118,9 \pm 35,7$ până la $108,1 \pm 34,3$ ml (cu 9,0%; $p < 0,05$), VTD – de la $205,1 \pm 49,1$ până la $195,6 \pm 45,7$ ml (cu 4,6%; $p < 0,05$). FE s-a majorat cu 5,2% (de la $41,7 \pm 7,7$ până la $43,9 \pm 6,23\%$; $p < 0,05$). Modificarea $\Delta S\%$ a fost neveridică statistic și a constituit $22,6 \pm 3,7\%$ ($p > 0,05$). Concomitent s-a obținut diminuarea DC și a MV: de la $84,0 \pm 21,9$ până la $78,6 \pm 16,9$ ml ($p < 0,05$) și de la $6,56 \pm 2,18$ până la $6,23 \pm 1,85$ l/min, respectiv ($p < 0,05$).

Diminuarea volumelor VS (VTS și VTD), precum și ameliorarea funcției de contracție a miocardului (majorarea FE) au avut loc mai evident în loturile de bolnavi care au administrat lisinopril sau tratamentul combinat.

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

Concluzii

1. Rezultatele obținute au demonstrat că includerea lisinoprilului în componența terapiei complexe a ICC are influență favorabilă asupra indicilor remodelării miocardului. Datele obținute în studiul nostru despre efectul pozitiv al tratamentului cu utilizarea IECA, ARA sau a combinației acestora asupra parametrilor morfo-funcționali ai cordului.
2. Bolnavii cu ICC tratați cu combinația losartan-lisinopril timp de 12 de săptămâni s-a înregistrat majorarea toleranței la efortul fizic și ameliorarea indicilor hemodinamicii în punctul efortului maxim. Astfel, TAs și TAd max au diminuat mai evident la pacienții care au administrat tratamentul combinat dintre losartan și lisinopril.
3. Indiferent de schema terapeutică administrată, la toți pacienții incluși în studiu s-a majorat toleranța la efortul fizic, fapt care s-a manifestat prin majorarea volumului și duratei efortului efectuat. Cu toate acestea, o majorare mai evidentă a toleranței la efortul fizic s-a obținut la bolnavii din lotul care a administrat doar losartan: LT – cu 59 %, DE – cu 36 %. În loturile care au administrat lisinopril sau tratamentul combinat dinamica acestor indici a fost relativ similară: LT s-a majorat cu 39 % și 38 %, respectiv ($p < 0,05$), DE – cu 26,7 % și 24,6 %, respectiv ($p < 0,05$).
4. Activarea SRAA este factorul de bază care inițiază remodelarea miocardului VS, de aceea blocanții acestui sistem sunt un component principal în terapia ICC deoarece aceștia diminuează veridic morbiditatea și mortalitatea din cauza ICC.

Bibliografie

1. Arthur M Feldman, Dennis McNamara. Myocarditis // Theglad Journal of Medicine, 2009, 343: 1388-98.
2. Brooks L., Scott D. Heart failure and RAAS inhibition. Medscape Cardiology, 2006; 10(2) www.medscape.com
3. Guyatt G.H., Devereaux P.J. A review of heart failure treatment. Mt. Sinaj J. Med. 2008 Jan: 71 (1): 47-54.
4. Marvin A., Konstani R., Richard D. Effects of Losartan and Captopril on Left Ventricular Volumes with heart failure. Rezults of the ELITE Ventricular Function Substudy. Am Heart J., 2009; 139 (6):1081-1087.
5. McKenzie D.B., Cowley A. J. Drug therapy in chronic heart failure. Postgrad. Med. J. 2003 Nov; 79 (937):634-4.
6. Trupp R.J., Abraham W.T., Lamba S. Future therapies for heart failure. Crit. Care Nurs. Clin. North. Am. 200 Dec; 15 (4): 525-30.
7. Triboulloy C., Rosinaru D. et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. Eur. heart. I. 2008, 29(3): 339-347.
8. The SOLVD Investigators Effect of lisinopril on survival on patients with reduced left ventricular ejection fractions and heart failure. N.Engl J. Med 1991; 325:293-302.
9. Swedberg K., Eneroth P., Kjeksus J., Wilhelmsen L. for the Consensus Trial Study Group. Cardiovascular function in patients with heart failure and their relation with mortality. Circulation 1990; 82. 1730-1736.
10. Popovici M., Costin S., Sârbu S. Mecanisme celulare și moleculare în insuficiența cardiacă. În: Actualități în cardiologie. Conf. IV cardiolog. Chișinău, 2007, p. 171.
11. Франгулян Р.Р. Роль ренин - ангиотензиновой системы в патогенезе больных с хронической сердечной недостаточностью. Москва. стр. 25-35.