

**Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila  
București**

**Inhibitorii receptorilor AT<sub>1</sub> ai angiotensinei II  
în infarctul miocardic acut**

**valsartanul în infarctul miocardic acut cu supradenivelare  
de segment ST**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător științific:**

**Prof. Dr. Alexandru IOAN**

**Doctorand:**

**Dr. Dan-Eduard OVRICENCO**

**= 2007 =**

## **Introducere | Importanța temei**

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron este un sistem neurohormonal complex, cu rol central în menținerea echilibrului hidroelectrolitic, în controlul valorilor presiunii arteriale, dar și al structurii și funcționalității componentelor aparatului cardiovascular. Activarea patologică a acestui sistem, concretizată prin sinteza și eliberarea în exces a mediatorilor proprii, este direct implicată în patogenia majorității bolilor cardiovasculare. Cel mai important efector al acestui sistem, angiotensina II, un peptid vasoconstrictor potent, acționând prin intermediul receptorilor săi AT<sub>1</sub> și AT<sub>2</sub>, este implicat nu numai în controlul presiunii arteriale și al homeostaziei hidroelectrolitice, dar și în procesele de creștere, proliferare și diferențiere celulară, atât la nivelul țesuturilor periferice, cât și la nivelul sistemului nervos central. Angiotensina II poate contribui la deteriorarea funcției ventriculului stâng și la progresia de la disfuncția sistolică a ventriculului stâng la insuficiența cardiacă manifestă clinic, nu numai prin efectul vasoconstrictor cu creșterea impedanței la ejeție în fața ventriculului stâng, ci și, pe termen lung, prin modificări structurale ale cordului și vaselor alături de activarea patologică a unor agoniști neurohormonali cum ar fi norepinefrina, endotelina și aldosteronul.

Infarctul miocardic este una din entitățile clinice care realizează activarea patologică a sistemului renină-angiotensină. În faza acută a acestei afecțiuni nivelul de angiotensină II depășește de peste 8 ori valorile normale, exercitând asupra aparatului cardiovascular, prin intermediul receptorului AT<sub>1</sub>, toate efectele negative anterior menționate. Activarea cronică a acestui sistem realizează, pe termen lung, un dezechilibru neuroendocrin în favoarea factorilor care stimulează creșterea și proliferarea celulară reprezentați de mediatorii ca norepinefrina, angiotensina, endotelina, arginin-vasopresina și aldosteronul, care nu mai sunt contrabalansați eficient de substanțele cu rol antiproliferativ: peptidele natriuretice, bradikina și oxidul nitric. Perpetuarea acestui dezechilibru stă la baza procesului de remodelare patologică. Fibroza interstițială la nivelul miocardului din zona neinfarctată reprezintă substratul histopatologic al acestui proces.

Prin urmare, în infarctul miocardic acut, alături de medicația standardizată pentru această afecțiune – antiagregante plachetare, blocante betaadrenergice și inhibitori de HMG-CoA reductază, blocarea sistemului renină-angiotensină, apare ca o măsură rațională de tratament.

Cu toate acestea, capacitatea unei medicații blocante a sistemului renină-angiotensină de a influența modificările menționate a fost insuficient documentată. Abia în anul 2001, Yu CM și colab. au demonstrat pentru prima dată, pe model animal, că un antagonist al receptorilor AT<sub>1</sub> al angiotensinei II (valsartanul), singur sau, mai ales, asociat unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (fosinoprilul), este eficient în suprimarea modificărilor histopatologice care determină remodelarea cardiacă după un infarct de miocard.

În patologia umană, primele blocante ale sistemului renină-angiotensină investigate au fost

inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA). În special pentru pacienții cu disfuncție ventriculară stângă sau insuficiență cardiacă clinic manifestă, deci aparținând grupului la risc înalt, mai multe trialuri au demonstrat pentru inhibitorii enzimei de conversie beneficii complementare sau aditive celorlalte opțiuni terapeutice anterior menționate. La acești pacienți administrarea IECA a determinat o reducere a riscului de deces și de evenimente cardiovasculare nonfatale. Totuși, un subgrup important al acestor pacienți tratați cu inhibitori a decedat sau a înregistrat o agravare a insuficienței cardiace. Această constatare a deschis calea explorării potențialelor beneficii suplimentare prin blocarea mai specifică și mai selectivă a sistemului renină-angiotensină la nivelul receptorului tip 1 (AT<sub>1</sub>) al angiotensinei II. Antagoniștii receptorilor AT<sub>1</sub> ai angiotensinei II sau sartanii sunt medicamentele care inhibă acțiunea periferică a acesteia neinfluențând producerea ei. Deși au existat și există teorii privind superioritatea blocării efectelor angiotensinei II la nivelul receptorului AT<sub>1</sub> față de inhibarea enzimei care convertește angiotensina I inactivă în angiotensină II, extrapolarea lor la practica clinică curentă ar fi speculativă. Aceste ipoteze au putut fi validate numai prin compararea directă a inhibitorului enzimei de conversie cu un sartan la pacienți adecvat selecționați.

Sartanii au fost evaluați în monoterapie și în asociere cu IEC, studiile pe termen scurt demonstrând un profil clinic și efecte hemodinamice similare. Într-un studiu pe termen lung, ELITE-II (*Losartan Heart Failure Survival Study*), sartanul nu și-a demonstrat superioritatea asupra IECA. Asocierea terapeutică dintre un sartan și un IEC pare să determine, pe termen scurt, efecte favorabile din punct de vedere neurohormonal, hemodinamic și clinic. Patru mari trialuri au evaluat pe termen lung rolul sartanilor, în monoterapie sau asociați cu IEC, în tratamentul disfuncției ventriculare stângi: Val-Heft (*Valsartan Heart Failure Trial*), CHARM (*Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*), OPTIMAAL (*Optimal Therapy in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan study*) și VALIANT (*Valsartan In Acute Myocardial Infarction study*). Ultimele două trialuri au înrolat pacienți aparținând grupului la risc înalt postinfarct. Problema eventualei superiorități a antagoniștilor receptorilor angiotensinei asupra IECA este încă subiect de discuție dar, în orice caz, sartanii și-au dovedit non-inferioritatea. Studiul VALIANT a mai demonstrat și lipsa de beneficiu suplimentar la asocierea celor două clase terapeutice.

În pofida unui număr mare de pacienți înrolați, aceste studii au lăsat deschisă posibilitatea unor cercetări ulterioare. În primul rând, a fost înrolat un grup heterogen de pacienți din punct de vedere al tratamentului inițial: cu reperfuzie intervențională, cu reperfuzie farmacologică și fără tratament de reperfuzie. În al doilea rând, a existat un interval destul de mare – între una și zece zile – de la debutul clinic până la introducerea medicației de studiu. În al treilea rând, medicația asociată sartanului sau inhibitorului a fost departe de standardele terapeutice menționate anterior. În sfârșit, dozele de sartan au fost fie prea mici (în studiul OPTIMAAL), fie foarte mari (în studiul VALIANT).

Prezenta teză și-a propus să studieze beneficiile administrării precocă – în primele 48 de ore – a

unor doze uzuale de sartan, în loc de inhibitor al enzimei de conversie, la pacienți cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST, care au primit tratament fibrinolitic cu doză standard de streptokinază și, la care, s-a asociat desigur restul tratamentului medicamentos standardizat în conformitate cu ghidurile actuale.

În momentul inițierii acestei teze – decembrie 2000 – singura condiție patologică din spectrul sindroamelor coronariene acute în care sartanii nu fuseseră investigați prin trialuri era infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST. Intenția autorului a fost de a realiza un studiu pilot privind administrarea sartanilor în faza acută a infarctului de miocard. Interesul temei a fost pe larg confirmat de publicarea ulterioară a rezultatelor celor două mari trialuri pentru sartani administrați în faza acută a infarctului de miocard: decembrie 2002 pentru OPTIMAAL (*Optimal Therapy in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan study*) și noiembrie 2003 pentru VALIANT (*Valsartan In Acute Myocardial Infarction study*).

Teza de doctorat intitulată „Inhibitorii receptorilor AT<sub>1</sub> ai angiotensinei II în infarctul miocardic acut” este structurată, conform tiparului clasic, în două părți: partea generală alcătuită din 7 capitole și partea specială alcătuită din 4 capitole. Textul este completat cu 34 de ilustrații și 50 de tabele. În finalul lucrării este prezentată o bibliografie amplă, cuprinzând peste 600 de titluri, în care alături de monografii de referință în domeniu sunt citate referințe recente, ultimele la nivelul anului 2006.

## **Partea generală**

### **Capitolul 1 | Infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST: diagnostic, tratament actual, evoluție și complicații**

Infarctul miocardic acut (IMA) reprezintă o urgență cardiologică majoră relativ frecventă, definită ca un proces de necroză relativ extinsă și sistematizată a mușchiului cardiac determinată de ischemia prelungită. Deși veridică, această definiție nu este utilă în clinică pentru diagnosticul acestei entități patologice. Nevoia unei definiții exacte a fost impusă de implicațiile terapeutice, psihologice, sociale și epidemiologice ale diagnosticului de IMA.

Vechea definiție a IM, conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății, se baza pe modificările electrocardiogramei (ECG) asociate unui tablou clinic mai mult sau mai puțin sugestiv pentru această afecțiune. Astfel, IM era diagnosticat în prezența a cel puțin 2 din următoarele 3 criterii:

- clinic – durere stenocardică tipică, prelungită peste 20 de minute;
- creștere la valori de cel puțin 3 ori normalul a enzimelor de citonecroză miocardică;
- aspect ECG tipic.

În ultimii ani, prin coroborarea datelor epidemiologice din ce în ce mai precise, a rezultatelor marilor trialuri clinice, a dezvoltării de noi medicamente și modalități terapeutice și a descoperirii de noi

markeri biologici cu specificitate și sensibilitate ridicate pentru necroza miocardică, pentru lumea medicală s-a impus necesitatea unei noi definiții a IM. Această nouă definiție a fost formulată la Conferința-consens din iulie 1999 a Societății Europene de Cardiologie (*European Society of Cardiology*, ESC) și a Colegiului American de Cardiologie (*American College of Cardiology*, ACC). Definiția IM, elaborată prin consensul experților ACC și ESC, aduce ca element de noutate faptul că orice necroză miocardică, documentată prin creșterea unor markeri serici cu cinetică rapidă, cum ar fi troponinele cardiace este considerată infarct miocardic. În documentul elaborat de experții ESC/ACC se prevede ca folosirea diagnosticului de IM să fie însoțită de precizări suplimentare referitoare la: mărimea infarctului, caracterul spontan sau periprocedural în cursul unor tehnici de cardiologie intervențională și la intervalul de timp scurs între debutul necrozei și diagnostic.

Această definiție încearcă să aducă un echilibru între sensibilitatea crescută a metodelor de explorare care permit identificarea unei cantități de miocard necrozate sub 1 gram și posibilitățile terapeutice actuale, în special tratamentul fibrinolitic. Considerarea oricărei zone de necroză ischemică a miocardului drept IM ar implica includerea în această categorie a unor pacienți cu forme severe de angină pectorală, fără un beneficiu terapeutic imediat. În plus, această nouă definiție *nu modifică indicațiile de tromboliză*, deoarece modificările ECG, deși mai puțin specifice, sunt mai precoce. Prezența în ser a unor valori diagnostice pentru markerii biochimici de necroză miocardică presupune trecerea unui timp de la debutul ischemiei (aproximativ 2 ore pentru mioglobină-neinclusă în noile criterii de diagnostic ale IMA și 3 ore pentru troponine și CK-MB). La acesta se adaugă timpul necesar recoltării și prelucrării efective probelor de sânge recoltate de la pacient. Întrucât esențială pentru tratamentul de reperfuzie este rapiditatea instituirii lui, așteptarea rezultatelor de laborator ar întârzia-o în mod nejustificat.

Markerii biochimici au rol în diagnosticarea IM la pacienți fără simptome (IM silențios), cu prezentări atipice (până la 50% din IMA!) sau cu prezentări tipice dar modificări ECG dubitabile sau nedidagnostice, precum și în evaluarea necrozei miocardice.

Electrocardiograma reprezintă de obicei prima explorare la pacientul cu durere toracică anterioară. Conform criteriilor de diagnostic ale IM, acestei explorări îi revine un rol important, practic neexistând pacient cu acest diagnostic care să nu prezinte și modificări ECG. În funcție de modificările de tip ischemo-lezional ale segmentului ST și undei T la un pacient cu durere coronariană mai mult sau mai puțin tipică, se poate face o clasificare „de lucru” în IM cu *supradenivelare* de segment ST (STEMI, *ST Elevation Myocardial Infarction* – prescurtare consacrată din engl. orig.) și IM *fără supradenivelare* de segment ST (NSTEMI, *Non-ST Elevation Myocardial Infarction* – prescurtare consacrată din engl. orig.). În ceea ce privește frecvența, la mai puțin de 25% din pacienții prezentați cu durere toracică anterioară se va stabili diagnosticul de IM; jumătate din aceștia au pe ECG supradenivelare de segment ST. Obiectul tezei de doctorat este infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST, o entitate cu

patogenie, prognostic și terapeutică diferite.

Substratul morfolopatologic al STEMI este reprezentat în 90% din cazuri de obstrucția trombotică acută și completă a unei artere coronare subepicardice. Obstrucția trombotică se produce la nivelul unei plăci aterosclerotice complicate: fisurată, ruptă sau ulcerată. Pe o astfel de placă, se dezvoltă un tromb primar plachetar (trombus alb). Agregarea plachetară secundară, activarea cascadei coagulării cu formarea unei rețele de fibrină și vasoconstricția locală secundară eliberării de tromboxan plachetar determină transformarea trombului alb plachetar, în tromb roșu format din hematii imobilizate într-o rețea de fibrină.

În infarctul miocardic, secundar ocluziei coronariene, se produce ischemie urmată de moartea miocitelor cardiace din zona irigată de artera respectivă. La om, moartea celulelor la risc începe la 30 de minute și se definitivează în 4-6 ore, oricum mai tardiv decât în experimentul animal. La nivel microscopic, această perioadă reprezintă limita dintre modificările celulare reversibile și instalarea celor ireversibile.

Ischemia, prin hipoxia severă pe care o antrenează, determină spolierea rezervelor contractile ale miocardului determinând, proporțional cu severitatea, următoarele modificări în contractilitatea segmentară: dissincronism al zonei hipoperfuzate, hipokinezie, akinezie și diskinezie. Organismul încearcă corectarea anomaliilor localizate de contracție prin hiperkinezia la distanță a zonelor neischemiate. Ca orice mecanism compensator, și acesta este imperfect, hiperkinezia acestor segmente accentuând dissincronismul și diskinezia zonelor infarctizate. Mai rar, se poate înregistra și hipokinezia unor segmente neinfarctizate datorită diminuării sau absenței fluxului sanguin în colateralele arterei responsabile de infarct. Alterările hemodinamice pot face ca o obstrucție compensată a unei ramuri coronare să devină critică în prezența unui flux sanguin diminuat. Cantitatea de miocard infarctizat determină gradul de reducere al funcției de pompă a VS și al creșterii volumului telesistolic al acestuia. În STEMI, se produce expansiune sistolică paradoxală a ariei infarctizate prin glisarea miocitelor necrozate unele peste altele, având drept consecințe, pe lângă contribuția la creșterea volumului telesistolic al VS, subțierea peretelui și alterarea suplimentară a funcției de pompă. Magnitudinea expansiunii miocardice este și ea influențată de cantitatea de miocard necrozat. Această dilatare patologică nu se întâlnește în infarctele netransmurale și în cele transmurale de mici dimensiuni. Există mai multe strategii terapeutice pentru a limita expansiunea infarctelor transmurale:

- dezobstruarea precoce a arterei responsabile de infarct, prin metode intervenționale sau medicamentoase, determină reducerea dimensiunilor infarctului și, implicit reducerea dilatării VS;
- intervențiile tardive de reperfuzie, chiar dacă nu determină salvarea suplimentară de miocard, determină limitarea dilatării prin accelerarea evoluției infarctului, cu menținerea grosimii peretelui ventricular prin inițierea proceselor reparatorii (edem, infiltrat cu celule rotunde,

fibroză);

- procesul de expansiune poate fi limitat și prin limitarea efectelor activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Aceasta se poate realiza prin administrarea precoce de inhibitori ai enzimei de conversie, blocante ale receptorilor AT<sub>1</sub> ai angiotensinei II, spironolactonă sau eplerenonă.

Tipul modificărilor hemodinamice din STEMI este dependent de masa infarctizată. Infarctele miocardice mici, în care este interesată sub 8% din masa VS nu au repercursiuni hemodinamice. Masa infarctizată este cuprinsă între 8 și 15% apare disfuncția diastolică. Dacă anomaliile segmentare de cinetică parietală depășesc 15% din masa ventriculară apar semnele de disfuncție sistolică: scăderea FEVS, creșterea volumului și presiunii telediastolice ale VS. Insuficiența ventriculară stângă patentă apare atunci când masa infarctizată depășește 25%, iar afectarea a peste 40% din masa VS determină șoc cardiogen.

Tratamentul STEMI este centrat pe terapia de reperfuzie, care se poate realiza farmacologic, intervențional sau chirurgical. Acest tratament poate fi completat cu tratament anticoagulant. Ulterior acestui moment, abordarea terapeutică standardizată presupune asocierea unei medicații antiagregante plachetare, a unui betablocant, a unui inhibitor al hidroxi-metil-glutamil-CoA reductazei (statină) și a unui blocant al sistemului renină-angiotensină.

Blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron este o componentă majoră a tratamentului STEMI. Se realizează prin intermediul a 3 clase de medicamente: inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei II (IEC), blocantele receptorilor AT<sub>1</sub> ai angiotensinei II sau sartanii și blocantele receptorilor aldosteronici.

Datorită numeroaselor studii randomizate și vastei experiențe clinice, IEC rămân medicația de primă alegere pentru acești pacienți. Administrarea sartanilor după un STEMI nu a fost investigată atât de amplu ca cea a IEC. Ghidurile de practică recomandă administrarea sartanilor în STEMI la pacienți intoleranți la IEC (indicație de clasă I) sau de primă intenție (indicație de clasă IIa) în prezența semnelor clinice sau radiologice de insuficiență cardiacă și/sau o FEVS < 40%; eficiență demonstrată pentru acești pacienți o au deocamdată numai valsartanul (Diovan<sup>®</sup>) și candesartan-cilexetilul (Atacand<sup>®</sup>).

Precizarea că sartanii pot fi folosiți ca medicație de primă intenție în locul IEC la pacienți cu insuficiență cardiacă sau postinfarct aparținând grupului la risc înalt, a fost făcută în urma publicării rezultatelor metaanalizei lui Lee VC și colab. (Ann Intern Med 2004), care a evaluat 24 de trialuri incluzând 38.080 de pacienți. Concluzia acestei metaanalize a fost aceea că sartanii și IEC au eficiență similară în reducerea mortalității de orice cauză și a spitalizărilor pentru insuficiența cardiacă la pacienții menționați. În concluzie, administrarea de valsartan în monoterapie, în doză de 160 mg de două ori zilnic, este o alternativă pentru pacienții cu STEMI și disfuncție de ventricul stâng care manifestă intoleranță la IEC. Decizia de a administra un sartan va ține seama de preferințele medicului și

pacientului, de experiență, de profilul de risc estimat și, nu în ultimul rând, de costuri (valsartanul în doză de 320 mg/zi costă de peste 6 ori mai mult decât captoprilul în doză de 150 mg/zi).

## Capitolul 2 | Sistemul renină-angiotensină-aldosteron

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRA) este considerat astăzi un sistem neurohormonal complex, cu rol central în controlul valorilor tensiunii arteriale (TA), în controlul structurii și funcționalității aparatului cardiovascular și în menținerea echilibrului hidroelectrolitic. Sistemul renină-angiotensină este de fapt o „cascadă” biochimică al cărei rezultat este sinteza mediatorilor săi.

La originea mediatorilor SRA se găsește o alfa-2 globulină sintetizată în ficat – *angiotensinogenul*. Acesta se transformă în angiotensină I sub acțiunea unei proteaze numită *renină*. Aceasta este sintetizată în rinichi, mai precis la nivelul celulelor aparatului juxtaglomerular, și este o enzimă cu rol limitant în producerea angiotensinei I. Principalii stimuli pentru eliberarea reninei sunt: alterarea fluxului sanguin la nivelul glomerulului, hiponatremia și stimularea beta-adrenergică. Dacă eliberarea de renină este crescută pentru mai mult de 4 ore, la nivelul rinichiului, se constată creșterea sintezei precursorului acesteia, *prorenina*.

Mediatorul central al SRA este un octapeptid – angiotensina II (Ang II) care are receptori specifici la nivelul diferitelor organe țintă. Angiotensina II se formează dintr-un precursor – *angiotensina I*, un decapeptid, care sub acțiunea unei enzime denumită *enzima de conversie a angiotensinei* (ECA), se transformă în Ang II. Pe lângă formarea Ang II în circulația generală, a fost pusă în evidență și sinteza acesteia la nivelul diferitelor țesuturi și organe, unde au fost descrise diferite efecte autocrine, paracrine și intracrine. Astfel, la nivelul cordului, creierului, rinichiului și vaselor de sânge au fost puse în evidență SRA locale având toate componentele sistemului circulant (substrat și enzimă). În afară de aceste sisteme locale, Ang II mai poate fi sintetizată și pe căi alternative independente de renină sau ECA, cum ar fi: chimaza, enzima chemostatin-sensibilă (*chymostatin-sensitive angiotensin II generating enzyme, CAGE*), catepsina G, activatorul tisular al plasminogenului (*tissue plasminogen activator, tPA*) și tonina. Trebuie menționat că SRA este un sistem înalt redundant, chimaza cardiacă – cea mai importantă sursă de Ang II după EAC nu este sensibilă la acțiunea medicamentelor blocante ale SRA.

Angiotensina II este numai unul din membrii familiei de peptide bioactive a angiotensinelor. Toate celelalte peptide provin din angiotensinogen. Și alte enzime în afară de renină pot cliva angiotensinogenul la angiotensina I: catepsina D, pepsina, enzime renin-like precum și alte aspartil peptidaze. De asemenea, există enzime care pot cataliza formarea angiotensinei II direct din angiotensinogen: tripsina, catepsina G, tonina și kaliceina. Clivarea enzimatică a Ang II conduce la formarea mai multor peptide cu activitate biologică. Cele mai importante sunt: angiotensina-(2-8) sau

angiotensina III, angiotensina-(3-8) sau angiotensina IV și angiotensina-(1-7).

Existența acestor peptide susține conceptul de „compartimentare” al SRA. Conform acestui concept, în organism există mai multe compartimente, fiecare cu căi specifice de producere și metabolizare a angiotensinelor. Angiotensina-(1-7) este probabil mediatorul SRA la nivel cerebral, unde se găsește în cantități importante; la majoritatea speciilor, Ang-(1-7) se găsește în concentrații peste cele sistemice la nivelul sistemului port hipofizar. Angiotensina IV se găsește în concentrații ridicate la nivelul celulelor endoteliale, la nivelul corticalei și medularei externe renale, la nivelul polului apical al celulelor din tubul contort proximal, la nivelul tubilor colector, la nivelul celulelor mezangiale, la nivelul nucleilor colinergici cerebrali și la nivelul unor nuclei hipotalamici.

Peptidele provenite din clivarea angiotensinei I sau II au activitate biologică proprie, alături de medierea unor efecte ale Ang II. La om, rolul lor în fiziologia organismului sănătos sau bolnav nu este încă bine stabilit. Oricum, contribuția lor la efectele antagonizării receptorilor AT<sub>1</sub> sau ale inhibării ECA nu poate fi ignorată.

Activarea patologică a SRA – iar infarctul miocardic acut este una din entitățile patologice care determină acest tip de activare – se concretizează prin sinteza și eliberarea în exces a mediatorilor proprii și este direct implicată în dezvoltarea și progresia sindromului de insuficiență cardiacă.

Până în prezent, în clinică, blocarea SRA se poate realiza în 2 moduri: prin folosirea unui inhibitor al ECA sau prin blocarea receptorului AT<sub>1</sub> al angiotensinei II.

### **Capitolul 3 | Angiotensina II ca vasoconstrictor și factor de creștere**

În acest capitol sunt descrise principalele efecte în organism ale angiotensinei II, mediatorul central al sistemului renină-angiotensină. Acestea sunt efectul vasoconstrictor și cel de factor de creștere tisulară.

Octapeptidul angiotensină II (Ang II), mediatorul central al sistemului renină-angiotensină, este cel mai puternic vasoconstrictor cunoscut în organism. Efectul său vasoconstrictor se exercită direct – prin intermediul stimulării receptorului AT<sub>1</sub> și indirect – prin intermediul altor mediatori.

Stimularea receptorilor AT<sub>1</sub> vasculari determină o eliberare crescută a ionului de calciu din reticulul sarcoplasmatic având ca efect contracția fibrei musculare netede vasculare. Între ocuparea receptorului AT de către Ang II și contracția musculară există mai multe procese în care sunt implicați diferiți mediatori secundari.

Calea principală de mediere a vasoconstricției este reprezentată de secvența: stimularea receptorului AT<sub>1</sub> – activarea proteinelor G membranare – activarea fosfolipazei C – eliberarea de diacilglicerol – activarea protein kinazei C. Un produs secundar al acestei căi, inozitol trifosfatul, se poate transforma în inozitol tetrafosfat, un compus care determină deschiderea canalelor de calciu.

La nivelul arteriolelor renale a fost demonstrată existența unui mecanism vasoconstrictor

suplimentar, intermediat tot de protein-kinaza C. Aceasta determină activarea unei oxidaze endomembranare, activare ce conduce la formarea de specii reactive de oxigen. Acesta este punctul inițial al unei căi de semnalizare complexe care presupune activarea  $H_2O_2$ -mediată a unei Src-tirozinkinaze cu transactivarea receptorului pentru factorul de creștere epidermal (*epidermal growth factor*, *EGF*). Transactivarea acestui receptor stimulează influxul de calciu prin intermediul fosfolipazei C, subtipurile PLC $\beta$ 1 și PLC $\gamma$ 1, cu amplificarea răspunsului vasoconstrictor la Ang II.

Pe lângă acest mecanism vasoconstrictor direct, Ang II determină eliberarea de norepinefrină din terminațiile neuronilor efectori în spațiul sinaptic. Norepinefrina, la rândul său, stimulează receptori alfa-1 postsinaptici, cu efect vasoconstrictor. Acest efect se exercită prin acțiune directă asupra canalului de calciu și indirect prin activarea fosfolipazei C membranare.

Ca factor de creștere, angiotensina II poate influența numărul celulelor (hiperplazie), dimensiunea lor (hipertrofie) sau poate determina schimbări structurale neînsoțite de modificarea numărului sau dimensiunilor celulelor (remodelare).

În procesele de creștere celulară, angiotensina II intervine prin mai multe mecanisme, care vor fi prezentate succint în cele ce urmează:

- angiotensina II determină creșterea turnoverului acidului dezoxiribonucleic (ADN) ceea ce conduce la creșterea conținutului celular în acid ribonucleic (ARN) și inducerea unei sinteze crescute de proteine;
- stimularea receptorului AT $_1$  determină activarea tirozinkinazei citoplasmatică, care determină sinteza unor proto-oncogene direct la nivelul ribozomilor: *c-ras* și *c-raf*;
- fixarea Ang II pe receptorul AT $_1$  determină activarea unui „lanț” enzimatic în următoarea succesiune: proteinele G membranare – fosfolipaza C membranară – proteinkinaza C membranară. Termenul final al acestui lanț este MAP-kinaza (*mitogen-activated protein kinase*) care determină activarea proto-oncogenelor nucleare: *c-fos*, *c-jun*, *c-myc*;
- angiotensina II și endotelina, la nivelul fibrelor musculare netede, activează gene care controlează sinteza unor factori de creștere cum ar fi PDGF, EGF (*epidermal growth factor*), ILGF-1 (*insulin-like growth factor-I*) și TGF-beta;
- receptorul AT $_1$  activat determină activarea unei enzime din citosol – Janus kinaza, care, ca și MAP-kinaza, determină activarea proto-oncogenelor nucleare. De menționat că această enzimă este activată și de alți factori de creștere care acționează prin intermediul receptorilor proprii;
- angiotensina II formată la nivel local stimulează fibroblaștii determinând creșterea sintezei de collagen I și III și depunerea lui în interstițiu. Unii fibroblaști suferă modificări fenotipice sub acțiunea Ang II, transformându-se în miofibroblaști – celule care exprimă alfa-actina specifică celulelor musculare netede și care au proprietăți contractile. Pentru Ang II formată

la nivelul sistemelor locale a fost demonstrat și rolul în creșterea nivelurilor intracelulare pentru unii factori de creștere cum ar fi: TGF- $\beta$ 1, PDGF și FGF- $\beta$ .

#### **Capitolul 4 | Subtipurile receptorilor pentru angiotensina II: receptorii AT<sub>1</sub> și AT<sub>2</sub>. Rolul lor în remodelare, cardioreparație și apoptoză.**

În paralel cu existența mai multor subtipuri de angiotensină, au fost descrise mai multe subtipuri de receptori pentru angiotensină. Inițial acești receptori au fost descriși după răspunsul la antagoniști specifici. Ulterior, prin tehnici de inginerie genetică s-a reușit clonarea lor. Cei cu importanță reală în clinică sunt subtipurile 1 (AT<sub>1</sub>) și 2 (AT<sub>2</sub>).

Receptorii AT<sub>1</sub> și AT<sub>2</sub> aparțin familiei A din superfamilia receptorilor cuplați cu proteina G (GPCR–„G protein-coupled receptors”), conținând fiecare 7 regiuni transmembranare. Așa cum arată și numele, receptorii GPCR sunt asociați proteinelor heterotrimerice G, care mediază transducerea semnalelor extracelulare în mediul intracelular după activarea receptorilor. Secvențialitatea aminoacizilor în acești receptori este relativ bine conservată la diferite specii, precum și în diferite țesuturi în cadrul aceleiași specii. Omologia structurală între receptorii AT<sub>1</sub> și AT<sub>2</sub> este de numai 34% și fiecare receptor are o cale de transmitere a semnalului proprie.

**Receptorul AT<sub>1</sub>.** Ca și ceilalți membri ai superfamiliei de receptori GPCR, receptorii AT<sub>1</sub> sunt lanțuri polipeptidice monocatenare alcătuite din 7 domenii hidrofobe transmembranare, cu porțiunea N-terminală pe versantul extracelular, cu porțiunea C-terminală pe versantul intracelular și câte 3 domenii sub formă de ansă de fiecare parte a membranei celulare. Studiile de biologie moleculară au evidențiat 5 situsuri de legare pentru angiotensina II: două la nivelul anselor extramembranare și trei la nivelul miezului transmembranar. Pentru legarea antagonistului non-peptidic specific receptorului AT<sub>1</sub> – losartan, există 13 situsuri, toate la nivelul porțiunii transmembranare (vezi fig. 1).

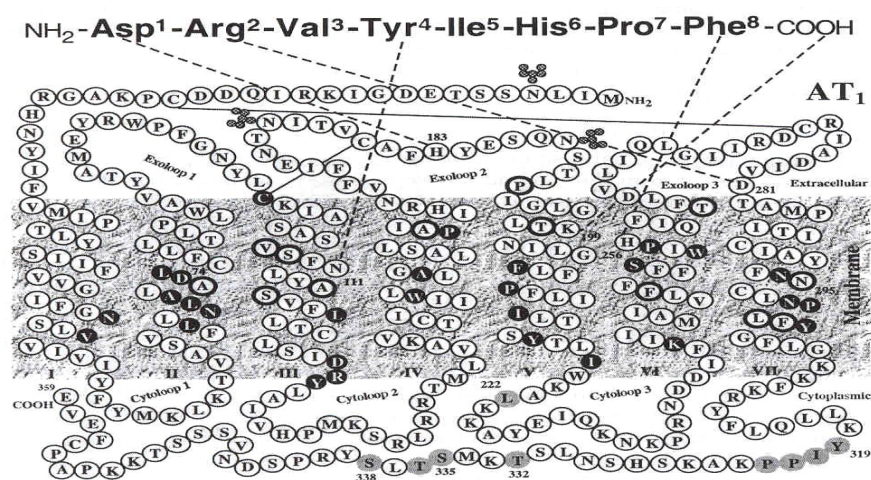
Dacă domeniile extramembranare și transmembranare sunt clar implicate în fixarea liganzilor, domeniile critice pentru interacțiunea cu sistemele de semnalizare proteină-G și nonproteină-G par a fi ansele intracelulare și porțiunea C-terminală. Este cunoscut că stimularea receptorilor AT<sub>1</sub> activează cel puțin 3 linii de semnalizare: (1) calea proteinelor G; (2) calea proteinelor non-G și (3) calea desensibilizării/internalizării receptorului.

Cele mai noi date privesc procesul de internalizare a receptorului AT<sub>1</sub>. Modelul clasic de receptor implică receptori secundari endomembranari activați de liganzi extracelulari, care declanșează cascada sistemelor de semnalizare intracitoplasmatică. Receptorul AT<sub>1</sub> este și el conform cu acest model. Unele studii au arătat că unele componente ale cascadei semnalizării, cum ar fi: acumularea de diacil glicerol, activarea MAP kinazelor și influxul de calciu necesită internalizarea receptorului, în timp ce unele semnale precoci, cum ar fi activarea fosfolipazei C, nu. Internalizarea receptorului AT<sub>1</sub> are loc în momentul fixării Ang II prin intermediul unei proteine numită clathrină, proces care necesită și prezența

a 2 enzime: dinamina și  $\beta$ -arestina. Studiile de biologie celulară au arătat că internalizarea receptorului  $AT_1$  prin endocitoză clathrin-dependentă nu este o cale exclusivă, procesul de internalizare nefiind afectat în liniile celulare deficiente în dinamină sau în  $\beta$ -arestină. Aceste studii sugerează că receptorii  $AT_1$  pot folosi și alte mecanisme cum ar fi caveolele, adică endoveziculele neacoperite de clathrină.

Forma internalizată poate juca un rol important în fiziologia receptorului în anumite tipuri de celule. În celulele TCP, inhibarea endocitozei scade la nivel apical dar nu și la nivel laterobazal fluxul de  $Na^+$  Ang II-indus și sinteza de  $IP_3$  Ang II-indusă. Deci, internalizarea receptorilor  $AT_1$  servește nu numai la reglarea numărului de receptori de la suprafața celulei, dar și ca modulator al efectelor celulare ale Ang II.

Anumite țesuturi, cum ar fi medulosuprarenala, foarte bogate în receptori  $AT_1$ , par să sechestreze angiotensina II circulantă. Internalizarea  $AT_1$  pare să fie calea majoră de intrare în celulă a angiotensinei II. Rinichiul poate acumula angiotensină II în concentrații superioare celor circulante, iar timpul de înjumătățire al acesteia este mai mare în rinichi decât în sânge. Studii recente au demonstrat că endocitoza  $AT_1$  este o cale importantă de acumulare intracelulară a Ang II, acumulare ce poate stimula receptorii nucleari și ai altor structuri intracitoplasmatic. A fost postulată și translocarea receptorului  $AT_1$  membranar la nivelul nucleului. Studiile de imunofluorescență au demonstrat clar acest mecanism în procesul de steroidogeneză de la nivelul celulelor glomerulare din medulosuprarenală.



**Fig.1. Modelul structural al receptorului  $AT_1$  uman și angiotensinei II. Se observă cele 7 domenii transmembranare și cele 6 anse exo- și endocitoplasmatic. Secvențele aminoacidice, în negru, sunt identice la peste 90% din receptorii din superfamilia GPCR. Liniile continue arată localizarea celor 2 punți disulfidice. Liniile punctate arată situsurile de interacțiune între angiotensina II și receptor. Cercurile cu contur îngroșat (30) sunt implicate în legarea antagonistului nonpeptidic – losartan. La nivelul celui de-al 5-lea domeniu transmembranar, în poziția 199, se găsește un rest de Lys, implicat în legarea ambelor tipuri de antagoniști: peptidici și nonpeptidici. (adaptat după Feng Y-H și Douglas JG, 2001)**

Receptorii  $AT_1$  se găsesc în rinichi, cord, celulele musculare netede vasculare, creier,

adrenosuprarenală, plachete sanguine, adipocite și placentă.

Majoritatea efectelor clinice cunoscute ale Ang II sunt mediate de receptorul AT<sub>1</sub>. Dintre acestea menționăm:

- vasoconstricție (preferențial coronarian, renal, cerebral)
- retenție sodică (Ang II direct și prin stimularea producerii de aldosteron)
- retenție hidrică (prin eliberarea de vasopresină stimulată de Ang II și Ang III)
- supresia producerii de renină (prin feedback negativ)
- hipertrofia cardiomiocitelor și a celulelor musculare netede
- stimularea fibrozei vasculare și miocardice
- efect inotrop pozitiv
- efect cronotrop pozitiv, proaritmogen
- stimularea activității inhibitorului activatorului plasminogenului-1 (PAI-1)
- stimularea formării radicalilor superoxid
- activarea sistemului nervos ortosimpatic

**Receptorul AT<sub>2</sub>.** Receptorul AT<sub>2</sub> este un lanț polipeptidic unic format din 363 resturi de aminoacizi, grupate în 7 domenii hidrofobice transmembranare cu structură de  $\alpha$ -helix legate prin câte 3 anse endo- și exomembranare. Face parte ca și AT<sub>1</sub> din familia A a superfamiliei GPCR. Receptorul conservă toate caracteristicile structurale ale receptorilor GPCR: variate secvențe aminoacidice întâlnite la peste 90% din membrii familiei GPCR (molecula de acid aspartic localizată în mijlocul celui de al doilea helix transmembranar, puntea disulfidică între Cys de la începutul celei de a treia porțiuni transmembranare și Cys celei de a doua anse exomembranare, secvența aminoacidică Asp-Arg-Tyr la sfârșitul domeniului transmembranar 3, ș.a.) și numeroase situsuri pentru N-glicozilare. Omologia structurală cu receptorul AT<sub>1</sub>, de numai 35%, este printre cele mai scăzute în cadrul familiei receptorilor GPCR.

Acest receptor a fost clonat genetic în 1993 de o echipă japoneză (Mukoyama M, Kambayashi Y și colab.). În contrast cu receptorul AT<sub>1</sub> care mediază acțiunile stimulante cunoscute ale Ang II, receptorul AT<sub>2</sub> la adult mediază acțiuni inhibitorii care par a antagoniza acțiunile primului. Aceste acțiuni inhibitorii includ: stimularea natriurezei, inhibarea creșterii celulare, acțiune antiproliferativă și proapoptotică.

Există o discrepanță între numărul mare de receptori AT<sub>2</sub> și amploarea distribuției lor tisulare în țesutul mezenchimal fetal și creierul embrionar, pe de o parte, și numărul redus al acestor receptori la adult, pe de alta. La individul adult, receptorii AT<sub>2</sub> se găsesc în medulosuprarenală, rinichi, uter, creier, ovar și cord. Expresia tisulară întinsă a receptorului AT<sub>2</sub> dispare la câteva zile postpartum, iar receptorul rămâne cantonat în număr redus la nivelul structurilor ce vor suferi procese de creștere periodică și/sau remodelare (ex. uterul, ventriculii-atât în cardiomiocite cât și în fibroblaști, fibrele musculare netede

vasculare, rinichi). Aceste particularități de distribuție sugerează un rol important al receptorului AT<sub>2</sub> în diferențierea tisulară, dezvoltare și maturare embrionară.

Experimental s-a constatat că expresia tisulară a receptorului AT<sub>2</sub> crește în urma unei diete sever hiposodate. Același aspect a fost observat și în stări patologice cum ar fi procesul de vindecare al plăgilor, hipertrofia miocardică, infarctul de miocard, insuficiența cardiacă, leziunile vasculare.

Spre deosebire de receptorul AT<sub>1</sub>, mai bine studiat, rolul fiziologic al receptorului AT<sub>2</sub> este mai puțin bine înțeles. Acest receptor pare a avea funcția de a contrabalansa unele din efectele Ang II mediate prin receptorul AT<sub>1</sub>. Cele mai cunoscute acțiuni determinate de stimularea sa sunt:

- efectul antiproliferativ
- efectul de inhibare a creșterii celulare
- induce diferențierea celulară
- stimulează repararea tisulară
- induce apoptoza
- controlează dezvoltarea ureterului și a sistemului colector renal
- posibil, vasodilatație.

## **Capitolul 5 | Farmacologia blocantelor receptorilor AT<sub>1</sub> ai angiotensinei II**

Capitolul este dedicat farmacologiei antagoniștilor receptorilor AT<sub>1</sub> ai angiotensinei II (sartani), fiind discutate mecanismele de acțiune, indicațiile clinice și efectele adverse, urmate de o prezentare succintă a preparatelor folosite în clinică.

Blocarea diferitelor componente ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) a reprezentat inițial o metodă pentru studierea patogeneziei bolilor cardiovasculare, folosindu-se substanțe polipeptidice cu o farmacologie specifică. Scurtarea lanțurilor peptidice originale nu a modificat proprietățile farmacologice ale acestora, dar a condus la obținerea de compuși activi și în administrare orală. Aceste substanțe au fost inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IEC). Blocarea receptorilor angiotensinei a fost abandonată în favoarea inhibării enzimei de conversie a angiotensinei din rațiuni practice: accesibilitatea unui compus administrabil pe cale orală – captoprilul.

După un timp, a devenit evident că unele efecte secundare ca tusea uscată, cronică și angioedemul sunt legate de inhibarea enzimei de conversie. În plus, alte experimente sugerau că nu toate efectele observate sunt datorate exclusiv blocării SRAA. Accesibilitatea substanțelor active pe cale orală capabile să inhibe EC, a reprezentat o revoluție în terapia afecțiunilor cardiovasculare dar, cu toate acestea, o blocare mai specifică a sistemului RAA era de dorit. Astfel, apăsarea necesară obținerea unui antagonist al receptorilor angiotensinei II activ pe cale orală.

Acest obiectiv a fost atins prin apariția losartanului, primul antagonist al receptorilor

angiotensinei activ în administrare orală, accesibil din anul 1990. Ulterior au fost sintetizați și alți antagoniști ai receptorilor angiotensinei II activi în administrare orală. Acești agenți farmacologici reprezintă modul cel mai specific de blocare al sistemului renină – angiotensină (SRA), prin blocarea efectorului terminal al acestui sistem. Antagoniștii receptorilor AT<sub>1</sub> sunt folosiți actual în tratamentul hipertensiunii arteriale (HTA) și al altor afecțiuni cardiovasculare, iar accesibilitatea lor în practica de zi cu zi reprezintă un important progres.

**Mecanisme de acțiune.** Sartanii diferă de IEC prin câteva efecte cunoscute, și probabil, prin alte câteva mecanisme încă necunoscute. Mecanismul de acțiune al sartanilor este reprezentat de blocarea receptorilor angiotensinei II: tipul AT<sub>1</sub> la adult și tipul AT<sub>2</sub> în țesuturile fetale (motiv pentru care este contraindicată, ca și în cazul IEC, administrarea în cursul sarcinii). Astfel, determină vasodilatație (direct – prin împiedicarea acțiunii Ang II asupra fibrelor musculare netede din peretele vascular și indirect – prin scăderea producerii de endotelină) și natriureză (prin acțiune directă la nivel renal și indirect prin scăderea secreției de aldosteron și vasopresină) având drept consecință, scăderea presiunii arteriale. În plus, la nivel tisular, blocarea receptorilor AT<sub>1</sub> are efecte antiproliferative, antifibrotice și de reducere a stressului oxidativ, traduse clinic prin efect antiaterosclerotic. Potența blocării efectelor angiotensinei II este superioară IEC. Este de menționat că, spre deosebire de IEC, nu blochează degradarea bradikininei.

Sartanii, care blochează specific receptorii AT<sub>1</sub> ai angiotensinei, determină stimularea indirectă a receptorilor angiotensinici de tip AT<sub>2</sub> prin creșterea compensatorie a nivelului de angiotensină II. Stimularea acestor receptori este responsabilă de efectul vasodilatator, antiproliferativ și de promovare a diferențierii celulare și proceselor de cardioreparație, dar și de inducerea apoptozei celulare. Deoarece nu cresc nivelul bradikininei, probabilitatea tusei ca efect advers este mai redusă. Atunci când IEC sunt folosiți pe termen lung, se poate constata o scădere a efectului benefic inițial, în special datorită conversiei angiotensinei I în angiotensină II pe căi alternative la ECA, cum ar fi peptidazele neutre din elementele figurate ale sângelui și chimaza cardiacă, aspect care nu este descris pentru sartani.

**Indicații clinice.** Toate studiile efectuate până în prezent au demonstrat eficacitatea, cel puțin similară IEC, a acestor substanțe în controlul TA, în prevenirea afectării organelor țintă, în reducerea mortalității și morbidității cardiovasculare. Ca și IEC, sartanii sunt mai puțin eficienți la pacienții hiporeninemici (de rasă neagră, hiperkaliemici, etc).

Indicațiile clinice sunt similare IEC și anume protecția vasculară la pacienți cu factori de risc coronarian (clasa A de insuficiență cardiacă), HTA, ICC și boala cardiacă ischemică, inclusiv infarctul miocardic. Numeroase studii au arătat că sartanii sunt cel puțin la fel de eficienți în controlul HTA ca și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IEC), blocantele canalelor lente de calciu, betablocantele și diureticele. Unul din grupurile de pacienți la care superioritatea sartanilor este netă este acela al bolnavilor hipertensivi cu nefropatie diabetică.

**Reacții adverse.** Sartanii, în special după datele din studiile clinice, beneficiază de un profil

extrem de favorabil al efectelor secundare. Într-un astfel de studiu, incidența tuturor reacțiilor adverse clinic semnificative a fost de 15,3% la pacienții tratați cu losartan față de 15,5% la pacienții care primeau placebo. Rezultate similare au fost obținute cu candesartan, valsartan, irbesartan, telmisartan și eprosartan. Niciunul din acești compuși nu a demonstrat un efect secundar clar, specific, reproductibil sau doză-dependent. În metaanaliza lui McIntyre se arată că rata ieșirilor din studiile clinice este scăzută și comparabilă cu placebo. Astfel, din peste 2000 de pacienți, doar 2,3% au întrerupt losartanul din cauza unor posibile efecte secundare comparativ cu 3,7% care au întrerupt placebo și 2,5-9,3% care au întrerupt alte medicamente antihipertensive.

Reacțiile adverse sunt similare celor ale IEC, cu excepția faptului că nu determină aproape niciodată tuse și, doar excepțional, angioedem, ageuzie sau hepatotoxicitate. Sartanii beneficiază de un profil de siguranță și tolerabilitate deosebit, similar cu placebo, independent de vârstă, sex sau rasă. Subliniem că acești compuși sunt bine tolerați atât de tineri cât și de bătrâni, inclusiv vârstele extreme (>75 ani).

Ca și pentru IEC, administrarea sartanilor în timpul sarcinii, în special începând cu a doua jumătate, determină hipotensiune severă și insuficiență renală la nou născut. În experimentul animal, losartanul și metabolitul său activ au fost detectați în lapte. În concluzie, administrarea sartanilor este strict contraindicată în sarcină și lactație, existând chiar raportat un caz de deces fetal ca urmare a expunerii materne la losartan.

Prin comparație cu betablocantele, diureticele și blocantele canalelor de calciu, sartanii au un profil clinic excelent, fiind lipsite de majoritatea efectelor adverse ale acestora care scad complianța terapeutică pe termen lung.

Dintre alte avantaje ale blocantelor receptorilor AT<sub>1</sub> mai menționăm: neinfluențarea alurii ventriculare medii, absența saltului tensional de „rebound“ la întreruperea tratamentului și posibilitatea administrării într-o singură priză zilnic.

**Interacțiuni medicamentoase.** Din datele publicate rezultă că sartanii pot fi administrați în siguranță împreună cu hidroclorotiazida, warfarina, cimetidina, fenobarbitalul și ketoconazolul-deci, medicamente metabolizate pe calea citocromului P 450. Numai telmisartanul determină o creștere ușoară a concentrației serice a digoxinului și, în consecință, digoxinemia trebuie monitorizată la pacienții care primesc cele două medicamente concomitent.

Un studiu vizând administrarea concomitentă a antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) a arătat că acestea determină abolirea răspunsului natriuretic secundar blocării receptorului AT<sub>1</sub>. În consecință, folosirea concomitentă a AINS, inclusiv a inhibitorilor selectivi de COX<sub>2</sub>, determină, ca și în cazul diureticelor sau IEC, diminuarea efectului antihipertensiv al sartanilor.

**Antagoniști ai receptorilor AT<sub>1</sub> folosiți în clinică.** În prezent, U.S. Food and Drug Administration (FDA) a aprobat utilizarea a 7 astfel de antagoniști:

- cu nucleu *bifenil tetrazolic*:
  - **losartan** (Cozaar<sup>R</sup>), produs de firma Merck (USA)
  - **irbesartan** (Aprovel<sup>R</sup>, Avapro<sup>R</sup>, Karvea<sup>R</sup>), produs de firma Sanofi-Aventis
  - **candesartan-cilexetil** (Atacand<sup>R</sup>, Blopress<sup>R</sup>, Kenzen<sup>R</sup>), produs de firmele Takeda și Astra Zeneca
  - **tasosartan** (Verdia<sup>R</sup>), dezvoltat de firmele Ayerst și Wieth, a cărui producție, în prezent, a fost oprită
- cu nucleu *nonbifenil tetrazolic*:
  - **eprosartan** (Teveten<sup>R</sup>), produs de Smith Kline & Beecham
  - **telmisartan** (Micardis<sup>R</sup>, Pritor<sup>R</sup>), produs de firmele Boehringer Ingelheim și Glaxo Wellcome
- cu structură *nonheterociclică*:
  - **valsartan** (Diovan<sup>R</sup>, Tareg<sup>R</sup>, Nisis<sup>R</sup>), produs de firma Novartis

De menționat că aceste medicamente sunt folosite și în Europa și în alte părți ale lumii. Sunt cercetări într-un stadiu avansat pentru lansarea a 2 noi compuși din această clasă – **zolasartanul** și **saprisartanul**. Un rezumat al proprietăților farmacologice și farmacocinetice ale sartanilor folosiți în clinică este prezentat în tabelul I.

| Sartan                | Biodisponibilitate absolută | Timp p.l. conc. maximă | Efect alimente | Metabolit activ | Timp 1/2    | Legare de prot. plasma | Modif. doze în insuf. renală | Modif. doze în insuf. hepatică |
|-----------------------|-----------------------------|------------------------|----------------|-----------------|-------------|------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| losartan (EXP3174)    | 33 %                        | 1 h (3-4 h)            | scade cu 10%   | Da              | 2 h (6-9 h) | 98,7% (99,8%)          | Nu                           | Da                             |
| valsartan             | 25 %                        | 2-4 h                  | scade cu 40%   | Nu              | 6 h         | 95%                    | Nu                           | Da                             |
| irbesartan            | 60-80 %                     | 1,5-2 h                | fără efect     | Nu              | 11-15 h     | 95%                    | Nu                           | Nu                             |
| candesartan cilexetil | 42 %                        | 3-4 h                  | fără efect     | Da              | 9 h         | >99%                   | Nu                           | Nu                             |
| telmisartan           | 42-58 %                     | 0,5-1 h                | scade cu 20%   | Nu              | 24 h        | 99,5%                  | Nu                           | Da                             |
| eprosartan            | 15 %                        | 1-2 h                  | scade cu 5%    | Nu              | 5-7 h       | 98%                    | Nu                           | Da                             |

*Tabelul I. Parametrii farmacocinetici ai antagoniștilor angiotensinei II*

## Capitolul 6 | Blocantele receptorilor AT-1, aplicații terapeutice

În ultimii ani, mai mulți antagoniști ai receptorilor AT<sub>1</sub> ai angiotensinei II (Ang II), cu structură nonpeptidică, activi în administrare orală, au primit aprobarea pentru a fi folosiți în clinică. De la introducerea în clinică a primului antagonist al Ang II, losartanul, mai multe studii clinice au arătat eficiența acestora în tratamentul hipertensiunii arteriale (HTA) esențiale, al insuficienței cardiace

congestive (ICC) iar, mai recent, în tratamentul bolii cardiace ischemice. Deși sartanii au dovedit o bună eficacitate clinică și o remarcabilă lipsă a efectelor adverse, impunerea lor în practica curentă s-a făcut în urma evaluării lor prin trialuri în care end-pointul principal a fost reprezentat de mortalitatea generală și cardiovasculară.

A fost documentat rolul Ang II în dezvoltarea hipertrofiei celulare, atât la nivel cardiac cât și la nivel vascular, prin mecanisme hemodinamice dar și nehemodinamice. În afară de creșterea presiunii arteriale prin efectul său vasoconstrictor, Ang II afectează deasemenea structura și funcția cardiacă prin stimularea creșterii și proliferării celulare dar și a procesului de fibroză.

Mai multe studii au demonstrat că la aceeași reducere a TA, IEC determină o reducere mai mare a hipertrofiei ventriculare stângi (HVS) comparativ cu betablocantele, blocantele canalelor de calciu sau diureticele. Aceasta dovedește implicarea SRA în dezvoltarea HVS și sugerează că folosirea blocantelor receptorilor AT<sub>1</sub> poate avea același efect benefic pe HVS dar și asupra morbidității și mortalității la pacienții hipertensivi cu HVS.

Angiotensina II joacă un rol important și în fiziopatologia bolilor renale și în progresia acestora spre insuficiență renală terminală. Este clar demonstrat că IEC încetinesc progresia afecțiunilor renale, atât diabetice cât și non-diabetice. Deoarece efectele deteriorative ale angiotensinei II asupra rinichiului sunt mediate de receptorul AT<sub>1</sub>, antagoniștii Ang II ar putea avea efecte renoprotective similare IEC.

Datorită proprietăților farmacinetice ale IEC și a posibilităților organismului de a genera Ang II pe căi metabolice „non-ECA”, există ipoteza blocării incomplete a SRA prin administrarea lor. Teoretic, asocierea dintre un sartan și un IEC ar avea eficacitate suplimentară, dar dacă antagonistul blochează toate efectele Ang II independent de nivelul angiotensinei circulante, atunci IEC nu ar mai fi necesar. Totuși, în timpul blocadei cronice a receptorilor AT<sub>1</sub>, nivelul Ang II circulante crește fiind de așteptat ca aceasta să dezvolte competitivitate cu antagonistul la nivelul receptorului și, în final, să îl deplaseze. Dacă acest lucru este real, atunci IEC ar contrabalansa într-o măsură mai mare sau mai mică creșterea Ang II, crescând eficiența terapeutică a antagonistului. În ce măsură această ipoteză privind creșterea eficienței terapeutice are și acoperire în clinică și în ce măsură nivelurile crescute de Ang II sunt într-adevăr capabile să determine antagonism competitiv cu antagoniști care generează blocadă insurmontabilă la nivelul receptorilor AT<sub>1</sub>, rămâne de demonstrat. Este de luat în discuție și contrariul; o frenare a acestei creșteri reactive a Ang II, ar putea determina, din contră, o scădere a eficienței sartanilor printr-o mai redusă stimulare a receptorilor AT<sub>2</sub>.

Combinăția terapeutică ar putea adăuga la blocarea receptorului AT<sub>1</sub> și efectele acumulării de bradikinină. Acumularea de bradikinină face parte din profilul farmacologic al IEC, dar nu este clar documentat că modificarea nivelului de bradikinină este răspunzătoare de efectele benefice ale IEC.

Combinăția IEC – antagonist de receptor AT<sub>1</sub> a fost studiată în boli renale, în insuficiența cardiacă și în faza acută a infarctului de miocard. Combinăția, folosită la pacienți hipertensivi cu

nefropatie diabetică, determină o scădere mai importantă a proteinuriei. Același lucru a fost demonstrat la pacienți normotensivi diagnosticați cu nefropatie cu IgA și proteinurie.

În ICC, sunt necesare uneori doze mari de IEC, astfel încât uneori asocierea cu un sartan poate fi o alternativă atrăgătoare. Studii preliminare au arătat că asocierea dintre losartan și enalapril este bine tolerată și terapia combinată are efecte mai bune pe reducerea nivelelor de aldosteron și epinefrină decât enalaprilul singur. Rezultate similare au fost raportate pentru valsartan și pentru candesartan.

În infarctul acut de miocard cu localizare anterioară, studiile preliminare au arătat că losartanul 50 mg/zi combinat cu captopril 75 mg/zi este mai bine tolerat și are o eficacitate clinică superioară captoprilului singur. Studiul OPTIMAAL nu a testat și asocierea dintre losartan și captopril. Cel mai recent studiu, VAILLANT a demonstrat că asocierea dintre valsartan și captopril nu este cu nimic superioară dozelor maxime de captopril sau de valsartan, în schimb crește rata efectelor adverse ( $p=0,007$  comparată cu captoprilul singur).

În fața acestor date, uneori contradictorii, sunt necesare studii ample pentru a demonstra beneficii suplimentare ale combinației terapeutice. Trebuie avut în vedere că pentru a demonstra orice avantaj al asocierii IEC-antagonist de receptor  $AT_1$ , comparația trebuie făcută cu fiecare din componentele ei administrată în doze maxime; de asemenea, ar trebui luați în studiu și sartanii cu durată lungă de acțiune. Făcând abstracție de criteriul economic, se pune și întrebarea de ce să se obțină blocada completă a SRA prin asocierea IEC-sartan, când aceleași beneficii clinice ar putea fi obținute printr-o doză mai mare din oricare din cele 2 componente.

## **Capitolul 7 | Blocantele receptorilor $AT_1$ în infarctul miocardic acut**

Acest capitol al părții generale este consacrat administrării sartanilor în infarctul miocardic acut, realizând o deschidere spre obiectul părții speciale a lucrării.

**Receptorii miocardici ai angiotensinei II.** La nivelul cordului se găsesc cele 2 tipuri de receptori pentru Ang II,  $AT_1$  și  $AT_2$ . Principalele acțiuni și căile de semnalizare intracelulare folosite au fost detaliate în capitolele 4 și 6. Reamintim creșterea numerică a receptorilor  $AT_1$  („upregulation”) ca urmare a supraîncărcării de presiune. Deși rolul receptorilor  $AT_2$  nu este încă foarte clar, se pare că blocarea lor ar avea un posibil efect în remodelarea postinfarct miocardic. Este general acceptată existența unui sistem local renină-angiotensină la nivel cardiac, dar este greu de precizat rolul său fiziopatologic real, precum și localizarea sa: în miocitele cardiace, în fibroblaști, în ambele tipuri celulare sau chiar în alte celule. De asemenea, nu se cunoaște exact tipul de enzimă care convertește angiotensina I în angiotensină II în condițiile în care enzimele umane diferă, în general, de cele animale. Nu se cunoaște nici dacă efectele cronotrope și inotrope ale stimulării receptorilor AT miocardici se datorează SRA local, SRA circulant sau unor componente localizate în miocitele cardiace dar care au

acces în circulația generală.

Există interacțiuni celulare multiple între celulele miocardice și fibroblaști, celule musculare netede vasculare și chiar celulele endoteliale. Date experimentale susțin prezența unui SRA local multicelular cu rol în reglarea creșterii celulare și a procesului de fibrogeneză. Angiotensina II induce eliberarea factorilor de creștere din celulele musculare netede vasculare. De exemplu, factorul de creștere plachetar (PDGF, *platelet-derived growth factor*) poate fi eliberat nu numai din trombocite dar și din celulele musculare netede vasculare, sub influența Ang II. Asemănător, este eliberat și factorul de transformare  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ , *transforming growth factor  $\beta_1$* ), cu rol în sinteza matricei extracelulare, inclusiv a celei colagenice.

**Angiotensina, profilul renină-sodiu și riscul de infarct miocardic.** Fiind demonstrat rolul Ang II în procesele de hipertrofie și fibroză, atât la nivelul peretelui vascular cât și la nivel miocardic, se poate postula același efect și la nivelul arterelor coronare. Acest aspect conduce spre ipoteza plauzibilă că un nivel circulant ridicat al reninei ar predispute la accidente coronariene majore.

Au fost făcute determinări ale profilului reninemic, adică activitatea reninei plasmatice pentru aceeași cantitate de sodiu urinar excretată în 24 de ore. A fost descris un status hiporeninemic cu un risc de infarct miocardic de 2,8 la 1000 de pacienți-an și un status hiperreninemic cu un risc de peste cinci ori mai mare, adică 14,7 la 1000 de pacienți-an. Combinația dintre un profil hiperreninemic și alți factori de risc (fumat, hipercolesterolemie, hiperglicemie) crește considerabil riscul de IM.

**Blocantele receptorilor AT<sub>1</sub> și boala coronariană.** Sartanii și IEC nu sunt coronarodilatatoare în adevăratul sens al cuvântului. Mai corectă ar fi afirmația că ele înlătură vasoconstricția indusă de diferiți factori. Scăderea consumului specific de oxigen al miocardului asociat scăderii TA, absenței tahicardiei „compensatorii” și unui potențial efect coronarodilatator pot determina încadrarea blocantelor SRA (sartani și IEC) în categoria medicației antianginoase. În clinică efectul antianginos este modest, iar cel mai probabil mecanism pare a fi inhibarea creșterii rezistenței periferice totale mediată de catecolamine.

**Blocantele receptorilor AT<sub>1</sub> în faza acută a infarctului de miocardic.** Infarctul miocardic (IM) este o altă condiție clinică în care se realizează o activare patologică a SRA. În IM acut valorile Ang II cresc de peste 8 ori valorile normalului realizând în acut, prin intermediul receptorului AT<sub>1</sub>, toate acțiunile negative cunoscute asupra aparatului cardiovascular. Pe termen lung, activarea SRA realizează un dezechilibru neuroendocrin în favoarea factorilor care stimulează creșterea prin mediatori ca norepinefrina, angiotensina, endotelina, arginin-vasopresina și aldosteronul, care nu sunt contrabalansați eficient de substanțele cu rol antiproliferativ: peptidele natriuretice, bradikina și oxidul nitric. Perpetuarea acestui dezechilibru stă la baza procesului de remodelare patologică.

În ceea ce privește sartanii, datele experimentale demonstrează că administrarea lor în faza acută a IM determină: reducerea post- și presarcinii, reducerea consumului specific de oxigen al miocardului,

reducerea coronarospasmului, reducerea activării SNV ortosimpatic și reducerea incidenței aritmiilor ischemice și de reperfuzie, toți acești factori contribuind în final la limitarea dimensiunilor IMA, unul din factorii care condiționează amploarea procesului de remodelare.

În fazele subacută și cronică, administrarea sartanilor este creditată, de asemenea, cu efecte benefice, prezentate în continuare:

- limitează remodelarea patologică prin: inhibarea eliberării TGF- $\beta$ 1 (transforming growth factor beta-1) din fibroblaste; diminuarea sintezei de collagen 1; reducerea tensiunii parietale în peretele ventriculului stâng cu prevenirea alungirii celulelor miocardice
- previne instalarea disfuncției ventriculare stângi și implicit reduce incidența aritmiilor tardive
- scade riscul de reinfarctizare prin: augmentarea procesului de fibrinoliză endogenă prin reducerea pe calea Ang IV a fibrinogenului și PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1, inhibitorul activatorului plasminogenului-1); corectarea disfuncției endoteliale cu creșterea sintezei de oxid nitric; realizarea unui proces de preconditionare prin stimularea receptorului AT<sub>2</sub>, fie direct fie indirect prin activarea sistemului kininelor, cu stimularea receptorilor bradikininei BK<sub>2</sub>
- realizează controlul TA la pacienții hipertensivi concomitent cu protecția de organ (inclusiv vasculară)
- previne instalarea toleranței la nitrați

**Blocantele receptorilor AT<sub>1</sub>, remodelarea și disfuncția ventriculară stângă.** Remodelarea ventriculară este reprezentată de alterarea masei ventriculare, a dimensiunilor și geometriei cavității secundar unei injurii miocardice sau supraîncărcării de volum sau de presiune. La nivel celular, remodelarea se caracterizează prin hipertrofia cardiomiocitelor, hiperplazia fibroblastelor și creșterea collagenului depozitat în interstițiu. Chiar în miocardul neinfarctizat, inițierea acestor procese determină remodelare progresivă a VS și, în final, disfuncție ventriculară. Numeroase date clinice și experimentale susțin rolul central al sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) în inițierea și progresia acestor procese celulare.

În afara SRAA general, există un sistem renină-angiotensină local, la nivelul cordului, care generează angiotensina II (Ang II), un important stimul pentru aceste evenimente celulare. A fost demonstrată prezența Ang II în granulele din miocitele cardiace la 30 de minute de la producerea unui stres mecanic și blocarea sintezei proteice intracelulare ca răspuns la această injurie, prin folosirea unui antagonist al receptorilor AT<sub>1</sub> ai Ang II. De asemenea, a fost demonstrat și rolul Ang II în proliferarea fibroblastică și în stimularea secreției de collagen. Acesta a fost punctul de plecare în demonstrarea rolului SRAA în procesul de remodelare și în progresia IC.

Taylor și colab. (J Cardiovasc Pharmacol, 1998) au examinat, pe modelul IM la șobolan, efectele inhibării enzimei de conversie a angiotensinei și ale blocării receptorilor AT<sub>1</sub> ai Ang II asupra proliferării

celulare nonmiocitare și ale depozitării de collagen, dar în afara zonei infarctizate. În acest experiment, inhibarea enzimei de conversie a determinat reducerea proliferării nonmiocitare și a depozitării de collagen în zona neinfarctată, aproape la nivelul animalului sănătos. Același efect, dar de o magnitudine mai redusă, s-a obținut și prin blocarea receptorilor Ang II cu losartan, diferența nefiind totuși semnificativă statistic. Diferența a fost pusă pe seama excesului local de bradikinină IEC-mediat, acumulare demonstrată în unele studii ca fiind responsabilă, cel puțin parțial, de efectele antiproliferative ale IEC. Asocierea celor 2 medicamente a arătat un efect amplificat în inhibarea proliferării celulare și în limitarea depunerii de collagen, dar de asemenea nesemnificativ statistic.

**Blocantele receptorilor AT<sub>1</sub> și riscul de infarct de miocard.** Au existat unele incertitudini privind siguranța administrării de sartani, incertitudini legate mai ales de un risc crescut de infarct miocardic (IM) la pacienții tratați cu această clasă de medicamente. Aceste incertitudini au fost determinate de publicarea rezultatelor unor studii experimentale și clinice. Controversa a fost tranșată de metaanaliza efectuată de Verdecchia și colab. (Eur Heart J, 2005), care a inclus 64381 de pacienți randomizați pe sartani sau placebo, incluși în 11 mari trialuri clinice randomizate dublu-orb. Conform acestei analize, tratamentul cu sartani nu a fost asociat unui risc mai mare de IM față de alte tratamente (OR:1,02; p=0,45). Tratamentele bazate pe sartani au fost asociate unei reduceri nesemnificative de 4% a riscului de IM comparativ cu placebo și o reducere, de asemenea, nesemnificativă de 1% comparativ cu IEC.

## **Partea specială**

### **Capitolul 8 | Obiectivul lucrării**

Infarctul miocardic acut este una din marile urgențe cardiologice cu risc vital major. Nu trebuie uitat că decesul a jumătate din pacienții cu infarct survine în primele două ore și jumătate din supraviețuitori vor deceda în următoarele 48 de ore. Evident, infarctul de miocard reprezintă și o mare provocare terapeutică. Esența tratamentului în faza acută este reprezentată de deschiderea cât mai rapidă a arterei responsabile de infarct, acest lucru putându-se realiza intervențional – prin angioplastie coronariană sau farmacologic – prin tratament fibrinolitic.

Profilaxia secundară în infarctul miocardic acut începe, practic, în primele 24 de ore. După terapia de reperfuzie intervențională sau farmacologică se inițiază tratamentul medicamentos, ce are ca obiective prevenirea complicațiilor precoce, a celor tardive și modificarea profilului de risc cardiovascular al pacientului. Tratamentul medicamentos standardizat se bazează pe patru clase de medicamente a căror eficiență a fost demonstrată de mari studii clinice controlate și randomizate. Aceste medicamente sunt acidul acetil-salicilic (aspirina), statinele, betablocantele și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. Folosirea acestora a luat amploare în ultimii 15 ani, pacienții primind aceste

medicamente în diferite combinații de la o medie de 2,4 medicamente/pacient în anii '80, la 3,5 medicamente/pacient în anul 2003.

Și totuși, s-a pus problema înlocuirii inhibitorilor enzimei de conversie cu o altă clasă de medicamente, respectiv cu blocantele receptorilor  $AT_1$  ai angiotensinei II (sartanii). Primul argument pentru această înlocuire a fost de ordin teoretic. În timp ce în infarctul miocardic acut se înregistrează o creștere de peste 8 ori a nivelului angiotensinei II circulante, administrarea inhibitorilor enzimei de conversie realizează doar o blocare incompletă a producției de angiotensină II, iar acest aspect este mai evident în cazul folosirii dozelor mici de inhibitor al enzimei de conversie. În fapt, se realizează inhibarea numai a 13-15% din producția acestui mediator, restul de peste 85% fiind produsă pe căile metabolice alterne, în special de către chimaza cardiacă. Van Kats și colab. au demonstrat că în condițiile suprimării producerii de angiotensină II circulantă, această activitate se menține aproape nemodificată la nivelul cordului. Aceste precizări ar putea constitui o explicație pentru existența unui subgrup de pacienți cu disfuncție ventriculară stângă postinfarct care evoluează rapid spre insuficiență cardiacă congestivă de clasă funcțională III-IV. În plus, este demonstrat că nivelurile crescute de angiotensină II se corelează cu o mortalitate ridicată. În aceste condiții s-a postulat că blocarea receptorului  $AT_1$  ar putea fi o terapie mai eficientă; pe lângă acest efect direct, stimularea receptorilor  $AT_2$  ar aduce un efect benefic suplimentar prin vasodilatație, efect antifibrotic și antiproliferativ.

Al doilea argument a fost reprezentat de existența unui grup de pacienți cu intoleranță la inhibitorii enzimei de conversie, intoleranță datorată efectelor secundare majore ale acestora. Angioedemul apare cu o frecvență de 1 la 3000 de pacienți pe săptămână sau de 0,4%, așa cum a arătat studiul SOLVD (date publicate în 1996). Tusea uscată, cronică și fără răspuns terapeutic convenabil apare raportată cu frecvențe diferite la pacienții care folosesc IEC, dar în populația generală frecvența se apropie, probabil, de 20%.

Al treilea argument se referă la rezultatele terapeutice echivoce la pacienții în vârstă de peste 75 de ani sau aparținând subgrupului cu risc cardiovascular scăzut. Pacienții cu un alt infarct miocardic în antecedente, cu disfuncție ventriculară stângă de tip sistolic sau cu semne clinice de insuficiență cardiacă au cifre crescute de morbiditate și mortalitate. La acești pacienți, administrarea de inhibitori limitează expansiunea infarctului, scade rata reinfarctizărilor, reduce incidența insuficienței cardiace nou apărute și reprezintă medicația de elecție pentru acești bolnavi. Aceste date au și o confirmare mai recentă, rezultată din analiza a 53.853 de pacienți, înregistrați în ultimii 10 ani în Registrul German de Infarct Miocardic (MITRA PLUS). La acești pacienți a fost analizat impactul tratamentului cu IEC asupra evenimentelor cardiovasculare în următoarele 18 luni postinfarct. Analiza efectuată pe întregul grup de pacienți a arătat că administrarea de IEC nu are la 18 luni niciun efect asupra end-pointului combinat: deces, reinfarctizare și necesitatea unei intervenții de revascularizare (OR 1,02; 95% CI: 0,75-1,35). Într-

o analiză pe subgrupuri, un efect benefic al IEC a fost demonstrat numai pentru pacienții cu blocuri de ramură, cu insuficiență cardiacă sau cu diabet zaharat.

Aceste argumente au stat la baza efectuării unor studii care să determine impactul administrării unui antagonist de receptor  $AT_1$  al angiotensinei II în faza acută a infarctului de miocard. Nu au existat studii mari placebo-controlate. Au fost publicate rezultatele a două studii mari în care administrarea de sartan a fost comparată cu medicația consacrată, adică cu un inhibitor al enzimei de conversie. Ambele studii – OPTIMAAL, cu losartan și VALIANT, cu valsartan – s-au adresat grupului de pacienți la risc înalt, adică cu semne clinice de insuficiență cardiacă sau cel puțin cu disfuncție ventriculară stângă. Amândouă au demonstrat non-inferioritatea sartanului față de captopril, în condițiile unei toleranțe superioare a primului. Chiar în rândul acestor pacienți cu risc crescut, asocierea dintre cele două clase de medicamente nu a determinat efecte benefice suplimentare. Studiul VALIANT a arătat suplimentar că efectul sartanilor este doză dependent, aspect, se pare, ignorat în studiul OPTIMAAL.

Recomandările ghidurilor de practică medicală, alături de rezultatele marilor studii clinice randomizate și controlate, deci „medicina bazată pe dovezi”, oferă recomandări pertinente privind diagnosticul, evaluarea și tratamentul infarctului miocardic. Aplicarea acestor recomandări în practica de zi cu zi se lovește de o serie de obstacole. În primul rând, administrarea dozelor țintă pentru toate medicamentele prescrise este dificil de realizat, datorită creșterii frecvenței efectelor secundare și, în special, a proastei toleranțe hemodinamice. În al doilea rând, un număr mare de unități (tablete, capsule, etc), pentru o medicație care, de cele mai multe ori, trebuie administrată pe termen indefinit, scade complianța pacienților. Nu trebuie uitate costurile, uneori prohibitive, ale dozelor țintă. În al treilea rând, *nu există până în prezent date în literatură care să se refere la administrarea sartanilor în faza acută a infarctului de miocard la pacienții aparținând subgrupului cu risc mediu sau scăzut.*

Obiectivul prezentei teze de doctorat este evaluarea administrării în faza acută a infarctului de miocard, a unui antagonist al receptorilor  $AT_1$  ai angiotensinei II – valsartanul, în locul unui inhibitor al enzimei de conversie, alături de medicația standard folosită în profilaxia secundară postinfarct: aspirină, statină, betablocant. Aceste medicamente au fost administrate în dozele medii, folosite frecvent în clinică, cele recomandate de ghidurile de practică constituind un reper important, dar nu un scop în sine.

Partea specială arată modul în care datele teoretice prezentate în partea generală au fost exprimate sub forma unor algoritmi de diagnostic, evaluare și tratament ce au fost aplicați cazuisticii personale.

Studiul personal al autorului a fost efectuat asupra unui grup de pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST, care au primit tratament fibrinolitic cu streptokinază. Nivelul de risc postinfarct nu a reprezentat un criteriu de selecție al acestor pacienți. Evaluarea complexă, clinică, funcțională, electrocardiografică, biologică și ecocardiografică a fost făcută în momentul inițial, la 6 săptămâni și la 6 luni postinfarct. Cercetările personale au vizat patru aspecte:

- evaluarea impactului administrării valsartanului asupra procesului de remodelare cardiacă, prin studiu ecocardiografic sistematic;
- evaluarea efectului acestei medicații asupra funcției sistolice regionale a ventriculului stâng prin analiza contractilității segmentare cuantificată prin scorul de cinetică parietală și a funcției sistolice globale, cuantificată prin determinarea ecocardiografică a fracției de ejeecție a ventriculului stâng;
- evaluarea capacității funcționale a pacienților efectuată prin intermediul unui test de efort standardizat;
- evaluarea tolerabilității și a siguranței administrării valsartanului prin monitorizarea clinico-biologică a efectelor adverse.

## **Capitolul 9 | Cazuistică și metodă**

Cercetările personale reprezintă un studiu pilot efectuat pe un lot de 34 de pacienți consecutivi, internați în Clinica de Cardiologie a Spitalului Clinic de Urgență „Bagdasar – Arseni” cu diagnosticul de infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST, pacienți eligibili pentru tratament fibrinolitic cu streptokinază.

Criteriile de includere și excludere au fost cele obișnuite pentru studiile asupra pacienților cu infarct de miocard. Sexul pacienților nu a fost un astfel criteriu, dar au existat limitări în ceea ce privește vârsta, în sensul excluderii celor cu vârste sub 18 ani sau peste 75 de ani. De asemenea, dat fiind caracterul de studiu pilot, au fost excluși pacienții cu potențial evolutiv nefavorabil, respectiv cei în clasă Killip IV la prezentare. Un alt criteriu de excludere care merită menționat, este prezența unui alt infarct de miocard în ultimele 6 luni anterior actualei prezentări.

Criteriile de diagnostic al STEMI au fost cele curente: clinic, electrocardiografic și de laborator. În ceea ce privește ultimul criteriu, am inclus în studiu numai acei pacienți la care s-a înregistrat o creștere de cel puțin 3 ori valorile normale ale creatinkinazei, pentru a avea certitudinea unei necroze miocardice semnificative.

Pacienților selectați li s-a administrat tratament fibrinolitic cu streptokinază 1,5 milioane UI în 30-60 de minute, urmat de heparină nefracționată intravenos continuu pentru minimum 48 de ore. Tratamentul asociat a fost conform ghidurilor de terapie actuale, adaptate particularităților fiecărui pacient, adică concordant cu starea clinică și comorbiditățile pacienților. Niciunul din pacienți nu a primit inhibitori ai enzimei de conversie, aceștia fiind înlocuiți în schema terapeutică cu un antagonist de receptori AT<sub>1</sub> ai angiotensinei II – valsartanul.

Pentru medicația de studiu, valsartanul, s-a propus introducerea în terapie în primele 48 de ore. Unul dintre obiectivele acestui demers terapeutic a fost administrarea cât mai precoce a sartanului.

Oricând a fost posibil, adică la pacienți fără durere coronariană, fără simptome de insuficiență cardiacă în repaus, fără tulburări de ritm cardiac ventricular sau supraventricular semnificative hemodinamic, cu TA sistolică peste 100 mmHg și alură ventriculară în intervalul 50-100 b/min, doza inițială a fost administrată la 6 ore de la debutul prezentării. Pentru 28 de pacienți momentul administrării medicamentului a fost la 6 ore de la debut, pentru 4 dintre aceștia administrarea s-a făcut în primele 24 de ore și, numai 2 pacienți au primit valsartan în intervalul 24-48 de ore, mai precis între orele 35-37.

Ca medicație de studiu am utilizat preparatul de valsartan existent pe piața din România în momentul efectuării studiului, adică între anii 2001 – 2004. Am folosit produsul original al firmei elvețiene Novartis – Diovan<sup>®</sup>. Am avut la dispoziție o singură formă de condiționare, și anume, sub formă de capsule operculate conținând 80 mg de substanță activă. Caracteristicile farmacologice ale acestui medicament sunt prezentate în capitolul 5.

Întrucât această formă de condiționare nu permitea divizarea controlată a dozei, prima administrare a constat în 80 mg de valsartan. Până la sfârșitul studiului, aceasta a fost doza zilnică, administrată în priză unică, matinal, cu 20-30 de minute înaintea micului dejun. Administrarea *ante cibum* a fost impusă de datele experimentale care au arătat scăderea biodisponibilității valsartanului cu până la 35%, în condițiile administrării odată cu alimentele.

Medicamentele administrate pacienților din lotul personal sunt prezentate în graficul de mai jos:

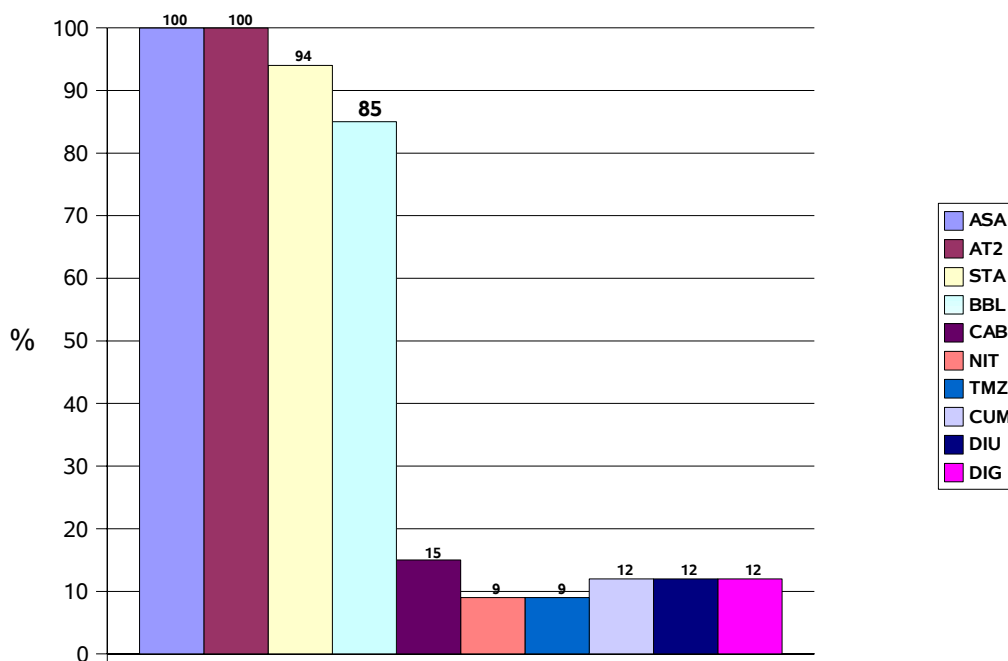


Figura 9.2 Medicația administrată pacienților din lotul studiat

ASA-aspirină; AT2-valsartan; STA-statină; BBL-betablocant; CAB-calciublocant; NIT-nitrat retard; TMZ-trimetazidină; CUM-anticoagulant cumarinic; DIU-diuretic; DIG-digoxin

Pacienții au fost evaluați complex din punct de vedere clinic, biologic, funcțional și ecocardiografic având permanent în vedere cele patru obiective ale tezei. Evaluarea a fost făcută în trei momente distincte: anterior externării, la 6 săptămâni și la 6 luni postinfarct. Aceste trei momente nu au fost alese arbitrar.

La 6 săptămâni se face o primă evaluare, întrucât acesta este momentul în care se încheie procesul de remodelare primară și unele zone de miocard siderat își reiau contractilitatea. Evaluarea imagistică în acest moment permite calcularea fracției de ejeție a ventriculului stâng și stratificarea riscului din acest punct de vedere. Testarea la efort permite evaluarea funcțională a pacientului, depistarea eventualei ischemii reziduale și stabilirea indicației de revascularizare. Deasemenea, acesta este un interval de timp rezonabil pentru diagnosticarea efectelor secundare ale medicației administrate.

După 6 luni, se reia contractilitatea majorității zonelor de miocard siderat și se poate evalua imagistic atât funcția de pompă a ventriculului stâng cât și magnitudinea proceselor de remodelare. Testarea la efort la 6 luni postinfarct este o evaluare obligatorie atât pentru pacienții care au fost supuși unei intervenții de revascularizare dar, mai ales, pentru ceilalți. În acest moment, se pot evalua mai bine efectele favorabile și secundare pe termen mediu-lung ale tratamentului, în special asupra profilului lipidic și asupra funcției renale. De altfel, o analiză post hoc a rezultatelor studiului OPTIMAAL a arătat că jumătate din evenimentele cardiovasculare se petrec în intervalul 0 – 210 zile, în acest punct înregistrându-se și separarea maximă a curbelor de supraviețuire Kaplan-Meier.

Evaluarea clinică a cuprins o anamneză atentă, examen clinic complet și determinarea unor parametri somatometrici.

Evaluarea de laborator a inclus determinarea unor parametri hematologici, ale lipidelor serice, a enzimelor de citoliză, a unor parametri direcți și derivați pentru evaluarea funcției renale. Aspectul principal vizat, a fost siguranța administrării valsartanului.

Evaluarea ecocardiografică a presupus efectuarea unor determinări în modurile M, 2D și Doppler. Accentul a fost pus pe măsurarea dimensiunilor ventriculului stâng și a calculării masei acestuia și a indicelui de hipertrofie (parametri ai procesului de remodelare), pe evaluarea funcției sistolice regionale (indicele global de cinetică parietală pe 17 segmente) și globale (fracția de ejeție a ventriculului stâng), pe evaluarea funcției diastolice a ventriculului stâng.

Protocolul de urmărire a inclus și efectuarea, în fiecare etapă, a unei evaluări funcționale, ceea ce a presupus efectuarea unui test de efort standardizat. Această evaluare a capacității funcționale a pacientului a fost în același timp un test de provocare pentru depistarea eventualei ischemii reziduale. Testul de efort a fost efectuat într-una din zilele 7-10 postinfarct, la 6 săptămâni și la 6 luni postinfarct.

Datorită heterogenității grupului studiat în ceea ce privește severitatea bolii, vârsta și efectele medicației administrate asupra frecvenței cardiace, nu am luat în considerare durata testului ca parametru de urmărire și, nici parametrii derivați ai acesteia cum ar fi scorul Duke. Pentru urmărirea și compararea

pacienților, am folosit două mărimi cu specificitate ridicată pentru vârsta și reactivitatea individuală a fiecărui pacient: frecvența cardiacă maximă atinsă, exprimată în procente din valoarea țintă ( $220 - \text{vârsta}$ ) și dublul produs ( $DP = \text{frecvența cardiacă maximă atinsă} \times \text{tensiunea arterială sistolică maximă}$ ). Acești parametri au putut fi înregistrați pentru toți pacienții din lotul studiat și reprezintă o evaluare fiabilă și reproductibilă a capacității funcționale a fiecărui pacient.

## Capitolul 10 | Rezultate și discuții

Studiul personal a inclus pacienți internați în Clinica de Cardiologie a Spitalului Clinic de Urgență „Bagdasar – Arseni”, în perioada decembrie 2001 – ianuarie 2003, cu diagnosticul de infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST, eligibili pentru tratament fibrinolitic. În urma aplicării algoritmului diagnostic și a criteriilor de includere și excludere, au fost înrolați 34 de pacienți consecutivi.

Din cei 34 de pacienți, un număr de 31 (91%) de pacienți au fost de sex masculin, vârsta medie pe lot a fost de  $58,5 \pm 10,2$  ani, cel mai tânăr având 39 de ani și cel mai în vârstă 75 ani și, 14 (41,2%) au prezentat infarcte cu localizare anterioară. Timpul mediu de prezentare („door-to-door time”, engl. orig.) a fost de  $177,8 \pm 104,2$  minute, cea mai rapidă prezentare fiind la 30 de minute de la debutul simptomelor, iar cea mai tardivă, evident, la 6 ore. Trei sferturi din pacienți s-au prezentat în clasa hemodiamică Killip I, 20,5% în clasa Killip II și doar 3% în clasa Killip III. Localizarea infarctelor miocardice în funcție de clasa Topol-Van de Werf este prezentată în tabelul II.

| Clasa Topol | Număr de cazuri    |
|-------------|--------------------|
| Clasa 1     | $N_1 = 6$ (17,6%)  |
| Clasa 2     | $N_2 = 2$ (6,0%)   |
| Clasa 3     | $N_3 = 6$ (17,6%)  |
| Clasa 4     | $N_4 = 16$ (47,0%) |
| Clasa 5     | $N_5 = 4$ (11,8%)  |

Tabelul II. Distribuția în clase Topol-Van de Werf a infarctelor în lotul studiat

Fenomenul de precondiționare ischemică, adică angina pectorală în ultimele 24 de ore precedând infarctul, a fost întâlnit la 6 pacienți (17,6%). Frecvența cardiacă medie a fost de 76 b/min, cu o valoare minimă de 48 b/min și maximă de 120 b/min. Tensiunea arterială sistolică medie a fost de 145 mmHg, iar cea diastolică medie, de 88 mmHg. Pe baza datelor generale individuale, pacienții au fost încadrați în grupul cu risc cardiovascular mediu-mic, cu o clasă GISSI de  $4,7 \pm 1,2$ .

În tabelul III sunt prezentate comparativ caracteristicile generale ale lotului studiat, ale lotului de pacienți din Clinică cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST trombolizat și ale brațelor cu sartan din studiile OPTIMAAL și VALIANT.

Acestor pacienți li s-a aplicat protocolul de urmărire prezentat în capitolul 9, care a presupus evaluarea complexă clinică, electrocardiografică, de laborator, funcțională și ecocardiografică, anterior externării, la 6 săptămâni și la 6 luni postinfarct.

#### **Evaluarea impactului administrării de valsartan asupra procesului de remodelare cardiacă**

Remodelarea cardiacă a fost apreciată prin examen ecocardiografic. Parametrii luați în considerare au fost diametrul telediastolic al ventriculului stâng, indicele de hipertrofie și masa ventriculului stâng. Masa ventriculară a fost calculată prin formula originală a lui Devereux și Reichek cu aplicarea convenției lui Penn. Pentru o mai corectă apreciere a procesului de remodelare, masa ventriculară a fost corectată la parametrii somatici ai fiecărui pacient.

Analiza evoluției diametrului telediastolic al ventriculului stâng pentru cei 34 de pacienți și calculul pantei arată o ușoară tendință de creștere, dar nesemnificativă statistic. Această evoluție a fost întâlnită și la pacienții din substudiul ecocardiografic VALIANT, unde la reevaluarea la 20 de luni s-a înregistrat o creștere a diametrului telediastolic al ventriculului stâng cu  $1,37 \pm 2,41$  mm. Analiza statistică a modificărilor valorilor DTDVS, făcută prin testul Wilcoxon pe perechi, a arătat că mediana diferențelor între perechile de observații nu este statistic semnificativă pentru intervalele 0 – 6 săptămâni ( $Z = 0,57$ ;  $p = 0,56$ ), 6 săptămâni – 6 luni ( $Z = 0,35$ ;  $p = 0,73$ ), nici pentru intervalul 0 – 6 luni ( $Z = 0,61$ ;  $p = 0,53$ ).

Procesul de remodelare, pe lângă creșterea în dimensiuni a ventriculului stâng, presupune și modificarea geometriei acestuia, în sensul unui proces de sfericitizare. Indicele de hipertrofie este un parametru simplu de determinat, care poate arăta evoluția spre hipertrofia excentrică. O valoare a acestui indice de peste 0,45 arată începutul procesului de hipertrofie excentrică. În lotul personal am înregistrat o tendință de scădere a acestui indice în perioada de urmărire, ceea ce arată influența favorabilă a tratamentului prescris asupra remodelării. Analiza statistică a modificărilor indicelui de hipertrofie prin testul Wilcoxon pe perechi a arătat că mediana diferențelor între perechile de observații nu este statistic semnificativă pentru intervalele 0 – 6 săptămâni ( $Z = -0,89$ ;  $p = 0,37$ ), 6 săptămâni – 6 luni ( $Z = -1,48$ ;  $p = 0,13$ ), nici pentru intervalul 0 – 6 luni ( $Z = -1,82$ ;  $p = 0,06$ ).

Masa ventriculului stâng a fost calculată pornind de la măsurătorile dimensiunilor ventriculului stâng efectuate în mod M, în incidență parasternală ax-lung. Am folosit formula Devereux-Reichek cu aplicarea convenției lui Penn. Pe durata de urmărire există o minimă tendință de scădere. Pentru evaluarea acestei tendințe am aplicat valorilor masei ventriculului stâng testul Wilcoxon pe perechi.

|                                        | Studiul personal | Pacienți cu IMA<br>din Clinică | OPTIMAAL-<br>losartan | VALIANT-<br>valsartan |
|----------------------------------------|------------------|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Date demografice</b>                |                  |                                |                       |                       |
| Bărbați                                | 91%              | 77,9%                          | 71,8%                 | 68,5%                 |
| Femei                                  | 9%               | 22,1%                          | 28,2%                 | 31,5%                 |
| Vârsta medie                           | 58,5 ± 10,2      | 58,4 ± 9,6                     | 67,6 ± 9,9            | 65,0 ± 11,8           |
| <b>Date despre infarctul miocardic</b> |                  |                                |                       |                       |
| IM anterioare                          | 41,2%            | 41,9%                          | 69,7%                 | 58,7%                 |
| IM non-anterioare                      | 58,8%            | 58,1%                          | 21,2%                 | 34,1%                 |
| <b>Date hemodinamice</b>               |                  |                                |                       |                       |
| AV medie                               | 75,8 ± 10,0      | 75,8 ± 11,0                    | 75,1 ± 14,0           | 76,2 ± 13,0           |
| TA sistolică medie                     | 145,3 ± 21,5     | 136,8 ± 19,5                   | 123,0 ± 14,0          | 122,7 ± 16,8          |
| TA diastolică medie                    | 88,7 ± 10,8      | 85,4 ± 11,8                    | 71,5 ± 10,9           | 72,3 ± 11,3           |
| Clasa Killip I                         | 76,5%            | 75,4%                          | 32,0%                 | 26,5%                 |
| Clasa Killip II                        | 20,5%            | 14,0%                          | 57,3%                 | 49,2%                 |
| Clasa Killip III                       | 3%               | 5,5%                           | 9,0%                  | 17,9%                 |
| <b>Factori de risc cardiovascular</b>  |                  |                                |                       |                       |
| HTA                                    | 58,8%            | 52,8%                          | 35,8%                 | 55,7%                 |
| Diabet zaharat                         | 23,5%            | 25,0%                          | 17,8%                 | 23,1%                 |
| Dislipidemie                           | 76,5%            | 59,7%                          | 41,8%                 | N/A                   |
| Tabagism                               | 67,6%            | 59,4%                          | 33,4%                 | 31,7%                 |
| Arteriopatie periferică                | 14,7%            | 7,2%                           | 2,45                  | N/A                   |
| Accident cerebrovascular               | 9,0%             | 5,0%                           | 3,6%                  | 5,9%                  |
| Alt IM în antecedente                  | 9,0%             | 14,4%                          | 18,4%                 | 28,4%                 |
| Fibrilație atrială                     | 9,0%             | 8,6%                           | 10,2%                 | 12,3%                 |
| <b>Tratament</b>                       |                  |                                |                       |                       |
| Fibrinolitic                           | 100%             | 100%                           | 53,6%                 | 35,5%                 |
| Aspirină                               | 100%             | 97,5%                          | 95,4%                 | 91,3%                 |
| Betablocant                            | 85,0%            | 85,0%                          | 79,1%                 | 70,6%                 |
| IEC                                    | 0,0%             | 78,0%                          | 0,0%                  | 0,0%                  |
| Sartan                                 | 100%             | 0,0%                           | 100%                  | 100%                  |
| Statină                                | 94,0%            | 60,5%                          | 30,4%                 | 33,8%                 |
| Calciu blocant                         | 15,0%            | 7,8%                           | 22,3%                 | N/A                   |
| Diuretic                               | 12,0%            | 19,4%                          | 63,0%                 | 60,4%                 |

*Tabelul III. Comparație între caracteristicile loturilor de pacienți din studiul personal, din cazuistica Clinicii și din brațele cu sartan ale studiilor OPTIMAAL și VALIANT*

Mediana diferențelor între perechile de observații nu este statistic semnificativă pentru intervalele 0 – 6 săptămâni ( $Z = -0,12$ ;  $p = 0,90$ ), 6 săptămâni – 6 luni ( $Z = -0,29$ ;  $p = 0,76$ ), nici pentru intervalul 0 – 6 luni ( $Z = -0,52$ ;  $p = 0,60$ ). Am obținut rezultate similare și după corectarea masei ventriculului stâng la suprafața corporală și la înălțime la puterea 2,7 respectiv.

Recapitulând, în lotul studiat, în perioada de urmărire, am înregistrat o creștere progresivă a diametrului telediastolic al ventriculului stâng, ca expresie a procesului de remodelare postinfarct. Fără să fie statistic semnificativă, acest tip de modificare a fost pusă în evidență și în mari studii internaționale, care au urmărit pacienți postinfarct aparținând atât grupului cu risc mediu, cât și grupului cu risc înalt. Nici tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie, nici cel cu sartani, nu modifică această evoluție.

Indicele de hipertrofie, folosit de noi ca indicator al modificărilor geometrice ale ventriculului stâng, a înregistrat o scădere progresivă la intervalele de urmărire. Aceasta arată absența tendinței de sfericitizare, deși diametrul și implicit volumul telediastolic cresc. Dintre parametrii folosiți pentru urmărirea procesului de remodelare, analiza variației acestui indice a arătat o valoare a lui  $p$  cea mai aproape de semnificația statistică (0,06). Nu există date în literatură privind evoluția acestui indice la pacienții postinfarct miocardic.

În studiul personal nu s-au înregistrat variații semnificative ale masei ventriculului stâng. Atunci când masa VS a fost corectată la parametrii somatici, evaluarea la 6 săptămâni a arătat o scădere, urmată la 6 luni de o creștere, creștere care nu a atins însă valorile de plecare. Aceste modificări neparalele între dimensiunile și masa ventriculului stâng au fost puse în evidență și de Rumberger și colab. (J Am Coll Cardiol, 1993) la pacienți cu infarct miocardic transmural aparținând grupului cu risc cardiovascular mediu. Masa ventriculului stâng, evaluată prin cine-tomografie computerizată, a avut aceeași dinamică – inițial scădere, ulterior creștere – cu cea evidențiată la pacienții din studiul personal. Scăderea în primele 6 săptămâni a masei ventriculare se datorează probabil modificărilor reparatorii în zonele de necroză; creșterea ulterioară, cel puțin în primul an, se datorează hipertrofiei limitate în zonele neinfarctizate și este proporțională cu nivelul tensiunii parietale. Acest ultim aspect subliniază importanța medicației cu rol în reducerea postsarcinii în tratamentul cronic postinfarct. Masa ventriculului stâng nu a fost un parametru urmărit în marile trialuri postinfarct.

Pe baza datelor prezentate se poate concluziona că, la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST care au primit tratament fibrinolitic, valsartanul, în posologia menționată, este un medicament eficient în prevenirea remodelării ventriculare patologice postinfarct.

#### **Evaluarea impactului administrării de valsartan asupra**

##### **funcției sistolice și diastolice a ventriculului stâng**

Funcția sistolică a ventriculului stâng la pacienții din studiul personal a fost urmărită ecocardiografic. Evaluarea s-a făcut între zilele 7-10, la 6 săptămâni și la 6 luni postinfarct. Am făcut

evaluarea funcției sistolice regionale și a funcției sistolice segmentare.

Evaluarea funcției sistolice regionale a fost făcută prin analiza și cuantificarea contractilității a 17 segmente miocardice, urmată de calcularea unui indice global de cinetică parietală. În condiții de normokinezie, valoarea indicelui de cinetică parietală (ICP) este 1 (unu). Cu cât anomaliile localizate de contracție sunt mai severe și/sau interesează mai multe segmente, valoarea ICP va crește. Valorile în dinamică ale ICP la cei 34 de pacienți urmăriți și la cei 252 de pacienți din substudiul ecocardiografic OPTIMAAL sunt prezentate în tabelul IV.

|                      | Studiul personal |           |           | OPTIMAAL-ecografic  |                        |                     |                        |
|----------------------|------------------|-----------|-----------|---------------------|------------------------|---------------------|------------------------|
|                      | PostIM           | La 6 săpt | La 6 luni | PostIM<br>valsartan | La 3 luni<br>valsartan | PostIM<br>captopril | La 3 luni<br>captopril |
| Valoarea medie a ICP | 1,57             | 1,50      | 1,43      | 1,58                | 1,52                   | 1,60                | 1,48                   |
| Deviația standard    | ± 0,29           | ± 0,36    | ± 0,34    | ± 0,23              | ± 0,26                 | ± 0,24              | ± 0,22                 |
| Valoarea maximă      | 2,59             | 2,59      | 2,29      | N/A                 | N/A                    | N/A                 | N/A                    |
| Valoarea minimă      | 1,09             | 1,06      | 1,00      | N/A                 | N/A                    | N/A                 | N/A                    |

*Tabelul IV. Valorile în dinamică ale indicelui de cinetică parietală (ICP) la pacienții din studiul personal și din substudiul ecocardiografic OPTIMAAL*

Se remarcă o tendință constantă de scădere a acestui indice, semnificația acestei scăderi fiind aceea de îmbunătățire în timp a contractilității segmentare. Această tendință a fost confirmată și de analiza statistică cu aplicarea testului Wilcoxon pe perechi. Mediana diferențelor între perechile de observații este statistic semnificativă și diferită de zero pentru intervalele 0 – 6 săptămâni ( $Z = -1,95$ ;  $p = 0,05$ ), 6 săptămâni – 6 luni ( $Z = -2,14$ ;  $p = 0,03$ ), și pentru intervalul 0 – 6 luni ( $Z = -3,05$ ;  $p = 0,002$ ). Pentru pacienții din substudiul ecocardiografic menționat, scăderea este semnificativă atât pentru losartan ( $p = 0,009$ ) cât și pentru captopril ( $p < 0,001$ ), dar scăderea este mai mare pentru acesta din urmă (captopril  $-0,12 \pm 0,17$  vs. valsartan  $-0,05 \pm 0,19$ ;  $p = 0,007$ ).

Funcția sistolică globală a fost apreciată tot ecocardiografic, prin calcularea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) prin metoda arie-lungime monoplan. Frația de ejeție a fost determinată în aceleași momente ca și ICP: la 7-10 zile, la 6 săptămâni și la 6 luni postinfarct. Valoarea considerată normală a fost de 55%.

Valorile în dinamică ale FEVS pentru pacienții din studiul personal sunt de  $41,03 \pm 7,11$  imediat postinfarct,  $43,32 \pm 9,13$  la 6 săptămâni și  $45,17 \pm 10,06$  la 6 luni postinfarct. Se remarcă o ușoară tendință de creștere în timp a FEVS. Această tendință a fost confirmată și de analiza statistică cu aplicarea testului Wilcoxon pe perechi. Mediana diferențelor între perechile de observații este statistic semnificativă și diferită de zero pentru intervalele 0 – 6 săptămâni ( $Z = 2,44$ ;  $p = 0,01$ ), 6 săptămâni – 6

luni ( $Z = 2,44$ ;  $p = 0,01$ ) și, mai ales, pentru intervalul 0 – 6 luni ( $Z = 2,96$ ;  $p = 0,003$ ). În substudiul ecocardiografic al trialului VALIANT, pentru toți cei 428 de pacienți, la 20 de luni, s-a înregistrat o creștere medie a FEVS cu  $2,0 \pm 7,22\%$  ( $p < 0,0001$ ). Nu au existat diferențe statistic semnificative în amplitudinea modificărilor FEVS pentru fiecare subgrup terapeutic în parte.

Prin metoda regresiei lineare am verificat măsura în care îmbunătățirea contractilității regionale, exprimată prin indicele global de cinetică parietală (ICP), se reflectă în creșterea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS). Analiza statistică arată că între cele două variabile există o relație lineară indirectă iar corelația între ele este puternică și semnificativă statistic, atât imediat postinfarct ( $R = 0,243$ ; coeficient-F = 55,69;  $p < 0,001$ ), cât și la 6 săptămâni ( $R = 0,540$ ; coeficient-F = 37,58;  $p < 0,001$ ) și 6 luni postinfarct ( $R = 0,760$ ; coeficient-F = 101,74;  $p < 0,001$ ).

Pentru evaluarea efectului tratamentului cu sartan asupra funcției diastolice, am folosit numai doi parametri, pentru a putea face comparație cu substudiul ecocardiografic OPTIMAAL menționat anterior. Cei doi parametri luați în calcul au fost timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV) și raportul între velocitățile undelor de umplere ventriculară: E și A. Valorile obținute în studiul personal sunt prezentate alături de cele obținute pentru pacienții din trialul OPTIMAAL, în tabelul V.

|           | Studiul personal |                |      | OPTIMAAL-ecocardiografic |                |      |                |                |      |
|-----------|------------------|----------------|------|--------------------------|----------------|------|----------------|----------------|------|
|           |                  |                |      | Losartan                 |                |      | Captopril      |                |      |
|           | PostIM           | 6 luni         | p    | PostIM                   | 3 luni         | p    | Post IM        | 3 luni         | p    |
| TRIV (ms) | 90 ± 14          | 91 ± 16        | 0,88 | 79 ± 23                  | 80 ± 23        | 0,51 | 79 ± 23        | 83 ± 22        | 0,08 |
| E/A       | 1,47<br>± 0,70   | 1,35<br>± 0,63 | 0,22 | 1,28 ±<br>0,69           | 1,24<br>± 0,68 | 0,56 | 1,22<br>± 0,64 | 1,08<br>± 0,69 | 0,06 |

*Tabelul V. Valorile în dinamică ale parametrilor funcției diastolice la pacienții din studiul personal și din substudiul ecocardiografic OPTIMAAL*

Atât în studiul personal cât și în trialul OPTIMAAL, indiferent de tratamentul primit, parametri umplerii ventriculare înregistrează o creștere ușoară, dar fără a depăși valorile considerate normale (este vorba strict despre valorile medii). În niciunul din aceste studii, modificările înregistrate nu au semnificație statistică, nici măcar marginală.

#### **Evaluarea impactului administrării de valsartan asupra capacității funcționale a pacienților**

După cum am arătat anterior, la pacienții din studiul personal, în intervalul de timp reprezentat de perioada de urmărire, s-a înregistrat o îmbunătățire a contractilității regionale și a funcției sistolice globale a ventriculului stâng. Măsura în care această ameliorare a funcției cardiace se reflectă în

capacitatea fizică a pacienților a constituit o altă componentă a procesului de urmărire a pacienților.

Evaluarea capacității funcționale a pacienților s-a făcut prin aplicarea unui test de efort standardizat. Am folosit testarea la covor rulant, după protocolul Bruce standard, sub tratament, în varianta limitată de efort. Primul obiectiv al acestui test a fost căutarea activă a ischemiei reziduale, dar prezența acesteia nu influențează decizia de a administra tratament cu sartani și nici nu este influențată de acest tratament. Pentru evaluarea capacității funcționale a pacienților am luat în considerație doi parametri cu specificitate ridicată pentru vârsta și reactivitatea individuală a fiecărui pacient: frecvența cardiacă maximă atinsă, exprimată în procente din valoarea țintă ( $220 - \text{vârsta}$ ) și dublul produs ( $DP = \text{frecvența cardiacă maximă atinsă} \times \text{tensiunea arterială sistolică maximă}$ ). Acești parametri au putut fi înregistrați pentru toți pacienții din lotul studiat și reprezintă o evaluare fiabilă și reproductibilă a capacității funcționale a fiecărui pacient, independent de motivul opririi testului sau de prezența ischemiei reziduale.

Evaluarea prin test de efort a fiecărui pacient a fost făcută în zilele 7-10, la 6 săptămâni și la 6 luni postinfarct. Intervalele de timp la care a fost efectuat testul de efort la covor rulant în varianta limitată de simptome, sunt conforme indicațiilor de clasă I ale ACC/AHA. Prevalența ischemiei reziduale, a prezenței durerii stenocardice și a elementelor de gravitate este prezentată în tabelul VI.

|                       | <b>Postinfarct</b> | <b>La 6 săptămâni</b> | <b>La 6 luni</b> |
|-----------------------|--------------------|-----------------------|------------------|
| Ischemie reziduală    | 16 (47,0%)         | 16 (47,0%)            | 12 (35,3%)       |
| Durere                | 6 (17,6%)          | 6 (17,6%)             | 5 (14,7%)        |
| Elemente de gravitate | 3 (9,0%)           | 1 (3,0%)              | 1 (3,0%)         |

*Tabelul VI. prevalența ischemiei reziduale la pacienții din lotul studiat*

După cum se observă, spre sfârșitul perioadei de urmărire, în condițiile în care nu am înregistrat decese, ieșiri din studiu sau reinfarctizări, numărul pacienților cu ischemie reziduală și al celor care prezintă durere anginoasă în timpul testului scade cu circa 10% până la sfârșitul perioadei de urmărire. Această modificare se datorează probabil repermeabilizării tardive a arterei coronare responsabile de infarct. Numărul pacienților care au prezentat un test de efort pozitiv cu elemente de gravitate este prea mic pentru a putea face aprecieri asupra evoluției în dinamică.

Ischemia reziduală postinfarct a fost diagnosticată activ prin test de efort la covor rulant la 47% din pacienții din lotul personal, cifră mult mai mare decât datele din literatură, 18,7% (Mickley H et al, Br Heart J, 1995) sau 36% (Chandra NC et al, Am J Med, 1993). Cu toate acestea, semnificația prognostică a fost mai „benignă” față de prognozele altor autori. Deși unii autori (Akinpelu D et al, 2006) susțin o dublare a mortalității la 6 luni în prezența subdenivelărilor de segment ST induse de testul

de efort la pacienții aflați după un infarct miocardic trombolizat sau o creștere semnificativă ( $p < 0,003$ ) a indicelui combinat de evenimente cardiovasculare (deces, reinfarctizare, indicație urgentă de revascularizare, spitalizare pentru un eveniment ischemic) la 1 an (Stone PH et al, the ACIP study, Am J Cardiol, 1997), datele noastre coincid, mai degrabă, cu cele ale lui Mickley și colab., care la o durată de urmărire de 5 ani (!) nu a găsit nicio corelație între subdenivelarea de segment ST și incidența evenimentelor cardiovasculare; dimpotrivă, în acest studiu, grupul la risc pentru evenimente cardiovasculare fatale sau non-fatale este reprezentat de pacienții la care testul de efort nu induce modificări ale segmentului ST. În studiul personal, am înregistrat un singur caz de reinfarctizare la 2 luni după terminarea perioadei de urmărire, la un pacient cu toate cele 3 teste de efort negative, dar care prezenta ca factor de risc pentru acest eveniment fibrilația atrială permanentă. Primul deces în lotul studiat a survenit după 2 ani, la un pacient cu toate cele trei teste de efort, de asemenea, negative, dar prezentând o disfuncție sistolică severă de ventricul stâng.

Valorile în dinamică ale frecvenței cardiace maxime atinse exprimată în procente față de frecvența maximă admisă pentru vârstă au fost de:  $73,50 \pm 9,30\%$  imediat postinfarct,  $83,44 \pm 9,08\%$  la 6 săptămâni și  $89,26 \pm 9,62\%$  la 6 luni postinfarct. Se remarcă clar o tendință de creștere a frecvenței cardiace maxime atinse. Această tendință a fost confirmată și de analiza statistică cu aplicarea testului Wilcoxon pe perechi. Mediana diferențelor între perechile de observații este diferită de zero și înalt semnificativă statistic pentru intervalele 0 – 6 săptămâni ( $Z = 4,19$ ;  $p < 0,0001$ ), 6 săptămâni – 6 luni ( $Z = 3,64$ ;  $p = 0,0003$ ) și, mai ales, pentru intervalul 0 – 6 luni ( $Z = 4,62$ ;  $p = 0,0001$ ). Frecvența cardiacă maximă atinsă nu este influențată de prezența sau de absența ischemiei reziduale.

#### **Evaluarea tolerabilității și siguranței administrării valsartanului**

Monitorizarea posibilelor reacții adverse ale administrării de valsartan a fost făcută prin anamneză, examen clinic și determinări de laborator. Interpretarea diferitelor modificări a fost făcută cu precauție, întrucât sartanul nu era singura medicație administrată, iar diferitele efecte secundare puteau fi datorate celorlalte medicamente administrate sau asocierii lor.

Reacțiile adverse întâlnite la pacienții din studiul personal, alături de cele întâlnite la pacienții din studiile OPTIMAAL și VALIANT sunt prezentate în tabelul VII.

După cum se poate observa, reacțiile adverse de tip alergic – angioedemul și rashul cutanat – lipsesc la pacienții luați în studiu. Dacă se compară cele două studii de referință, frecvența angioedemului este similară, dar cea a rashului cutanat este mai redusă cu peste 50% la pacienții care au primit valsartan sau valsartan asociat cu captopril. De asemenea, tusea este mult mai rară la pacienții care primesc valsartan. În studiul personal un singur pacient a prezentat tuse seacă, persistentă, care nu a reprezentat un simptom suficient de important pentru întreruperea tratamentului în timpul perioadei de urmărire.

Un singur pacient din studiul personal a prezentat disgeuzie, menționată la primul control

efectuat la 6 săptămâni postinfarct. Simptomul a persistat fără agravări sau ameliorări, atât în cele 6 luni de observație, cât și ulterior, deși valsartanul a fost întrerupt. Procentul de 3% nu a fost interpretat ca o frecvență de trei ori mai mare decât în studiile de referință a acestui simptom, ci ca o eroare datorată numărului mic de pacienți.

| Reacție adversă | Studiul personal | OPTIMAAL   |            | VALIANT    |            |            |
|-----------------|------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                 |                  | Losartan   | Captopril  | Valsartan  | Captopril  | Ambele     |
| Angioedem       | 0 (0%)           | 10 (0,4%)  | 22 (0,8%)  | 21 (0,4%)  | 35 (0,8%)  | 34 (0,7%)  |
| Rash cutanat    | 0 (0%)           | 86 (3,1%)  | 126 (4,6%) | 49 (1,0%)  | 100 (1,9%) | 87 (1,8%)  |
| Tuse            | 1 (3,0%)         | 256 (9,3%) | 512(18,7%) | 115 (2,3%) | 367 (7,5%) | 326 (6,7%) |
| Hipotensiune    | 2 (6,0%)         | 365(13,3%) | 445(16,3%) | 809(16,5%) | 623(12,7%) | 974(20,1%) |
| Amețeli         | 5 (14,7%)        | 12 (0,4%)  | 17 (0,6%)  | N/A        | N/A        | N/A        |
| Tulb. gust      | 1 (3,0%)         | 16 (0,6%)  | 73 (2,7%)  | 22 (0,5%)  | 52 (1,0%)  | 54 (1,1%)  |

*Tabelul VII. Principalele reacții adverse la pacienții din studiul personal și la cei din studiile OPTIMAAL și VALIANT*

Analiza datelor prezentate ne arată că frecvența și severitatea reacțiilor adverse clinice nu au depășit procentele întâlnite în două mari studii de referință asupra unor pacienți postinfarct, atât prin comparație cu cei care au primit sartani, cât și cu cei care au primit captopril.

A doua etapă a analizei efectelor adverse a fost urmărirea unor parametri somatici: indicele de masă corporală, greutatea masei grase și perimetrul taliei. Toți acești parametri reprezintă factori de risc pentru ateroscleroză și pentru boala cardiacă ischemică. Acest aspect a fost pus recent în discuție, cel puțin pentru pacienții care au în antecedentele recente un infarct miocardic. În dinamică, toți cei 3 parametri au înregistrat o tendință la creștere, dar aplicarea testului Wilcoxon pe perechi nu a demonstrat o semnificație statistică pentru această creștere.

A treia etapă a testării tolerabilității și siguranței administrării de valsartan a fost aceea a urmării unor parametri de laborator: hematologici, metabolici și ai echilibrului electrolitic. O atenție deosebită a fost acordată funcției renale, unde pe lângă creatinină am urmărit și doi parametri derivați: clearanceul la creatinină calculat prin formula Cockcroft-Gault și rata filtrării glomerulare estimată prin formula folosită în studiul MDRD. Cu excepția parametrilor derivați ai funcției renale, am putut compara valorile înregistrate la pacienții din studiul personal cu cele înregistrate la pacienții înrolați în studiul OPTIMAAL, atât la cei care au primit losartan cât și la cei care au primit captopril. Valorile medii sunt prezentate în tabelul VIII. Nu am avut disponibile date de laborator pentru pacienții din studiul VALIANT.

|                                              | <b>Studiul personal</b> |           |         | <b>Studiul OPTIMAAL</b> |        |           |        |
|----------------------------------------------|-------------------------|-----------|---------|-------------------------|--------|-----------|--------|
|                                              | Post IM                 | La 6 săpt | La 6 l. | Losartan                |        | Captopril |        |
|                                              |                         |           |         | Inițial                 | Final  | Inițial   | Final  |
| Hemoglobina (g/dL)                           | 13,97                   | 13,15     | 13,12   | 13,45                   | 13,87  | 13,44     | 13,93  |
| Hematocrit (%)                               | 40,97                   | 38,71     | 39,02   | N/A                     | N/A    | N/A       | N/A    |
| Leucocite (mm <sup>-3</sup> )                | 10356                   | 7935      | 7382    | 9140                    | 7540   | 9110      | 7510   |
| Plachete (10 <sup>3</sup> mm <sup>-3</sup> ) | 198                     | 200       | 191     | 215                     | 252    | 217       | 251    |
| Colesterol (mg/dL)                           | 228,94                  | 181,88    | 176,38  | 211,13                  | 195,66 | 212,68    | 197,6  |
| Trigliceride (mg/dL)                         | 224,38                  | 183,26    | 176,38  | 167,40                  | 176,26 | 169,17    | 177,15 |
| Creatinină (mg/dL)                           | 1,16                    | 1,33      | 1,27    | 1,12                    | 1,21   | 1,12      | 1,20   |
| K <sup>+</sup> (mmol/L)                      | 4,39                    | 4,44      | 4,50    | 4,16                    | 4,36   | 4,16      | 4,38   |
| Na <sup>+</sup> (mmol/L)                     | 141,3                   | 139,5     | 139,7   | 139,5                   | 139,2  | 139,5     | 139,1  |
| Raport Na <sup>+</sup> /Cl <sup>-</sup>      | 1,34                    | 1,32      | 1,32    | N/A                     | N/A    | N/A       | N/A    |

*Tabelul VIII. Dinamica valorilor medii ale parametrilor biologici*

Analiza parametrilor hematologici arată valori similare cu cele ale pacienților din studiul OPTIMAAL. Valorile inițiale mai mari ale hemoglobinei se datorează hemoconcentrației, aspect confirmat și de valorile hematocritului. Leucocitoza în momentul internării este mai importantă decât cea înregistrată în trialul de referință, dar aceste valori nu influențează evoluția ulterioară a pacienților. În intervalul 6 săptămâni – 6 luni, modificările în dinamică ale parametrilor hematologici sunt ne semnificative, iar toate valorile sunt în limite normale.

Deși în studiul personal procentul pacienților dislipidemici în momentul prezentării este de 76,5% față de 41,8% în studiul OPTIMAAL, atât colesterolul total cât și trigliceridele înregistrează o scădere semnificativă pe durata de urmărire. În mod evident acest lucru nu se datorează tratamentului cu valsartan, dar aspectul evidențiază lipsa eventualelor efecte negative asupra metabolismului lipidic. Amplitudinea mai mare a scăderii colesterolului și trigliceridelor se datorează cel mai probabil faptului că 94% din pacienți au primit tratament cu statine față de numai 30,4% în studiul OPTIMAAL. Această scădere a fost obținută în condițiile în care doza de statină nu a fost modulată pentru atingerea unor valori „țintă” ale lipidelor serice.

La pacienții din studiul personal s-a înregistrat o creștere a valorilor creatininei, cu semnificație statistică discutabilă, o creștere asemănătoare înregistrându-se și la pacienții din studiul OPTIMAAL, indiferent de tratamentul primit. Valorile la 6 luni în studiul personal sunt mai mari decât cele ale pacienților din trialul de referință, dar și valorile de intrare în studiu sunt mai mari. În ceea ce privește ionograma serică, valorile natremiei au fost în limite normale, comparabile cu cele din studiul

OPTIMAAL. Raportul sodiu/clor, folosit de noi în monitorizarea pacienților din studiu, a avut în permanență, pentru toți pacienții, o valoare normală, adică peste 1,2.

O discuție particulară merită dinamica valorilor kaliemiei. La sfârșitul perioadei de urmărire, s-a înregistrat o creștere importantă, dar care nu a impus oprirea tratamentului pentru niciunul din pacienți. Aplicarea testului Wilcoxon pe perechi pentru valorile kaliemiei la momentul internării și la 6 luni postinfarct a dat un rezultat negativ: mediana diferențelor pentru perechile de observații nu este statistic semnificativă ( $Z = 1,098$ ;  $p = 0,272$ ).

În continuare vom analiza influența tratamentului cu sartani asupra funcției renale a pacienților din studiul personal. Valorile creatininei nu țin seama de parametrii somatici ai pacientului, nici de vârsta acestuia, și tind să supraestimeze calitatea funcției renale, în special la pacienții vârstnici. De aceea, pe lângă valorile creatininei, am mai folosit pentru monitorizarea pacienților clearanceul la creatinină estimat și rata filtrării glomerulare. Dinamica acestor parametri ai funcției renale este prezentată în tabelul IX.

|                                            | <b>Postinfarct</b> | <b>La 6 săptămâni</b> | <b>La 6 luni</b> |
|--------------------------------------------|--------------------|-----------------------|------------------|
| <b>Creatinina serică (mg/dL)</b>           |                    |                       |                  |
| Valoarea medie                             | 1,16               | 1,24                  | 1,27             |
| Valoare maximă                             | 1,9                | 2,3                   | 2,5              |
| <b>Clearanceul creatininei (ml/min)</b>    |                    |                       |                  |
| Valoarea medie                             | 82,15              | 78,77                 | 78,23            |
| Deviația standard                          | $\pm 29,44$        | $\pm 29,12$           | $\pm 30,09$      |
| <b>Rata filtrării glomerulare (ml/min)</b> |                    |                       |                  |
| Valoarea medie                             | 70,77              | 66,24                 | 65,28            |
| Deviația standard                          | $\pm 19,04$        | $\pm 17,25$           | $\pm 17,62$      |

*Tabelul IX. Dinamica parametrilor funcției renale la pacienții din lotul personal*

Nivelul de semnificație al creșterii creatininemiei a fost evaluat prin aplicarea testului Wilcoxon pe perechi. Mediana diferențelor între perechile de observații nu are semnificație statistică pentru intervalele 0 – 6 săptămâni ( $Z = 1,83$ ;  $p = 0,066$ ) și 6 săptămâni – 6 luni ( $Z = 1,489$ ;  $p = 0,136$ ). Semnificația creșterii creatininemiei în intervalul 0 – 6 luni este dubitabilă ( $Z = 2,292$ ;  $p = 0,0219$ ) în condițiile în care diferența medianelor pentru perechile de observații este 0 (zero). Creșterea creatininemiei pe durata studiului nu a fost semnificativă statistic nici la pacienții din trialul OPTIMAAL, indiferent de tratamentul primit.

Clearanceul estimat al creatininei, parametru care ia în considerație vârsta, greutatea și sexul pacientului, are o tendință la scădere pe durata intervalului de urmărire. Aplicarea testului Wilcoxon pe perechi a arătat că scăderea clearanceului creatininei nu este semnificativă statistic pentru intervalele 0 – 6 săptămâni ( $Z = -1,547$ ;  $p = 0,121$ ), 6 săptămâni – 6 luni ( $Z = -0,777$ ;  $p = 0,436$ ) și pentru intervalul 0 – 6 luni ( $Z = -1,296$ ;  $p = 0,196$ ). Acest parametru nu a fost determinat în studii mari efectuate pe pacienți postinfarct.

Rata filtrării glomerulare are, de asemenea, o tendință la scădere, tendință reprezentată grafic în figura 10.20. Semnificația statistică a acestei scăderi a fost evaluată prin testul Wilcoxon pe perechi. Mediana diferențelor între perechile de observații este diferită de zero și semnificativă statistic numai pentru intervalul 0 – 6 săptămâni ( $Z = -2,066$ ;  **$p = 0,038$** ). Pentru intervalele de timp 6 săptămâni – 6 luni ( $Z = -0,865$ ;  $p = 0,387$ ) și 0 – 6 luni ( $Z = -1,859$ ;  $p = 0,063$ ), scăderea ratei filtrării glomerulare nu este semnificativă statistic.

## **Capitolul 11 | Concluzii**

Obiectivul terapeutic principal în infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST este realizarea și menținerea patenței coronare responsabile de infarct (prin tromboliză sau prin dezobstruare mecanică), la care se asociază medicație antiagregantă plachetară și anticoagulantă.

Celelalte medicamente – blocantele betaadrenergice, inhibitorii de hidroximetil-glutaril-coenzimă A reductază și blocantele sistemului renină-angiotensină – au un rol adjuvant, acționând în principal asupra procesului de remodelare cardiacă. Medicația blocantă a sistemului renină-angiotensină este reprezentată de inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și de antagoniștii receptorilor AT<sub>1</sub> ai angiotensinei II sau sartanii. Sartanii ar putea fi mai eficienți decât inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei deoarece realizează o blocare mai specifică a sistemului renină-angiotensină la nivelul efectorului terminal și a fost demonstrat că numai 13% din producția de angiotensină II la nivel cardiac este blocată de aceștia din urmă. Superioritatea IECA ar putea fi determinată de creșterea nivelului bradikininei, care nu mai este degradată de enzima de conversie a angiotensinei; acest peptid are un puternic efect vasodilatator și de corectare a disfuncției endoteliale.

Studiul personal s-a adresat singurei condiții clinice din spectrul sindroamelor coronariene acute în care sartanii nu fuseseră investigați prin trialuri, și anume infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST. Momentul începerii studiului – decembrie 2000 – a fost anterior publicării rezultatelor celor două mari trialuri pentru sartani în faza acută a infarctului de miocard: decembrie 2002 pentru OPTIMAAL (*Optimal Therapy in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan study*) și noiembrie 2003 pentru VALIANT (*Valsartan In Acute Myocardial Infarction study*).

Am efectuat un studiu clinic deschis, prospectiv, fără lot martor, extins pe o durată de 6 luni, asupra unui lot de 34 de pacienți consecutivi, diagnosticați cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST. Au fost incluși pacienți prezentați în primele 6 ore de la debutul simptomelor, care au primit tratament fibrinolitic. Pacienții aparțineau grupului de risc cardiovascular mic – mediu, risc exprimat printr-o clasă GISSI de  $4,7 \pm 1,2$ .

Celor 34 de pacienți li s-a administrat tratament trombolitic standard cu 1,5 milioane UI de streptokinază, deci nu cel mai eficace, ci cel mai ieftin fibrinolitic. Întrucât spitalul nu dispune de facilități de investigație invazivă, eficacitatea trombolizei a fost apreciată clinic, electrocardiografic și enzimatic. Sindromul de reperfuzie precoce a fost obiectivat la 11 pacienți din lotul studiat. Condițiile de explorare și tratament se suprapun peste cele existente în majoritatea spitalelor din România, rezultatele studiului având, credem, importanță *hic et nunc*. Oricum, este singurul studiu pe care îl cunoaștem de administrare a sartanilor în infarctele aparținând grupelor de risc cardiovascular mic și mediu.

La acești pacienți, am utilizat schema terapeutică standardizată a infarctului miocardic acut din ghidurile de practică existente în momentul începerii lucrării, care recomanda acid acetilsalicilic, blocant betaadrenergic, statină și inhibitor al enzimei de conversie. Singura diferență a fost înlocuirea IECA cu un antagonist de receptor  $AT_1$  al angiotensinei II – valsartanul (Diovan<sup>R</sup>) – introdus în tratament în primele 48 de ore de la prezentare, în doză de 80 mg/zi, per os.

Față de cele două trialuri menționate – OPTIMAAL și VALIANT – în care toți pacienții înrolați prezentau disfuncție ventriculară stângă, în studiul personal, prevalența disfuncției ventriculare stângi a fost de 26,5%. Pentru comparație, exemplificăm cu prevalența disfuncției sistolice a ventriculului stâng în diferite loturi de pacienți consecutivi cu infarct acut de miocard: 18,7% în studiul GISSI-3 (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico*), 17% în studiul USIK (*Unites de Soins Intensifs Kardiologiques*), 31,5% într-un studiu multicentric nord-american (Bigger JT și colab, 1994) și 31,1% media multianuală la pacienții din Clinica de Cardiologie a spitalului „Bagdasar – Arseni”.

Am aplicat pacienților din studiul personal un protocol de urmărire complex, care a presupus evaluarea clinică, de laborator, funcțională și ecocardiografică. Durata de urmărire a fost de 6 luni, aceasta fiind perioada în care morbiditatea și mortalitatea după un infarct acut de miocard sunt determinate predominant de procesele de remodelare cardiacă. Aspectele urmărite au fost: modularea proceselor de remodelare cardiacă, influența asupra funcției sistolice și diastolice a ventriculului stâng, influența asupra capacității funcționale a pacienților și, nu în ultimul rând, tolerabilitatea și siguranța administrării valsartanului. Concluziile lucrării sunt prezentate în cele ce urmează.

1. În studiul personal am înregistrat la sfârșitul intervalului de urmărire o creștere ușoară a diametrului telediastolic al ventriculului stâng, nesemnificativă statistic. Masa ventriculului stâng, atât valoarea obținută prin aplicarea formulei Devereux-Reichek, cât și valorile corectate la parametrii

somatici, înregistrează o scădere la 6 săptămâni postinfarct, urmată de o creștere peste nivelul valorilor inițiale, magnitudinea acestor modificări nefiind semnificativă statistic. Această evoluție parțial neparalelă a dimensiunilor și masei ventriculului stâng postinfarct a fost confirmată și prin tehnici imagistice mai performante de tipul tomografiei computerizate multi-slice și este întâlnită și la pacienții care au primit inhibitori ai enzimei de conversie.

2. Analiza modificărilor dimensionale și ale masei ventriculului stâng au fost completate cu determinarea indicelui de hipertrofie, un parametru simplu care evidențiază de o manieră cuantificabilă modificările geometriei ventriculare. Acest indice a înregistrat la pacienții din studiul personal o scădere, care deși nu este semnificativă din punct de vedere statistic, arată lipsa tendințelor de evoluție spre hipertrofie excentrică, deci a unui proces de remodelare patologică.

3. Funcția sistolică regională s-a ameliorat, fiind apreciată ecocardiografic prin calcularea indicelui global de cinetică parietală. În studiul personal, acest indice a înregistrat o scădere semnificativă statistic ( $-0,14 \pm 0,32$ ;  $p = 0,05$ ). Magnitudinea acestei scăderi este superioară datelor prezentate în literatură atât pentru sartani cât și pentru inhibitorii enzimei de conversie.

4. Funcția sistolică globală a fost apreciată tot ecocardiografic, prin calcularea fracției de ejeție a ventriculului stâng prin metoda arie-lungime monoplan. La sfârșitul perioadei de urmărire am înregistrat o creștere semnificativă a fracției de ejeție ( $+4,17 \pm 8,6\%$ ;  $p = 0,003$ ), creștere depășind valorile din literatură pentru pacienți postinfarct. Acest aspect se datorează apartenenței pacienților la un grup cu risc cardiovascular scăzut și, probabil, unui procent mai mare de pacienți care au primit medicație betablokantă.

5. Trebuie menționat că, în studiul personal, nici funcția sistolică globală, nici cea regională nu au fost influențate într-un mod semnificativ statistic de parametrii care sunt recunoscuți pentru semnificația prognostică la pacienți postinfarct: timpul de prezentare, frecvența cardiacă la prezentare, nivelul enzimelor de citonecroză miocardică.

6. Funcția diastolică a ventriculului stâng nu a fost influențată de administrarea de sartan, acest aspect fiind evidențiat și pentru IECA în marile studii internaționale.

7. În ceea ce privește capacitatea funcțională a pacienților din studiul personal, menționăm, la sfârșitul perioadei de urmărire, o creștere importantă a intensității efortului depus de aceștia, în varianta limitată de simptome. O creștere semnificativă statistic a fost înregistrată atât pentru frecvența cardiacă maximă atinsă, exprimată în procente din frecvența cardiacă maximă recomandată pentru vârstă ( $+15,75 \pm 9,35\%$ ;  $p = 0,0001$ ), cât și pentru dublul produs ( $72,67 \pm 40,14$ ;  $p < 0,0001$ ). Această îmbunătățire a fost independentă de prezența sau absența ischemiei reziduale. Rezultatele sunt concordante cu datele din literatură, care menționează o ameliorare în timp a parametrilor de intensitate a efortului pentru pacienții cu infarct miocardic acut trombolizat la care nu s-a aplicat o strategie de revascularizare intervențională sau chirurgicală.

8. Niciunul din pacienții investigați nu a întrerupt studiul în cele 6 luni de urmărire. Profilul reacțiilor adverse nu a fost diferit de cel pus în evidență de marile studii internaționale. Nu am înregistrat niciun caz de rash cutanat, urticarie, sau de angioedem. Tusea, în legătură documentată cu administrarea de valsartan, a fost obiectivată la un singur pacient.

9. Analiza dinamicii ponderale a evidențiat o tendință de creștere a indicelui de masă corporală. Această evoluție, mai precis absența scăderii ponderale, se corelează foarte bine cu evoluția în general favorabilă a pacienților din studiu.

10. Pe durata de urmărire, pacienții nu au prezentat reacții adverse biochimice. S-a înregistrat o creștere nesemnificativă statistic a creatininei serice, concomitent cu scăderea clearanceului la creatinină estimat și a ratei filtrării glomerulare. Aceste modificări se întâlnesc frecvent și în cazul tratamentelor îndelungate cu inhibitori ai enzimei de conversie. Cu toate acestea, trebuie acordată o atenție deosebită pacienților cu valori crescute ale creatininei în momentul inițierii tratamentului și vârstnicilor. La aceștia se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale prin estimarea unor parametri mai sensibili, cum ar fi cei doi anterior menționați. În rândul pacienților din studiu, nu s-a înregistrat nici un caz nou de diabet zaharat.

11. Nu am înregistrat niciun deces pe durata de urmărire. Prima reinfarctizare a survenit la 8 luni postinfarct, la un pacient care prezenta ca factor suplimentar de risc pentru această variantă evolutivă, fibrilația atrială permanentă. După cele 6 luni de observație, intervenția de revascularizare miocardică a fost necesară pentru doi pacienți, din aceștia numai unul având documentată ischemie reziduală inductibilă prin test de efort în cursul perioadei de urmărire.

Nu putem afirma că efectul sartanului asupra remodelării cardiace și asupra funcției sistolice a ventriculului stâng este mai bun sau mai puțin bun decât al IECA, studiul academic neavând, desigur, suficientă putere statistică. Pentru aceasta ar fi necesar un studiu randomizat pe perechi. Cele două mari studii, OPTIMAAL și VALIANT, au confirmat ulterior că sartanii nu sunt inferiori din acest punct de vedere IECA.

Am constatat o foarte mică incidență a reacțiilor adverse. Marele avantaj al sartanilor din punct de vedere al reacțiilor adverse este acela că nu provoacă tuse iar reacțiile alergice sunt foarte rare. Prin aceasta, categoria de bolnavi la care este de preferat administrarea sartanilor se extinde de la pacienții la care IECA provoacă tuse, la pacienții tușitori cronici (bronhopneumopatie cronică obstructivă sau insuficiență ventriculară stângă cronică) la care diagnosticul diferențial este greu de făcut, precum și la marele grup al atopicilor cunoscuți sau nu. Se lărgeste astfel spectrul terapeutic al utilizărilor sartanilor în practica de zi cu zi. Nu s-au înregistrat modificări semnificative hematologice, metabolice sau ale funcției renale. Astfel, se poate spune că medicamentul este mai bine tolerat decât IECA. Un argument în plus pentru tolerabilitatea bună a sartanului poate fi considerată și aderența în proporție de 100% a pacienților la planul terapeutic.

Mortalitatea zero nu înseamnă, poate, nimic dacă ținem seama de dimensiunile studiului și de faptul că este vorba despre pacienți aparținând grupei cu risc scăzut-mediu postinfarct, dar este totuși remarcabilă.

Pe baza datelor prezentate putem susține că la pacienții diagnosticați cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST, care au primit tratament trombolitic, care aparțin grupului de risc scăzut sau mediu și care primesc medicația standardizată pentru tratamentul acestei afecțiuni, administrarea unui sartan ca alternativă la inhibitorul enzimei de conversie reprezintă o alegere benefică și sigură. Această lucrare lărgeste indicația de principiu a sartanilor la toate tipurile de sindroame coronariene acute. În acest moment, date clare și suficiente care să susțină posibilitatea administrării postinfarct există numai pentru valsartan.

La pacienții după un infarct de miocard care aparțin grupului cu risc înalt, pentru obținerea unui efect superpozabil cu cel al inhibitorului enzimei de conversie, administrarea sartanului trebuie făcută în dozele maxime admise și, chiar în aceste condiții, rămâne o alternativă discutabilă .

Deși cele două mari studii care au vizat administrarea postinfarct a unui sartan în loc de inhibitor al enzimei de conversie – OPTIMAAL și VALIANT, analizele post hoc și substudiile lor par să fi epuizat această problemă, rămân în discuție câteva aspecte insuficient aprofundate. Criterii mai omogene pentru includerea pacienților în studii, introducerea mai precoce a sartanului în schema terapeutică, administrarea concomitentă a medicației standardizate pentru infarctul acut de miocard și, nu în ultimul rând, testarea altor sartani reprezintă oportunități pentru cercetări viitoare.