

CZU: 616.12-008.46-008.9:615.22

EFICIENȚA TRATAMENTULUI DE DURATĂ
CU RAMIPRIL ȘI EPROSARTAN ÎN DISFUNȚIA
DIASTOLICĂ, INSUFICIENȚA CARDIACĂ CU
FRAȚIE DE EJEȚIE PĂSTRATĂ
ȘI INSULINOREZISTENȚĂ

N. SAPOJNIC¹, AI. CARAUȘ¹, D. SASU¹, V. MOSCALU¹,
L. SEMIONOV¹, V. DABIJA¹, V. GONȚA², Gh. HAREA³,
E. RUSSU³, M. CARAUȘ⁴,

¹IMSP Institutul de Cardiologie,

²IMSP Spitalul Clinic Republican Timofei Moșneaga,

³IP USMF Nicolae Testemitanu,

⁴Spitalul Clinic de Recuperare Iași, România

Rezumat

Hipertensiunea arterială (HTA) și insulinorezistența (IR) coexistă frecvent ca niște condiții-satelit, agravând evoluția sindromului metabolic. Prezența disfuncției diastolice (DD) a ventriculului stâng (VS) categorizează pacienții hipertensivi ca având un risc cardiovascular înalt, indiferent de masa ventriculară sau nivelul TA. Unele studii care au vizat pacienții cu IR au evidențiat și compromiterea funcției diastolice a VS, iar gradul alterării acesteia ar fi dependent de nivelul perturbărilor metabolismului carbohidraților. Luând în considerare rolul activării neurohumorale în dezvoltarea și perpetuarea HTA ce duce la afectarea organului-țintă și insuficiență cardiacă (IC), precum și interrelația cu IR, am considerat necesară evaluarea acțiunii terapiei convenționale active asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) și a impactului acesteia asupra funcției diastolice, clasei funcționale NYHA a IC și IR. Studiul a demonstrat o eficiență comparabilă a IEC ramipril și ARA II eprosartan în restaurarea indicilor fiziologici lusitropici, ameliorarea clasei funcționale NYHA a IC și a indicilor metabolismului carbohidraților ($HOMA_{IR}$), dar cu o superioritate statistic semnificativă la administrarea ARA II eprosartan, fenomen explicat prin efectele simpatolitice adiționale, specifice moleculei de eprosartan.

Cuvinte-cheie: disfuncție diastolică, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată, insulinorezistență, hipertensiune arterială

Summary

Efficacy of long-lasting therapy with ramipril and eprosartan on diastolic dysfunction, functional class of HFpEF and insulin resistance in hypertensives

Hypertension and insulin resistance (IR) that often coexist satellite conditions aggravating the evolution of metabolic syndrome. Association of HT and insulin resistance (IR) are related to higher cardio metabolic risk and enhancement of target organ damages (TOD). Studies focused on patients with IR revealed compromised diastolic function and the alteration's degree would be dependent on carbohydrate metabolism disturbances. Considering the key-role of the neurohumoral activation in pathophysiology of both heart failure and IR, we

have considered the assessment of conventional therapy acting on the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and its impact on diastolic function, NYHA functional class of heart failure and IR. The study demonstrated a comparable efficacy of both ACEI Ramipril and ARB Eprosartan on restoration of physiological indices of lusitropy, improvement of functional class of heart failure and carbohydrate metabolism indices (HOMA_{IR}), but with greater efficiency in the Eprosartan-medicated arm, probably due to additional sympatholytic effect of its moiety.

Keywords: diastolic dysfunction, heart failure with preserved ejection fraction, insulin resistance, hypertension

Резюме

Исследование влияния рамиприла и эпросартана на диастолическую дисфункцию, функциональный класс сердечной недостаточности и инсулинорезистентность при длительном лечении гипертензивной болезни

Эссенциальная гипертензия и инсулинорезистентность часто сосуществуют и усугубляют течение метаболического синдрома. Наличие диастолической дисфункции левого желудочка автоматически переводят человека в группу высокого сердечно-сосудистого риска, независимо от уровня артериального давления и массы миокарда левого желудочка. Некоторые исследования, которые включали пациентов с инсулинорезистентностью, выявили нарушения диастолической функции, и степень этих нарушений коррелировала с тяжестью пертурбаций углеводного обмена. Принимая во внимание важность нейрогуморальной активации в развитии поражений органов-мишени, сердечной недостаточности и взаимосвязи с инсулинорезистентностью, мы исследовали эффективность терапии, влияющей на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), на показатели диастолической функции, функциональный класс сердечной недостаточности и инсулинорезистентность. Исследование доказало сравнимую эффективность ИАПФ рамиприла и АРА II эпросартана на восстановление физиологических показателей диастолической функции, улучшение функционального класса NYHA сердечной недостаточности и инсулинорезистентности. В то же время, было установлено статистически достоверное превосходство эпросартана и улучшение вышеперечисленных показателей в сравнение с рамиприлом, что объясняется дополнительными симпатолитическими эффектами молекулы эпросартана.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, инсулинорезистентность, эссенциальная гипертензия

Introducere

În pofida unor performanțe în diagnosticarea și tratamentul bolilor cardiovasculare, acestea continuă să ocupe locul de frunte în structura morbidității prin boli necontagioase și sunt cauza principală de morta-

litate în întreaga lume, cu un potențial de dizabilitate impunător și un impact negativ asupra calității vieții. În SUA, circa 5,1 mil. de oameni suferă de insuficiență cardiacă (IC), iar mortalitatea la cinci ani constituie 50% [1]. Costurile suportate de societatea americană se estimează la peste 34,4 miliarde dolari, constituind și o problemă economică majoră.

În continuumul cardiovascular, insuficiența cardiacă reprezintă stadiul final al unui spectru larg de patologii cardiovasculare și metabolice. Au fost efectuate numeroase studii extensive ce puntează cauzele favorizante și mecanismele declanșatoare, dar și posibilitățile farmacoterapeutice de intervenție în IC. În pofida eforturilor titanice depuse de întreaga comunitate medicală, morbiditatea prin IC înregistrează o ascensiune continuă, fiind slab controlată în majoritatea țărilor lumii, inclusiv în cele cu un sistem avansat de ocrotire a sănătății. Fenomenul creșterii paradoxale a incidenței IC, în pofida ameliorării prognosticului majorității patologiilor cardiovasculare, constituie "paradoxul IC", explicat prin următoarele: 1) pacienții nu sunt completamente "vindecați", ci e redus riscul de mortalitate; 2) modificarea demografică a populației spre senescență și asocierea comorbidităților; 3) sporirea vigilenței medicale.

IC este frecvent asociată cu insulinorezistența (IR), remarcându-se o prevalență deosebit de înaltă a IC (>70%) printre diabetici [2]. Implicarea IGF-1 ar putea elucida linkage-ul dintre obezitate, tensiunea arterială (TA) înaltă, disfuncția diastolică (DD) și sindromul metabolic [3]. Studiile epidemiologice și practica clinică au demonstrat clusterizarea înaltă a factorilor de risc (FR) cardiovasculari. Prezența mai multor FR determină ca riscul cardiovascular total și cel de progresare spre IC să fie mai înalți decât simpla însumare a fiecărui FR separat. Stările patologice asociate cu IR sporesc riscul de dezvoltare a IC. Numeroase studii au identificat IR și DZ că fiind FR pentru dezvoltarea IC, independent de ischemia miocardului sau HTA [4]. La diabeticii normotensivi, riscul de dezvoltare a IC este de două ori mai înalt printre bărbați și de cinci ori printre femei, fapt stabilit de The Framingham Heart Study.

Insulinorezistența este definită ca inabilitatea insulinei de a exercita efectele sale metabolice la nivel tisular (țesutul adipos, mușchiul scheletic și ficatul) [4]. **Disfuncția diastolică** (DD) reprezintă anomalii de umplere și de relaxare ventriculară, apreciate ecocardiografic [5]. Disfuncția diastolică rămâne asimptomatică pentru multe decenii, dar avansarea în vârstă, HTA și comorbiditățile determină evoluția ei spre sindromul de IC clinic manifestă. **Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată** (IC FE_p) este un sindrom clinic caracterizat prin semne și simp-

tome tipice IC (semnele pot lipsi în stadiile timpurii ale IC sau în condițiile tratamentului diuretic), FE a ventriculului stâng (VS) păstrată (FE $\geq 50\%$), VS nedilatată și afectare structurală relevantă (HVS/AS dilatată) și/sau disfuncție diastolică (afectarea relaxării VS și umplerii ventriculare) [6].

IR alterează mecanismele neurohumorale locale și sistemice, determinând modificări metabolice și moleculare în sistemul căilor de semnalizare, condiționând disfuncția de organ (e.g. miocard) și tranziția spre IC. La nivel molecular are loc hiperactivarea sistemelor neurohumorale fundamentale, cum ar fi cel simpatic adrenergic, și a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), care au roluri echiimportante atât în fiziopatologia IR, cât și în IC. Odată cu sporirea concentrației de angiotensină II (AT II) circulantă, hiperinsulinemia cronică determină hiperexpresia receptorilor de AT II, cu manifestarea efectelor lor tipice maladaptive.

Astfel, farmacoterapia stărilor asociate cu IR ar trebui să includă obligatoriu și agenți farmacologici care ar modula activitatea SRAA. Elecția IEC și ARA II ar prezenta unele avantaje față de alte grupe de preparate prin efectele cardioprotectoare și ameliorarea indicilor metabolismului carbohidraților. Administrarea unui astfel de agent medicamentos ce ar îmbina într-o singură moleculă abilitatea de a interacționa atât cu SRAA, cât și cu sistemul nervos simpatic, cu impact asupra performanței cardiace și a IR, ar fi de o utilitate deosebită. În acest sens, eprosartanul este unicul ARA II non-byfenil-nontetrazolic, farmacologic activ, antagonist concurent al receptorilor AT II, cu mecanism (unic) dublu de acțiune, orientat spre modularea atât a SRAA, cât și a sistemului nervos simpatic, determinat de blocarea receptorilor AT1 la nivel presinaptic, astfel manifestând un efect simpatic major. Ramiprilul este un IEC bine studiat, fiind de elecție la pacienții cu risc cardiovascular înalt.

Scopul studiului realizat a fost evaluarea eficienței medicației convențional active asupra SRAA (IEC ramipril și ARA II eprosartan), asupra indicelui de insulinerezistență ($HOMA_{IR}$) disfuncției diastolice și IC FE_p la pacienții cu HTA esențială.

Material și metode

Au fost incluși în studiu 101 pacienți (48,51% bărbați; vârsta medie = $51,1 \pm 0,71$ ani, durata maladiei – $13,2 \pm 1,95$ luni, TAS – $202,46 \pm 7,62$ mmHg, TAD – $106,71 \pm 5,78$ mmHg) cu HTA esențială de gr. II-III, disfuncție diastolică, IC FE_p și IR. Aleatoriu, pacienții au fost randomizați pentru tratament cu ramipril (R-gr; n=56, doza medie = $15,3 \pm 1,2$ mg/zi) sau eprosartan (E-gr; n=45, doza medie = $850 \pm 12,4$ mg/zi). Monitorizarea ambulatorie automată a TA

(MAATA), ecocardiografia transtoracică (ET) și testul de „mers 6 minute” au fost efectuate inițial și după 6 și 12 luni de medicație continuă.

Prezența hipertrofiei ventriculului stâng (HVS) a fost apreciată după indicii masei miocardului (IMM VS) >95 g/m² la femei și >115 g/m² la bărbați. Grosimea relativă a peretelui posterior al VS (GR PP VS $>0,42$) a permis categorisirea geometriei remodelării ventriculare. Funcția diastolică a fost evaluată în baza următorilor parametri: volumul AS indexat (AS), timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV), timpul de decelerare (TD_e), raportul E/A și E/e'. Cuantificarea dereglărilor funcționale ce limitează activitatea fizică a fost efectuată prin testul de efort cardiopulmonar „mers 6 minute”, cu aprecierea clasei funcționale NYHA a insuficienței cardiace. Pentru a defini statutul de IR a fost utilizat indicele $HOMA_{IR} >2,5$ (The Homeostasis Model Assessment of insulin resistance).

Rezultate și discuții

În etapa inițială, loturile au fost comparabile după particularitățile clinico-hemodinamice: vârstă, sex, durata HTA, TA din oficiu (tabelul 1).

Tabelul 1

Particularitățile clinico-hemodinamice ale pacienților în etapa inițială

Variabilele	Ramipril, R-gr (56 pac.)	Eprosartan, E-gr (45 pac.)	p
Vârsta (ani)	50,11±0,79	52,04±0,63	p>0,05
Istoric de HTA (luni)	13,00±1,95	13,41±2,01	
Sex (M)	29 (51,79%)	20 (44,44%)	
TAS (mmHg)	201,31±7,41	203,61±7,84	
TAD (mmHg)	106,25±5,54	107,17±6,02	
FCC (bpm)	74,5±5,39	74,33±5,34	
IMC (kg/m ²)	29,35±0,31	29,41±0,21	
Remodelarea VS: IMMVS (g/m ²) GRPPVS	140,42±15,54 0,44±0,06	148,76±10,93 0,45±0,06	
HOMA-IR	3,34±0,09	3,38±0,08	

Ameliorarea funcției diastolice s-a înregistrat în ambele loturi de pacienți, dar cu o potență superioară la administrarea eprosartanului. Astfel, în etapa de înrolare în studiu, *patternul de umplere ventriculară de tip relaxare întârziată* (RI) a fost atestat la 53 (94,64%) pacienți în R-gr și la 43 (95,56%) în E-gr (p>0,05), iar după șase luni de medicație – la 20 (35,71%) în R-gr și 2 (4,44%) în E-gr (p<0,001). Către sfârșitul perioadei de evaluare, 20 (35,71%) pacienți din lotul randomizat la tratament cu ramipril și doar 2 (4,44%) tratați cu eprosartan au prezentat acest tip de disfuncție diastolică (p<0,001). Inițial, *patternul pseudonormal de umplere ventriculară* (PsnP) a fost înregistrat la 3

(5,36%) pacienți în R-gr și 2 (4,44%) în E-gr ($p>0,05$), dar după 12 luni de medicație continuă acest tip de alterare a lusitropiei ventriculare stângi nu a mai fost constatat la niciunul din pacienți. Către finele studiului, normalizarea umplerii diastolice a fost atestată la 36 (64,29%) pacienți în R-gr versus 43 (95,56%) în E-gr ($p<0,001$) (tabelul 2).

Tabelul 2

Parametrii ecocardiografici ai funcției diastolice, indicelui HOMA_{IR} și repartiția pacienților conform patternului de umplere transmitrală inițial și după 6 și 12 luni de medicație

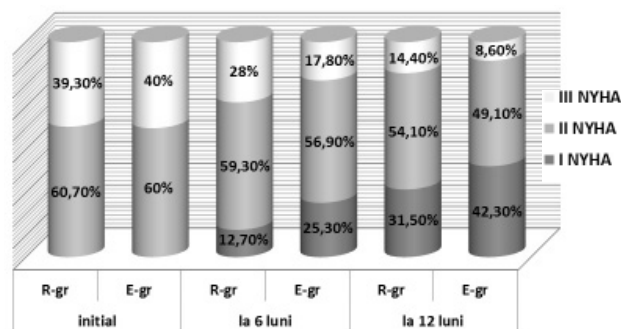
Variabila	Inițial	6 luni	12 luni	Lot
AS vol. index (mL/m ²)	38,21±2,53	35,77±1,89* $p<0,05$	33,23±1,45* $p<0,05$	R-gr
	38,71±2,64	34,80±1,77*	32,44±1,62*	E-gr
TRIV, ms	130,54±13,74	111,43±6,84* $p<0,001$	100,56±5,31 $p<0,001$	R-gr
	135,33±18,01	106,56±5,67*	94,112±5,01*	E-gr
TD, ms	253,03±27,59	220,35±25,36* $p>0,05$	192,59±18,61* $p<0,05$	R-gr
	257,78±33,09	212,22±23,73*	183,33±14,78*	E-gr
E/A ratio	0,67±0,16	0,76±0,09* $p<0,05$	1,12±0,22* $p<0,001$	R-gr
	0,69±0,29	0,84±0,15*	1,21±0,27*	E-gr
E/é ratio	16,54±0,34	14,66±0,74* $p<0,05$	11,22±0,81* $p<0,01$	R-gr
	16,97±0,41	13,91±0,53*	10,02±0,77*	E-gr
Valori HOMA-IR	3,34±0,09	3,20±0,02* $p<0,01$	2,45±0,07* $p<0,001$	R-gr
	3,38±0,08	3,05±0,09*	2,21±0,08*	E-gr
	$p>0,05$	$p<0,01$	$p<0,001$	
Patternul fluxului transmitral				
Relaxare întârziată, nr. pacienți	53 (94,64%)	32 (57,14%) $p<0,001$	20 (35,71%) $p<0,001$	R-gr
	43 (95,56%)	10 (22,22%)	2 (4,44%)	E-gr
Pseudonormalizare, nr. pac.	3 (5,36%)	2 (3,57%) $p<0,01$	-	R-gr
	2 (4,44%)	1 (2,22%)	-	E-gr
Flux transmitral normal, nr. pac.	-	22 (39,29%) $p<0,001$	36 (64,29%) $p<0,001$	R-gr
	-	34 (75,56%)	43 (95,56%)	E-gr

Notă.* – $p<0,001$ de la momentul inițial.

Gradul dereglărilor funcționale ce limitează activitatea fizică, apreciate prin testul de „mers 6 min” și care a permis categorisirea lor în clasa funcțională a IC conform clasificării NYHA, a fost următorul: cf II NYHA – 60,7% pacienți, III NYHA – 39,3% în R-gr versus 60,00% și 40,00% în E-gr ($p>0,05$) inițial. După șase luni de medicație, testul „mers 6 minute” a documentat ameliorarea clasei funcționale a insuficienței cardiace prin creșterea progresivă a distanței parcurse de pacienții ambelor loturi, dar mai evidentă în lotul tratat cu eprosartan. Repartizarea pacienților conform clasei funcționale NYHA a IC în această

etapă de studiu a fost următoarea: cf I NYHA a fost constatată la 25,3% pacienți în E-gr vs 12,7% în R-gr; cf II NYHA a fost atestată la 56,9% pacienți în E-gr și la 59,3% în R-gr. Către finele perioadei de evaluare, 31,5% persoane au demonstrat semne și simptome limitante, categorisite în cf I NYHA, 54% – NYHA II și 14,4% – NYHA III în R-gr vs 42,3%, 49% și, respectiv, 8,6% în E-gr ($p<0,001$).

Indicele de insulinorezistență HOMA_{IR} a avut aceeași evoluție pozitivă în ambele loturi de medicație, dar cu o potență superioară în restaurarea parametrilor fiziologici la pacienții randomizați la tratament cu ARA II eprosartan. Astfel, dacă inițial indicele HOMA_{IR} a constituit 3,34±0,09 în R-gr și 3,38±0,08 în E-gr ($p>0,05$), către finele studiului acesta s-a redresat spre valorile considerate normale, constituind 2,45±0,07 în R-gr și, respectiv, 2,21±0,08 în E-gr, $p<0,001$ (v. figura).



Distribuția pacienților după clasa funcțională NYHA a insuficienței cardiace în funcție de medicație

Concluzii

Studiul realizat a demonstrat eficiența ambelor regimuri farmacoterapeutice (IEC ramipril și ARA II eprosartan) în normalizarea indicilor lusitropici fiziologici, în ameliorarea clasei funcționale NYHA a insuficienței cardiace și în îmbunătățirea indicilor de insulinorezistență pe toată perioada de evaluare, cu efect maxim spre final.

Totuși, medicația cu ARA II eprosartan a demonstrat o eficiență superioară, statistic semnificativă, comparativ cu IEC ramipril, fapt explicat prin efectul simpatolitic adițional, specific moleculei de eprosartan.

Bibliografie

- Norheim O.F., Jha P., Admasu K., et al. Avoiding 40% of the premature deaths in each country, 2010-30: review of national mortality trends to help quantify the UN sustainable development goal for health. In: *Lancet*, 2015, nr. 385, pp. 239–252. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61591-9

2. Jordan J. Obesity, insulin, and hypertension: why outliers count. In: *Journal Hypertens.*, 2014, vol. 32, pp. 740-741.
3. Halldin M. et al. The metabolic syndrome and ECG detected left ventricular hypertrophy-influences from IGF-1 and IGF-binding protein-1. In: *PLoS One*, 2014, vol. 9, nr. 12, pp. 108-172.
4. Riehle Christian, Dale Abe E. Insulin Signaling and Heart Failure. In: *Circ. Res.*, 2016, nr. 118, pp. 1151-1169. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306206
5. Villars P. et al. Role of Diastole in Left Ventricular Function, II: Biochemical and Biomechanical Events. In: *Am. J. Critical Care*, 2004, vol. 13, nr. 6, pp. 453-468.
6. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. In: *EHJ*, 2016, nr. 37 (27), pp. 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw12>

Nadejda Sapojnic,

IMSP Institutul de Cardiologie,

tel.: 069254132,

e-mail: sapojnic_nadia@yahoo.com