

stabilită la pacienții din lotul 1 de studiu, iar pentru pacienții lotului 2 – 65%. Durerea la nivelul articulațiilor sacroiliace a fost semnalată la 32,69% din pacienții lotului 1 și la 25% din pacienții lotului 2, aceasta nu a evidențiat diferențe statistic semnificative ($> 0,05$), dar s-a observat un procent mai sporit la pacienții cu SA cu manifestări oculare.

3. Debutul ocular al spondilitei anchilozante s-a înregistrat la 5,7% dintre pacienți.

4. Entezopatiile au fost prezente în ambele loturi de studiu fără diferențe statistic semnificative ($> 0,05$), dar într-un procent ceva mai mare a fost constatat la pacienții cu SA, cu manifestări oftalmologice – 23%, și 10% la pacienții cu SA fără manifestări oculare.

5. Debutul articular al maladiei a fost la 26,9% de pacienți din lotul 1 și doar la 5%, la cei din lotul 2 de studiu ($< 0,05$), a fost relevat un debut monoarticular la 21,15%, oligoarticular – 5,77% din pacienții grupului 1 de studiu, și respectiv în lotul 2 – debut monoarticular înregistrat în 5% din cazuri, fără diferențe statistic semnificative ($> 0,05$). Caracterul poliarticular nu a fost stabilit nici în unul din grupurile de studiu.

Bibliografie

1. Агабабова ЭР. Современные направления исследований при спондилоартропатиях. Актовая речь, прочитанная на 1-ом Всероссийском Конгрессе ревматологов. Саратов, 2003.

2. Akkos N, Khan MA. Epidemiology of ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. In: Weisman MH, Reveille J, van der Heijde D, editors. Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies. 2006;117-31.
3. Boonen A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Direct costs of ankylosing spondylitis and its determinants: an analysis among three European countries. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(8):732-40.
4. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalences of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum*. 1998;41:58-67.
5. Braun J, Sieper J. Inception cohorts for spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 2000;59:117-21.
6. Dakwar Elias, Reddy Jaypal, Vale L, et al. A review of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. American Association of Neurological Surgeons. 2008.
7. Boloșiu, Horațiu D. 10 teme alese de reumatologie. Cluj-Napoca: Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hatieganu”, 2003.
8. Roșu A. Spondiloartropatii seronegative. Craiova: Editura Medicală Universitară. 2004;15-31.
9. Sjeper J, Braun J, Rudwaleit M, et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(suppl. 3):iii8-iii18.
10. Saeed A, Shaikh. Ankylosing spondylitis: recent breakthroughs in diagnosis and treatment. *J Can Chiropr Assoc*. 2007;51(4):249-260.
11. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, et al. Ankylosing spondylitis in Rochester. Minnesota, 1935-1989. *Arthritis Rheum*. 1992;35:1475.

Gabriela Șoric

Laboratorul Științific de Gerontologie

USMF „Nicolae Testemițanu”

Centrul Național de Geriatrie și Gerontologie din Moldova

Chișinău, str. A. Puskin, 51

E-mail: n_gheorghe@mail.ru

Recepționat 16.04.2010

Eficiența clinică a losartanului, a lisinoprilului și asocierii lor în tratamentul insuficienței cardiace cronice

E. Tofan¹, V. Gonciar¹, I. Butorov², Gh. Necula², A. Butorov³, P. Vîrtosu³

¹Catedra Farmacologie și farmacie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

²Catedra Boli interne nr. 6, USMF „Nicolae Testemițanu”

³Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății

Clinical Effectiveness of Losartan, Lisinopril and their Combination in Chronic Heart Failure

The study included 60 patients with stable symptomatic CHF of II-IV functional class and ejection fraction (EF) of the left ventricle $\leq 45\%$. All patients completed a set of diagnostic procedures to determine the diagnosis and received severity of hemodynamic disorders and were divided into 3 groups. Group I included 20 patients receiving Losartan, group II ($n = 20$) Lisinopril, and group III ($n = 20$) received combined therapy Losartan + Lisinopril. Monitoring of the patients lasted 24 weeks. It was established that the combined therapy of Losartan and Lisinopril determined a quicker (3-4 days) diminishing of clinical symptoms of CHF compared to monotherapy. The effects of Losartan, Lisinopril and their combination on morpho-functional indices of the heart manifested by decreasing the size of the left heart chambers and improving the contractile function of left ventricle myocardium, the prevalence of these changes related more to the combined therapy.

Key words: Losartan, Lisinopril, combined therapy, chronic heart failure.

Клиническая эффективность лозартана, лизиноприла и их сочетание в лечении хронической сердечной недостаточности

В исследование включено 60 больных со стабильными симптомами ХСН и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка $\leq 45\%$. Все обследованные больные методом рандомизации были распределены на 3 группы. Первая группа включала 20 пациентов, получавших лозартан, II группа ($n = 20$) – лизиноприл и III группа ($n = 20$) комбинированную терапию – лизиноприл + лозартан. Мониторинг пациентов продолжался в течение 24 недель. Было установлено, что комбинированная терапия способствовала более быстрому купированию клинических симптомов ХСН по сравнению с монотерапией. Влияние лозартана, лизиноприла и их сочетание на морфофункциональные показатели сердца проявилось в уменьшении размеров левых камер сердца и улучшении сократительной функции миокарда левого желудочка.

Ключевые слова: Лозартан, Лизиноприл, комбинированная терапия, сердечная недостаточность.

Introducere

Insuficiența cardiacă cronică (ICC) va deveni problema cardiologică principală, 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 grav decât la mulți pacienți oncologici. În pofida beneficiilor evidente ale medicinei moderne, precum și a tuturor eforturilor în prevenirea și tratamentul acestei patologii, prevalența sa nu numai că nu scade, dar crește constant [7, 8, 9]. Cea mai frecventă cauză a insuficienței cardiace este cardiopatia ischemică (CPI), iar în rândul pacienților cu CPI un contingent deosebit de grav sunt pacienții cu capacitatea contractilă a miocardului ventriculului stâng scăzută [4, 6]. Conform conceptelor moderne, rolul principal 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 diferitor modulatori 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 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 antagoniștilor receptorilor AT-I.

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

Materiale și metode

Sub supraveghere au fost 60 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 plasmatică a peptidei natriuretice cerebrale (BNP). Pacienții incluși în studiu au fost randomizați în mod deschis în 3 loturi. Lotul I a inclus 20 de pacienți, cărora li s-a administrat losartan, 50 mg o dată pe zi, lotul II (n = 20) - lisinopril 5 mg, de 2 ori pe zi, iar lotul III (n = 20) a administrat 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 săptămâni de tratament. Loturile au fost practic identice, conform parametrilor demografici și clinici de severitate a tulburărilor hemodinamice.

Caracteristicile inițiale sunt prezentate în tab. 1.

Tabelul 1

Caracteristicile demografice, clinice și hemodinamice ale pacienților, incluși în studiu

Indice	Loturile de pacienți		
	I (n = 20)	II (n = 20)	III (n = 20)
Bărbați/femei	10/10	12/8	11/9
Vârsta, ani	62,3 ± 1,9	62,8 ± 1,7	62,5 ± 1,8
CF medie a ICC	2,9 ± 0,2	2,8 ± 0,1	2,9 ± 0,2
VD, ml	222,5 ± 14,9	220,3 ± 15,8	221,6 ± 14,5
VS, ml	158,1 ± 15,6	157,8 ± 11,1	153,5 ± 12,3
FCC, b/min	41,0 ± 1,4	42,0 ± 1,3	43,0 ± 1,3
FCC, b/min	82,5 ± 2,8	83,3 ± 2,9	81,4 ± 3,0
TAs, mm Hg	121,4 ± 3,1	122,1 ± 2,2	121,3 ± 2,5
TAd, mm Hg	76,7 ± 1,2	75,5 ± 1,5	77,1 ± 2,3
DS, ml	63,4 ± 3,5	64,5 ± 3,5	63,7 ± 3,6
IC, l/min/m ²	2,39 ± 0,2	2,31 ± 0,2	2,48 ± 0,2
RVPT, din-s-cm-5	1701,8 ± 58,7	1712,4 ± 75,4	1709,8 ± 67,1
BNP, pg/ml	542,2 ± 50,1	535,5 ± 52,8	547,0 ± 55,1

Notă: VD - ventriculul drept, VS - ventriculul stâng, FCC - frecvența contracțiilor cardiace, TAs - tensiunea arterială sistolică, TAd - tensiunea arterială diastolică, VDSB - debitul sistolic, IC - indicele cardiac, RVPT - rezistența vasculară periferică totală, BNP - peptida natriuretice cerebrală.

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 medicobiologic STATISTICA 6.0 (Statsoft Inc, SUA). Analiza a fost realizată prin sortarea datelor, calcularea mărimilor medii, a deviației standard și a erorii mediei standard. 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 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 săptămâni de tratament, la pacienții celor 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 diferitor scheme de tratament, a fost ambiguă. Astfel, dispneea, care este o componentă importantă a ICC, în timpul tratamentului cu lisinopril a scăzut semnificativ, deja după 12 săptămâni (la 30% dintre pacienți a regresat complet), iar după 24 de săptămâni - la 50%. În lotul de pacienți, tratați cu losartan, dispneea a dispărut după 12 săptămâni la 40% dintre cazuri și la 60% după 24 de săptămâni. Terapia asociată a contribuit la dispariția dispneei, după 12 săptămâni la 45%, iar după 24 de săptămâni - la 65% dintre pacienții investigați. Edeemele periferice, pe parcursul tratamentului, s-au diminuat la 75% dintre pacienții, care au administrat terapia combinată, la 60%, tratați cu losartan și la 40% dintre bolnavii, tratați cu lisinopril.

Tabelul 2

Acțiunea preparatelor studiate asupra stării funcționale a bolnavilor de ICC

Loturile studiate	Perioada de cercetare	CF a ICC	Testul cu mers timp de 6 min., m	TAs, mm Hg	TAd, mm Hg	FCC, bătaï/min
I (n = 20)	inițial	2,65 ± 0,24	283,2 ± 49,1	138,1 ± 15,4	88,4 ± 12,4	88,5 ± 11,2
	după 12 săpt.	2,25 ± 0,28	357,4 ± 51,2	133,2 ± 13,8	88,5 ± 12,1	86,2 ± 10,4
	după 24 săpt.	1,97 ± 0,20*	385,8 ± 48,5	129,8 ± 13,4	88,2 ± 13,2	79,7 ± 11,2
II (n = 20)	inițial	2,72 ± 0,28	267,2 ± 50,3	141,8 ± 12,5	91,5 ± 16,2	86,7 ± 12,5
	după 12 săpt.	2,45 ± 0,32	359,5 ± 50,4	136,5 ± 12,4	89,1 ± 13,1	85,2 ± 10,3
	după 24 săpt.	2,05 ± 0,19	378,8 ± 50,2	132,7 ± 12,1	83,3 ± 13,4	80,5 ± 11,2
III (n = 20)	inițial	2,65 ± 0,24	279,5 ± 46,3	139,4 ± 13,1	92,1 ± 11,4	87,2 ± 18,3
	după 12 săpt.	2,19 ± 0,34	367,4 ± 50,8	129,5 ± 13,2	88,7 ± 12,1	85,3 ± 10,4
	după 24 săpt.	1,71 ± 0,22**	413,3 ± 45,2*	120,1 ± 13,3	80,3 ± 12,3	78,4 ± 10,8

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

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 diferit. Așadar, după 12 săptămâni de tratament cu losartan, CF a ICC a scăzut cu 15% (p < 0,05), cu lisinopril – cu 10% (p > 0,1), tratamentul cu asocierea medicamentelor – cu 20% (p < 0,01); până la sfârșitul perioadei de 24 de săptămâni, CF a ICC a scăzut cu 25,3%, 24,5% și 35,6% (p < 0,001; p < 0,05; p < 0,001) respectiv.

Acțiunea preparatelor studiate asupra stării funcționale a bolnavilor de ICC este prezentată în tab. 2.

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 de 88,5 ± 11,2 bătaï/minut, cu lisinopril – de 86,7 ± 12,5 și cu asocierea medicamentelor – de 87,2 ± 18,3 bătaï/minut. După 24 săptămâni de tratament s-a înregistrat diminuarea ritmului cardiac: în lotul I – cu 9,9%, în lotul II – cu 7,7%, iar în lotul III – cu 10,1%.

Administrarea losartanului a determinat scăderea statistic neveridică a TAs și reducerea statistic veridică a TAd, în timp ce scăderea mai semnificativă a TA a avut loc la pacienții cu hipertensiune arterială concomitentă. Tratamentul cu lisinopril a determinat reducerea veridică a TAs cu 6,4% (de la 141,8 ± 12,5 până la 132,7 ± 12,1 mmHg, p < 0,01) și a TAd cu 8,9% (de la 91,5 ± 16,2 până la 83,3 ± 13,4 mmHg, p < 0,01). Rezistența vasculară periferică totală (RVPT) a scăzut cu 0,2%, comparativ cu nivelul inițial (p > 0,1). La aplicarea timp de 24 săptămâni a schemei asociate de medicamente, care includea

losartan și lisinopril, a avut loc scăderea semnificativă a TAs de la 139,4 ± 13,1 până la 120,1 ± 13,3 mm Hg (cu 13,8%, p < 0,01), DBP cu 10,1% (de la 87,4 ± 8,9 până la 78,6 ± 6,4, p < 0,05). Reducerea RVPT nu a fost semnificativă și veridică.

Efectul medicamentelor studiate asupra indicilor ecocardiografici la pacienții cu ICC este prezentat în tab. 3.

Tratamentul timp de 24 săptămâni cu losartan a determinat creșterea FE a VS cu 26,6% (p < 0,01), cu lisinopril - cu 16,7% (p < 0,01), cu terapia combinată - cu 39,0% (p < 0,01).

Efectul losartanului, lisinoprilului și asocierii lor asupra indicilor morfo-funcționali ai inimii s-a manifestat prin scăderea în dimensiuni a camerelor inimii stângi și creșterea funcției contractile a miocardului VS. DTS al VS până la tratamentul cu losartan a fost 5,27 ± 0,09 cm, după 24 de săptămâni de tratament - 5,01 ± 0,08 cm (p < 0,05), cu lisinopril - 5,48 ± 0,12 și 5,22 ± 0,14 cm, respectiv înainte și la sfârșitul tratamentului (p > 0,1), cu asocierea preparatelor - 5,38 ± 0,10 și 4,98 ± 0,09 cm respectiv (p < 0,01). DTD al VS înaintea tratamentului cu losartan a fost 6,48 ± 0,7 cm, cu lisinopril - 6,52 ± 0,5, cu asocierea medicamentelor - 6,32 ± 0,7 cm; după 24 de săptămâni de tratament - 6,38 ± 0,8 cm, 6,56 ± 0,7 cm și 6,18 ± 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 tab. 4.

Studiile au demonstrat, că utilizarea terapiei combinate dintre losartan și lisinopril are un efect mai favorabil asupra indicilor remodelării miocardului decât utilizarea separată

Tabelul 3

Efectul schemelor terapeutice asupra indicilor ecocardiografici la pacienții cu ICC

LOTURILE STUDIATE	PERIOADA DE CERCETARE	FE VS, %	DTD VS, CM	DTS VD, CM	AS, CM	DS, ML
I (n = 20)	inițial	36,4 ± 3,1	6,8 ± 0,7	5,6 ± 0,8	4,9 ± 0,3	89,4 ± 10,4
	după 12 săpt.	40,5 ± 3,3	6,7 ± 0,5	5,4 ± 0,5	4,8 ± 0,2	98,7 ± 11,2
	după 24 săpt.	46,1 ± 3,2*	6,6 ± 0,4	5,0 ± 0,3	4,6 ± 0,3	106,5 ± 10,5
II (n = 22)	inițial	35,8 ± 3,3	6,7 ± 0,5	5,6 ± 0,7	5,0 ± 0,3	84,8 ± 12,3
	după 12 săpt.	37,2 ± 3,4	6,7 ± 0,4	5,6 ± 0,8	4,9 ± 0,3	98,2 ± 10,3
	după 24 săpt.	41,8 ± 3,1	6,7 ± 0,6	5,5 ± 0,6	4,9 ± 0,4	99,3 ± 9,8
III (n = 23)	inițial	36,1 ± 3,1	6,8 ± 0,6	5,6 ± 0,6	4,8 ± 0,3	86,7 ± 13,1
	după 12 săpt.	41,8 ± 3,2	6,7 ± 0,4	5,3 ± 0,4	4,7 ± 0,2	99,3 ± 11,2
	după 24 săpt.	50,2 ± 3,1***	6,5 ± 0,3	4,9 ± 0,3	4,5 ± 0,2	108,2 ± 10,2

Notă: * - p < 0,05; *** - p < 0,001 – diferențele indicilor între datele inițiale și cele de după 24 săptămâni de tratament sunt veridice statistic. DTD VS – diametrul telediastolic al ventriculului stîng, DTS VD - diametrul telesistolic al ventriculului stîng, AS – atriul stîng.

Tabelul 4

Dinamica indicilor remodelării miocardului la pacienții cu ICC

Indice	Loturile studiate					
	I (n = 20)		II (n = 22)		III (n = 23)	
	Inițial	După 24 săpt.	Inițial	După 24 săpt.	Inițial	După 24 săpt.
IMMVS, g/m ²	131,4 ± 7,1	117,7 ± 7,5	144,3 ± 9,5	121,2 ± 9,3	133,7 ± 5,4	114,8 ± 5,5*
GRP, %	48,2 ± 1,4	44,0 ± 1,1*	45,9 ± 2,8	45,8 ± 2,8	48,1 ± 1,3	41,7 ± 0,9***
RVPT, din-s-cm-5	2201,9 ± 73,5	1894,0 ± 107,2*	2040,5 ± 89,7	2011,1 ± 110,3	2112, ± 86,5	1669,4 ± 103,6**
PTD VS, mm Hg	12,6 ± 1,0	10,9 ± 1,2	11,7 ± 1,0	13,1 ± 0,8	12,4 ± 0,9	9,3 ± 1,1*
VTDi VS, ml/m ²	49,9 ± 6,9	46,6 ± 7,5	50,4 ± 7,3	48,8 ± 6,8	51,7 ± 1,3	44,6 ± 1,7**

Notă: *- p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001 – diferențele indicilor între datele inițiale și cele de după 24 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.

Tabelul 5

Dinamica LDH și a proteinelor fazei acute pe parcursul perioadei de tratament

Indice	I (n = 20)		II (n = 20)		III (n = 20)	
	Inițial	După 24 săpt.	Inițial	După 24 săpt.	Inițial	După 24 săpt.
LDH, Un/l	401,3 ± 22,1	366,6 ± 19,5*	421,7 ± 20,4	363,0 ± 18,9**	422,6 ± 21,9	325,4 ± 17,7***
Fibrinogen, g/l	3,20 ± 0,20	2,81 ± 0,12*	3,10 ± 0,20	2,60 ± 0,16**	3,32 ± 0,23	2,30 ± 0,11***
PCR, mg/l	24,5 ± 5,90	10,5 ± 4,5*	28,4 ± 5,70	11,3 ± 4,02**	24,5 ± 5,50	5,1 ± 2,71***

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

Tabelul 6

Dinamica concentrației citokinelor în serul sanguin pe parcursul tratamentului

Indice	I (n = 20)		II (n = 22)		III (n = 23)	
	Inițial	După 24 săpt.	Inițial	După 24 săpt.	După 24 săpt.	Inițial
TNFα, pg/ml	8,76 ± 0,42	7,83 ± 0,40*	8,53 ± 0,50	5,25 ± 0,38**	8,90 ± 1,10	5,20 ± 0,31***
IL-6, pg/ml	29,17 ± 1,56	25,75 ± 1,24*	30,76 ± 1,99	19,95 ± 1,14**	31,40 ± 2,80	18,01 ± 1,08***

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

a acestor preparate. S-a înregistrat dinamica semnificativ pozitivă a următorilor parametri de remodelare ventriculară: diminuarea IMMVS cu 14,1% și scăderea GRP cu 13,3% (tab. 4).

Potrivit probei veloergometrice, la pacienții cu ICC volumul total al efortului efectuat a crescut cu 36,2% sub influența tratamentului cu losartan, cu 31,8% - cu lisinopril și cu 38,4% la utilizarea asociată a medicamentelor. Durata efortului a crescut cu 36%, 29% și 39% respectiv.

Terapia administrată a redus în mod semnificativ nivelul colesterolului total cu 18,4%, 12,5% și 21,8%, trigliceridele – cu 17,2%, 14,0% și 19,5% în lotul I, II și III respectiv. Mai mult ca atât, în lotul III, pe parcursul tratamentului, s-a manifestat o creștere cu 2,1% a lipoproteinelor de densitate înaltă.

S-a constatat, că după tratamentul cu terapie asociată, pacienții, care inițial prezentau dereglarea proceselor de respirație tisulară, au manifestat o creștere veridică a constantei de absorbție a oxigenului (de la 0,033 ± 0,02 până la 0,042 ± 0,001, cu p < 0,001) împreună cu scăderea veridică a timpului de epuizare a rezervelor de oxigen (de la 154,5 ± 11,6 până la

133,9 ± 10,9; p < 0,001) și timpul de înjumătățire al rezervelor de oxigen (de la 40,2 ± 1,4 până la 33,6 ± 1,5; p < 0,001), ceea ce indică la îmbunătățirea proceselor de utilizare a oxigenului în țesuturi. Aceste schimbări, însă, nu s-au depistat la pacienții tratați cu monoterapie.

Toleranța preparatelor medicamentoase a fost bună în toate loturile. La pacienții loturilor I și III a apărut hipotensiune arterială tranzitorie - în 5,0% dintre cazuri, care a necesitat reducerea dozelor pentru un termen scurt, dar nu și întreruperea administrării preparatelor. În lotul II de pacienți s-au întâlnit așa efecte adverse ca tusea uscată, hipotensiunea arterială tranzitorie, ceea ce a necesitat reducerea dozei de lisinopril în 10%, însă întreruperea tratamentului cu medicamentele studiate nu a fost necesară în niciun caz.

În concluzie, se poate menționa, că eficacitatea clinică a antagonistului receptorilor AT-I losartan și inhibitorului ECA lisinopril în componența terapiei de bază a fost aproape identică după 24 săptămâni de tratament. Utilizarea terapiei asociate, în comparație cu 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 faptul că includerea în terapia standard a pacienților cu ICC a lisinoprilului, losartanului și asocierii lor este o oportunitate reală de a îmbunătăți tratamentul acestei boli grave și răspândite.

Eficiența diferitor scheme de tratament s-a studiat în baza evoluției concentrației citokinelor TNF α , IL-6, a enzimelor specifice (LDH) și a proteinelor fazei acute a inflamației (PCR, fibrinogen).

Dinamica LDH, a fibrinogenului și a PCR, sub influența diferitor scheme de tratament, sunt prezentate în tab. 5.

Din datele prezentate în tabelul 5 se vede, că schemele de tratament aplicate au influențat pozitiv dinamica LDH, a fibrinogenului și a PCR, însă efectul farmacologic a fost mai exprimat la pacienții, care au administrat tratamentul asociat.

Dinamica concentrației citokinelor în serul sanguin pe parcursul tratamentului este prezentată în tab. 6.

Conform datelor din tabelul 6, terapia cu lisinopril, losartan și asocierea lor a determinat diminuarea concentrației TNF α și a IL-6, însă aceste modificări erau diferite în dependența de schema de tratament aplicată. Astfel, tratamentul cu lisinopril a determinat scăderea veridică a TNF α și IL-6 de 1,1 ori, respectiv. La bolnavii care au administrat losartan, acești indici s-au micșorat de 1,5 și 1,6 ori, respectiv. Utilizarea terapiei asociate în tratamentul insuficienței cardiace a determinat diminuarea cea mai semnificativă (de 1,7 și 1,7 ori, respectiv) a indicilor studiați.

Concluzii

1. Utilizarea terapiei asociate între losartan și lisinopril contribuie la rezolvarea 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 efortul fizic.

2. La finele perioadei de tratament, clasa funcțională a ICC la bolnavii, care au administrat lisinopril, a diminuat cu 15,2%, losartan – cu 17,3% și asocierea lor – cu 21,5%. Concomitent, doar la bolnavii, care au administrat losartan și terapia asoci-

ată, la finele perioadei de 24 de săptămâni, CF a ICC a scăzut de la $2,67 \pm 0,25$ până la $1,92 \pm 0,23$ ($p < 0,05$) și de la $2,65 \pm 0,64$ până la $1,71 \pm 0,22$ ($p < 0,01$) respectiv.

3. Efectul losartanului, lisinoprilului și asocierii lor asupra indicilor morfo-funcționali ai cordului s-a manifestat prin micșorarea dimensiunilor camerelor inimii stângi și 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 KJ, 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 ЮН, Мареев ВЮ, Агеев ФТ. Хроническая сердечная недостаточность. Гэотар-Медиа. 2006;432.
4. Бокерия ЛА, Рабогиников ВГ, Бузиашвили ЮИ, 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.
5. Гуревич МА. Бета-адреноблокаторы в терапии сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал.* 2009;1:77-87.
6. Гуревич МА. Особенности лечения хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста. *Российский кардиологический журнал.* 2008;4:93-101.
7. Мухин ВП, Савельева ВВ. Роль кардиоцитопротекторов в терапии сердечной недостаточности ишемического генеза. *Российский кардиологический журнал.* 2009;1:49-57.
8. Ситникова МЮ, Иванов СГ, Шляхто ЕВ. Пероксидация липидов при хронической сердечной недостаточности: взаимосвязь с клиническими показателями и влияние стандартной терапии. *Сердечная недостаточность.* 2006;3:188-191.
9. Рогов КА, Кальмаева ОВ. Клинико-морфологические параллели у больных хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов. *Сердечная недостаточность.* 2006;1:29-32.

Elena Tofan, doctorand

Catedra Farmacologie și farmacie clinică

USMF „Nicolae Testemițanu”

Str. Malina Mică, 65

Tel.: 205401

Recepționat 16.04.2010