

## NEBIVOLOLUL ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU SINDROM METABOLIC: EFECTE HEMODINAMICE ȘI METABOLICE

*Valeriu Revenco*, dr. hab. în medicină, prof. univ., *Viorica Ochișor*, dr. în medicină, conf. univ., *Georgeta Mihalache*, dr. în medicină, asist. univ., *Marcel Abraș*, doctorand, USMF "Nicolae Testemițanu"

### Introducere

Sindromul metabolic (SM) presupune condiția clinică care reunește o diversitate de alterări metabolice, ce impun un risc cardiovascular crescut prin debutul și progresia proceselor aterosclerotice vasculare [3]. SM reprezintă un concept modern care determină numeroase cercetări, trezește discuții, controversate, adică este în continuă mișcare. Patologia constă în afectarea vasculară prin disfuncție endotelială, tulburări hemoreologice, de fibrinoliză urmată de modificări patologice ale vaselor coronariene, cerebrale și periferice [1]. Din aceste considerente, obiectivul principal al terapiei și profilaxiei SM este reducerea riscului cardiovascular. Fiecare dintre componentele SM necesită o abordare specifică, astfel încât influența benefică asupra unei componente să determine ameliorarea celorlalte elemente. Măsurile de tratament și recuperare – atât farmacologice, cât și nefarmacologice – sunt principalele mijloace de intervenție în SM [4].

Utilizarea eficientă a  $\beta$ -adrenoblocanților de generația a III-a, în special a nebivololului, este unul dintre importanțele progrese obținute în tratamentul patologiei cardiovasculare în ultimii ani.

### Materiale și metode

A fost efectuat studiul unui lot de 119 pacienți cu hipertensiune arterială (HTA) și obezitate (vârsta medie –  $49 \pm 0,6$  ani). Dintre ei au fost selectați 63 de pacienți cu sindrom metabolic (grupul I) și 56 de pacienți au constituit lotul de control (grupul II). Criteriul de includere în grupul de studiu a fost HTA de gradele I-II, asociată cu obezitatea. Criterii de excludere au fost considerate HTA severă, hipo- și normoponderitatea, angina pectorală instabilă, infarctul miocardic acut, insuficiența cardiacă cronică avansată (gr. III-IV NYHA) și aritmiile severe.

S-a efectuat anchetarea pacienților, examinarea clinică, aprecierea gradului de obezitate, criteriul căreia a fost indicele masei corporale (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. A fost determinată circumferința abdominală (CA), fiind considerată obezitate abdominală dacă  $A \geq 102$  cm la bărbați și  $CA \geq 88$  cm la femei. Monitorizarea

tensiunii arteriale sistolice (TAS), tensiunii arteriale diastolice (TAD) și frecvenței contracțiilor cardiace (FCC) a fost efectuată de 8 ori pe zi, cu intervale de o oră.

Sindromul metabolic a fost stabilit conform criteriilor NCEP/ATP III, în prezența a minimum 3 dintre următoarele 5 criterii de diagnostic: HTA (TAS  $\geq 130$  mmHg, TAD  $\geq 85$  mmHg sau administrarea tratamentului antihipertensiv); hiperglicemie (glicemia bazală  $\geq 5,6$  mmol/l); hipertrigliceridemie (TG  $\geq 1,7$  mmol/l sau administrarea fibraților sau acidului nicotinic); reducerea valorilor lipoproteinelor de densitate înaltă (HDL-C  $< 1,0$  mmol/l pentru bărbați și  $< 1,3$  mmol/l pentru femei); obezitatea abdominală (CA  $\geq 102$  cm la bărbați și  $\geq 88$  cm la femei) [6].

Modificările spectrului glucidic au fost apreciate în funcție de valorile glicemiei bazale, rezultatele valorilor testului oral de toleranță la glucoză (TTGO), indicii insulinei imunoreactive și ai peptidei-C serice bazale și după TTGO.

Indicii lipidici au fost determinați după 12 ore de pauză alimentară, dimineața. A fost apreciat colesterolul total (C-T), HDL-C, colesterolul de densitate joasă (LDL-C) și nivelul trigliceridelor, coeficientul aterogen și raportul C-T/HDL-C și LDL-C/HDL-C. Indicii lipidici au fost evaluați în ambele loturi inițial și pe fundalul tratamentului cu nebivolol (nebilet – „Berlin-Chemie Menarini Group”),  $\beta$ -adrenoblocant de generația a III-a, în doză de 5 mg/zi timp de 3 luni. Indicii hemodinamici și valorile metabolismului lipidic au fost evaluate inițial, peste o lună și peste 3 luni de monoterapie.

### Rezultate obținute

În urma evaluării s-a constatat că valorile TAS în lotul cercetat au constituit  $156,1 \pm 0,9$  mmHg, valorile TAD au fost de  $94,8 \pm 0,56$  mmHg și FCC a constituit  $77,8 \pm 0,65$  b/min. Deosebiri discrete s-au remarcat în valorile TAS la pacienții cu SM (grupul I), precum și la cei din grupul de referință (grupul II) ( $156,1 \pm 1,3$  vs  $156,04 \pm 1,2$ ;  $p > 0,05$ ). Deosebiri evidente nu s-au observat nici în nivelul TAD ( $94,1 \pm 0,9$  vs  $95,5 \pm 0,6$ ;  $p > 0,05$ ), nici în valorile FCC ( $78,0 \pm 0,89$  vs  $77,6 \pm 0,99$ ;  $p > 0,05$ ) în ambele grupuri de pacienți.

Evaluarea metabolismului lipidic la pacienții hipertensivi obezi a demonstrat că valorile C-T nu se deosebeau semnificativ în ambele grupuri ( $5,6 \pm 0,1$  vs  $5,4 \pm 0,1$ ;  $p > 0,05$ ). La bolnavii cu SM s-au notat valori mai mari ale nivelului de LDL-C ( $4,4 \pm 0,1$  vs  $3,99 \pm 0,1$ ;  $p < 0,05$ ) și TG ( $2,7 \pm 0,1$  vs  $1,8 \pm 0,1$ ;  $p < 0,001$ ). Coeficientul de aterogenitate, de asemenea, a avut valori mai sporite la pacienții cu SM (grupul I) ( $8,96 \pm 0,6$  vs  $5,4 \pm 0,4$ ;  $p < 0,001$ ). În același timp, valorile HDL-C au fost mai scăzute la acest grup de pacienți ( $0,7 \pm 0,05$  vs  $1,01 \pm 0,05$ ;  $p < 0,001$ ).

Determinând raportul LDL-C/HDL-C, am depistat predominarea valorilor mai înalte la pacienții cu SM ( $7,9 \pm 0,5$  vs  $4,9 \pm 0,4$ ;  $p < 0,001$ ), comparativ cu cei fără SM. Valoarea raportului  $> 5$  este un indice al aterogenității și are un rol esențial în dezvoltarea cardiopatiei ischemice.

Indici similari au fost observați și după calcularea raportului C-T/HDL-C ( $9,96 \pm 0,6$  vs  $6,4 \pm 0,4$ ;  $p < 0,001$ ) (figura 1).

Evaluarea spectrului lipidic la pacienții cu hipertensiune arterială în asociere cu obezitatea a relatat valori avansate ale LDL-C, trigliceridelor și nivel scăzut al HDL-C, însoțite de valori sporite ale coeficientului de aterogenitate și ale raporturilor C-T/HDL-C și LDL-C/HDL-C la pacienții cu SM, ceea ce presupune un risc cardiovascular crescut prin inițierea și perpetuarea procesului aterosclerotic inflamator-degenerativ în patul coronarian, urmat de consecințele acestuia.

În rezultatul tratamentului cu nebivolol 5 mg, administrat timp de 3 luni pacienților cu HTA în asociere cu obezitatea s-a observat reducerea importantă a valorilor hemodinamice. Astfel, după testul acut valorile TAS s-au redus cu  $7,8 \pm 0,3$  mmHg. Monitorizarea nivelului TAS în urma tratamentului cu durata de o lună a demonstrat reducerea acesteia cu  $15,2 \pm 0,4$  mmHg comparativ cu nivelul inițial. Tratamentul cu durata de 3 luni al pacienților lotului studiat a relevat scăderea valorilor TAS cu  $18,3 \pm 0,6$  mmHg. Astfel, valorile TAS în urma testului acut s-au redus cu  $7,4 \pm 0,3$  în grupul I și cu  $8,4 \pm 0,5$  în grupul II, în comparație cu valorile inițiale. Tratamentul timp de o lună a arătat micșorarea nivelului TAS cu  $14,2 \pm 0,5$  în grupul I și cu  $16,8 \pm 0,6$  în grupul II. Terapia cu durata de 3 luni a demonstrat micșorarea valorilor TAS cu  $16,8 \pm 0,6$  în grupul I și cu  $20,5 \pm 0,8$  în grupul II.

Modificări benefice au fost observate și în dinamica TAD. Monitorizarea valorilor TAD în testul

acut, după administrarea nebivololului 5 mg, a demonstrat deosebiri certe în comparație cu valorile inițiale ( $94,8 \pm 0,6$  vs  $90,4 \pm 0,6$ ;  $p < 0,001$ ) la pacienții cu hipertensiune arterială în asociere cu obezitatea. Deosebiri vădite s-au constatat și după folosirea preparatului timp de o lună ( $94,8 \pm 0,6$  vs  $85,3 \pm 0,6$ ;  $p < 0,001$ ). Tratamentul cu durata de 3 luni a redus substanțial valorile TAD, în comparație cu nivelul inițial, în lotul de pacienți cercetat ( $94,8 \pm 0,6$  vs  $83,9 \pm 0,8$ ;  $p < 0,001$ ).

Astfel, datele în ansamblu denotă reducerea nivelului TAD după administrarea nebivololului în test acut  $4,4 \pm 0,2$  mmHg, după tratamentul cu durata de o lună micșorarea acestora cu  $9,2 \pm 0,4$  mmHg, și după 3 luni de terapie – scăderea valorilor TAD cu  $11,6 \pm 0,6$  mmHg în comparație cu indicii inițiali. Terapia de durată cu nebivolol a demonstrat modificări benefice și ale FCC la fiecare etapă de tratament, în comparație cu valorile inițiale.

Astfel, după administrarea preparatului în test acut s-a înregistrat o reducere semnificativă a valorilor FCC ( $77,8 \pm 0,6$  vs  $70,8 \pm 0,5$ ;  $p < 0,001$ ). Modificări mai marcante s-au observat după o lună de administrare a terapiei ( $77,8 \pm 0,6$  vs  $66,7 \pm 0,2$ ;  $p < 0,001$ ). Tratamentul cu nebivolol timp de 3 luni, de asemenea, a dus la modificări pozitive în dinamică ( $77,8 \pm 0,6$  vs  $64,96 \pm 0,3$ ;  $p < 0,001$ ).

Toate aceste rezultate ne permit să constatăm că administrarea nebivololului 5 mg în doză unică pe zi, în test acut a redus FCC cu  $7,8 \pm 0,4$  b/min, tratamentul cu durata de o lună a arătat scăderea valorilor cu  $11,7 \pm 0,5$  b/min și terapia timp de 3 luni a micșorat nivelul FCC cu  $13,0 \pm 0,7$  b/min.

În rezultatul administrării nebivololului timp de 3 luni s-au semnalat anumite modificări în spectrul lipidic (figura 2).

Nebivololul folosit în doză unică de 5 mg pe zi timp de 3 luni a determinat reducerea semnificativă a valorilor C-T la pacienții cu SM ( $5,6 \pm 0,14$  vs

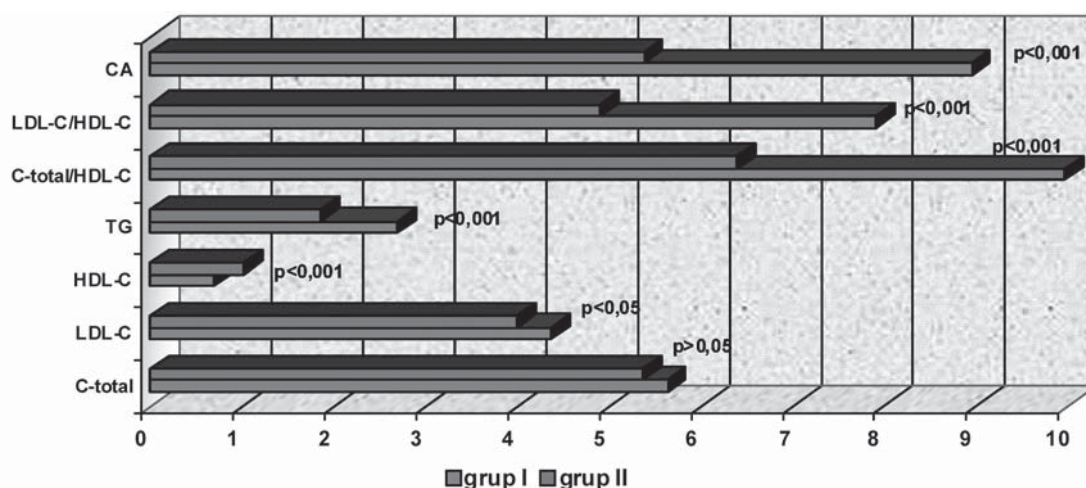


Figura 1. Particularitățile spectrului lipidic la pacienții cu hipertensiune arterială în asociere cu obezitatea.

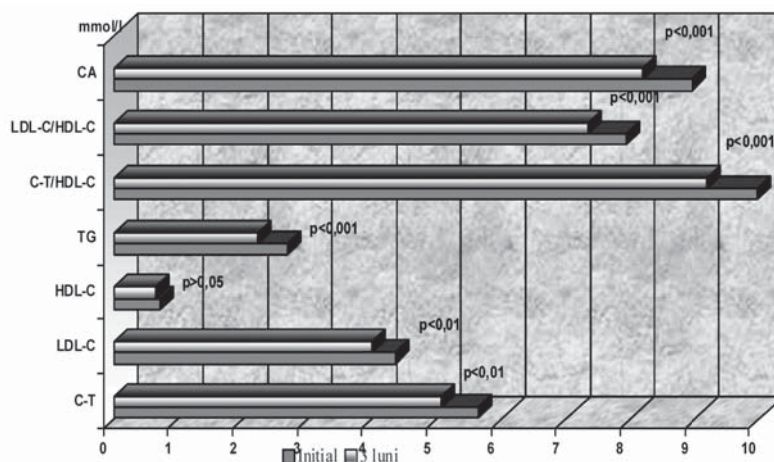


Figura 2. Influența nebivololului în tratamentul de durată asupra spectrului lipidic la pacienții cu sindrom metabolic.

5,1±0,2; p<0,01) și neînsemnată la pacienții din grupul de control (5,4±0,1 vs 4,9±0,2; p>0,05). Analiza valorilor LDL-C a demonstrat o reducere esențială în comparație cu valorile inițiale în grupul I (4,4±0,1 vs 4,0±0,2; p<0,01) și reducerea neînsemnată a acestora în grupul II (4,0±0,1 vs 3,8±0,2; p>0,05). Modificări analogice s-au observat și în dinamica nivelului TG, prin micșorarea lor (2,7±0,1 vs 2,2±1,0; p<0,001) la pacienții cu SM și reducerea mai puțin semnificativă la cei din grupul II (1,8±0,10 vs 1,7±1,0; p>0,05). Nivelul HDL-C pe fundal de tratament nu s-a modificat esențial în grupul I (de la 0,70±0,05 la 0,6±0,05) (p>0,05) și în grupul II (de la 1,01±0,05 la 0,84±0,1 (p>0,05).

Coeficientul de aterogenitate s-a redus la bolnavii cu SM (8,96±0,6 vs 8,2±0,8; p<0,001), în timp ce în grupul fără modificări ale metabolismului glucidic acesta s-a modificat neînsemnat (5,4±0,4 vs 6,0±0,9; p>0,05).

Anumite modificări s-au observat în dinamica raporturilor C-T/HDL-C și LDL-C/HDL-C. Astfel, în grupul cu insulinorezistență s-a observat reducerea valorii raportului C-T/HDL-C (9,96±0,6 vs 9,2±0,8; p<0,001) și a raportului LDL-C/HDL-C (7,93±0,5 vs 7,34±0,7; p<0,001).

Din cele relatate în studiul nostru, s-a observat influența hemodinamică și proprietățile antiaterogene ale nebivololului, eficacitatea cărora sporește odată cu durată tratamentul.

### Discuții

În această ordine de idei, putem conchide că studiul efectuat a confirmat eficiența antihipertensivă, acțiunea de durată și acceptabilitatea excelentă a nebivololului la pacienții cu SM. Administrarea de durată a nebivololului a demonstrat o reducere certă a TAS, TAD și FCC.

După cum am relatat, tratamentul cu durată de o

lună cu nebivolol a redus valorile TAS cu 15,2±0,4 mmHg, cel de 3 luni – cu 18,3±0,6 mmHg, nivelul TAD după tratamentul cu durată de o lună s-a redus cu 9,2±0,4 mmHg și după 3 luni – cu 11,6±0,6 mmHg. Nivelul FCC după terapia cu durată de o lună s-a redus cu 11,7±0,5 b/min și după terapia timp de 3 luni – cu 13,0±0,7 b/min.

Particularitatea nebivololului constă în acțiunea sa antihipertensivă treptată, care a atins un nivel maxim după o lună de tratament și mai puțin s-a evidențiat după 12 luni de terapie. Această legitate în acțiunea preparatului se explică prin particularitățile sale farmacologice, și anume prin mecanismul de acțiune vasodilatatoare. Proprietățile vasodilatatoare ale nebivololului sunt rezultatul modulării funcției endoteliale și al eliberării NO. Acest mecanism complex este realizat treptat și, spre deosebire de alte β-adrenoblocante, este însoțit de reducerea rezistenței vasculare periferice [2].

Alte studii relevă că terapia cu nebivolol 5 mg/zi timp de 1 lună a redus nivelul TAS cu 12,6 mmHg și TAD – cu 11,0 mmHg. Administrarea preparatului timp de 12 săptămâni a redus valorile TAS cu 15,7 mmHg, TAD – cu 12,3 mmHg [5].

Studiul efectuat a constatat prezența dislipidemieii în mare măsură la pacienții grupului cu SM, care au demonstrat valori sporite ale LDL-colesterolului, trigliceridelor, scăderea nivelului HDL-colesterolului, însoțite de majorarea coeficientului de aterogenitate și a raporturilor C-T/HDL-colesterol și LDL-colesterol/HDL-colesterol, ceea ce presupune un indice sporit de aterogenitate.

În studiul EGIR s-a demonstrat prevalența trigliceridemieii la pacienții cu insulinorezistență [7]. În studiul PROCAM a fost demonstrată ipoteza că bolnavii cu un profil lipoproteic favorabil aterogenezei au un risc crescut de boală cardiovasculară, riscul



căreia sporeşte odată cu depăşirea nivelului trigliceridemie  $> 2,3$  mmol/l. De asemenea, s-a relatat că în cazul bărbaţilor de vârstă mijlocie, un raport LDL-C/HDL-C mai mare decât 5 indică apariţia unui eveniment coronarian în 19,2 % cazuri în următorii 8 ani. Asocierea concomitentă a hipertrigliceridemie sporeşte apariţia evenimentului coronarian la 29,6% [8].

Este importantă acţiunea benefică a nebivololului asupra spectrului lipidic. Administrarea de durată a nebivololului în studiul nostru a redus semnificativ nivelul trigliceridelor şi LDL-colesterolului. Acest moment poate fi explicat prin proprietăţile antiaterogene ale preparatului, eficacitatea cărora se măreşte odată cu durata tratamentului. Date similare au relatat şi alţi autori. Astfel, Ciazov I. E. şi colab., într-un studiu cu durata de 6 luni, au remarcat reducerea semnificativă a trigliceridelor la pacienţii cu sindrom metabolic [9]. Unele studii relatează lipsa modificărilor spectrului lipidic şi celui glucidic în rezultatul tratamentului de durată, altele indică reducerea valorilor trigliceridelor şi ameliorarea metabolismului glucidic, prin reducerea C-peptidei bazale şi a glicemiei după 2 ore de la TTGO [7].

### Concluzii

1. În urma efectuării studiului, s-a constatat că influenţa hemodinamică şi proprietăţile antiaterogene ale nebivololului sporesc odată cu durata tratamentului.

2. Tratamentul de durată cu nebivolol 5 mg a redus semnificativ FCC – cu  $13,0 \pm 0,7$  b/min, TAS – cu  $18,3 \pm 0,6$  mmHg şi TAD – cu  $11,6 \pm 0,6$  mmHg.

3. Nebivololul ameliorează starea spectrului lipidic prin reducerea valorilor colesterolului total ( $5,6 \pm 0,14$  vs  $5,1 \pm 0,2$ ;  $p < 0,01$ ), LDL-colesterolului ( $4,4 \pm 0,1$  vs  $4,0 \pm 0,2$ ;  $p < 0,01$ ) şi trigliceridelor ( $2,7 \pm 0,1$  vs  $2,2 \pm 1,0$ ;  $p < 0,001$ ) la pacienţii cu sindrom metabolic.

### Bibliografie

1. Agarwal S., Rotter J., Vaidya D., Iorgensen N., Iacobs D., Sibley C., Chen I., Herrington D., *Metabolic Syndrome and Principal Component Analysis: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*. Circulation. 2010; 122:A9113.
2. Munzel Th., Gori T., *Nebivolol: The Somewhat-Different – Adrenergic Receptor Blocker*. J. Am. Coll. Cardiol., 2009; 54:1491-1499.
3. Despres J., Lemieux J., Bergeron I., Pibarot Ph., Mathieu P., Larose E., Rodes-Caban I., Oliver F., Poirer P., *Abdominal Obesity and the metabolic syndrome: contribution to Global cardiometabolic Risk*. Arterioscler. Throm. Vasc. Biol., 2008;28:1039-1049.
4. Bayturan O., Tuzcu M., Lavoie A., Hu T.Wolski K., Schoenhagen P., Kapadia S., Nissen S., Stephen N., *The metabolic syndrome, its component risk factors and pro-*

*gression of Coronary Atherosclerosis*. Arch. Intern. Med., 2010; 170 (5): 478-484.

5. Van Nueten L. et al., *Overview of therapeutic efficacy and safety of Nebivolol in the treatment of Hypertension* JRF. Clinical Research, 1994.

6. Ryden L., Standl E., Bartnic M. et al., *Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary*. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of diabetes. European Heart Journal, 2007, 28: 88-136.

7. Merchant N., Ferdinand K, Haque T., Umpierrez G. and Khan B., *Effects of nebivolol in obese African Americans with hypertension: marchers of inflammation and obesity in response to exercise-induced stress*. Journal of Human Hypertension, 2011; 25: 196-202.

8. Prakash D., *Hypertension, Dyslipidemia, and Insulin Resistance in Patients with diabetes mellitus or the cardiometabolic syndrome: benefits of vasodilating  $\beta$ -Blockers*. The Journal of clinical hypertension, 2011; 13: 52-59.

9. Чазова И. Ратова Л. и др., *Бета адреноблокатор небиволол в новых российских рекомендациях по артериальной гипертензии*. Российский кардиологический журнал, 2008; 4: 56.

### Rezumat

A fost efectuat studiul unui lot de 119 pacienţi cu hipertensiune arterială (HTA) şi obezitate (vârsta medie –  $49 \pm 0,6$  ani). Dintre ei au fost selectaţi 63 de pacienţi cu sindrom metabolic (grupul I) şi 56 pacienţi au constituit lotul de control (grupul II). Criteriul de includere în grupul de studiu a fost HTA de gradele I-II, asociată cu obezitatea. Criterii de excludere au fost considerate HTA severă, hipotensiunea, normoponderitatea, angina pectorală instabilă, infarctul miocardic acut, insuficienţa cardiacă cronică avansată (gr. III-IV NYHA) şi aritmiile severe. La pacienţii cu SM tratamentul cu durată de 3 luni cu nebivolol 5 mg s-a soldat cu reducerea FCC cu  $13,0 \pm 0,7$  b/min, TAS – cu  $18,3 \pm 0,6$  mmHg şi TAD – cu  $11,6 \pm 0,6$  mmHg, comparativ cu valorile iniţiale. Tratamentul de durată ameliorează starea spectrului lipidic prin reducerea valorilor colesterolului total ( $5,6 \pm 0,14$  vs  $5,1 \pm 0,2$ ;  $p < 0,01$ ), LDL-colesterolului ( $4,4 \pm 0,1$  vs  $4,0 \pm 0,2$ ;  $p < 0,01$ ) şi trigliceridelor ( $2,7 \pm 0,1$  vs  $2,2 \pm 1,0$ ;  $p < 0,001$ ) la pacienţii cu sindrom metabolic.

### Summary

It was studied a trial which included 119 patients with arterial hypertension and obesity (mean age  $49 \pm 0,6$  years). From them was selected 63 patients with metabolic syndrome (group I) and 56 patients without metabolic syndrome were included in the control group (group II). Inclusion criteria in the study group was arterial hypertension grade I-II associated with obesity. Exclusion criteria were considered arterial hypertension grade III, hypo- and normoponderity patients, unstable angina, acute myocardial infarction, congestive heart failure (grade III-IV NYHA) and severe arrhythmias. The patients with metabolic syndrome that received 3 months Nebivolol 5 mg achieved a reduction of heart rate by  $13,0 \pm 0,7$  beats/min,

of systolic blood pressure by  $18,3 \pm 0,6$  mmHg and diastolic blood pressure by  $11,6 \pm 0,6$  mmHg, comparing with initial values. Long-term treatment ameliorates lipid profile by reducing level of total cholesterol ( $5,6 \pm 0,14$  vs  $5,1 \pm 0,2$ ;  $p < 0,01$ ), LDL-cholesterol ( $4,4 \pm 0,1$  vs  $4,0 \pm 0,2$ ;  $p < 0,01$ ), and triglycerides ( $2,7 \pm 0,1$  vs  $2,2 \pm 1,0$ ;  $p < 0,001$ ) on the patients with metabolic syndrome.

### Резюме

Исследование проводилось на 119 больных артериальной гипертензией и ожирением (средний возраст –  $49 \pm 0,6$  лет), из них 63 пациентов страдали метаболическим синдромом (I группа) и 56 больных составили контрольную группу (II группа). Критериями включения в исследование были артериальная гипертензия I-II степени и ожирение. Критерием исключения были артериальная гипертензия III степени, гипо- и нормальная масса тела, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность (III-IV степени) и тяжелые аритмии. Лечение небивололом в дозе 5 мг в течение 3-х месяцев привело к достоверному снижению частоты сердечных сокращений на  $13,0 \pm 0,7$  уд.мин. ( $p < 0,001$ ), систолического артериального давления – на  $18,3 \pm 0,6$  мм. рт. ст. ( $p < 0,001$ ) и диастолического артериального давления – на  $11,6 \pm 0,6$  мм.рт.ст. ( $p < 0,001$ ). На фоне длительного лечения небивололом, у пациентов с метаболическим синдромом улучшились липидные показатели, наблюдалось уменьшение общего холестерина ( $5,6 \pm 0,14$  vs  $5,1 \pm 0,2$ ;  $p < 0,01$ ), холестерина с низкой плотностью ( $4,4 \pm 0,1$  vs  $4,0 \pm 0,2$ ;  $p < 0,01$ ) и триглицеридов ( $2,7 \pm 0,1$  vs  $2,2 \pm 1,0$ ;  $p < 0,001$ ).

## INFLUENȚA MEDICAȚIEI DE DURATĂ CU RAMIPRIL ȘI EPROSARTAN ASUPRA FUNCȚIEI DIASTOLICE ȘI INSULINOREZISTENȚEI LA PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

*Diana Sasu*, cercetător științific,  
*Alexandru Carauș*, dr. hab. în medicină,  
IMSP Institutul de Cardiologie

### Introducere

Hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă o problemă primordială de sănătate publică, îndeosebi pentru secolul XXI. Pentru studierea mecanismelor de apariție și progresie a HTA și pentru tratamentul ei se alocă resurse umane și materiale enorme. Aceste eforturi sunt justificate, deoarece HTA este un factor major de risc cardiovascular și este considerată ca prima cauză de mortalitate la nivel mondial. Prevalența acestui flagel este în creștere la nivelul populației generale și se mărește continuu, pe măsura avansării în

vârstă și a majorării speranței de viață a populației, cu o pantă ușor mai abruptă în Europa față de America de Nord [2,3,6].

HTA este principala cauză a disfuncției diastolice (DD), având și cea mai mare prevalență. Controlul eficient al valorilor tensiunii arteriale este cel mai important mijloc prin care se poate ameliora sau normaliza funcția diastolică a venticulului stâng (VS), astfel se îmbunătățește prognosticul legat de progresia spre insuficiența cardiacă [4,11].

Conform studiului OLMSTED COUNTY, disfuncția diastolică a fost depistată la 20% din subiecții aparent sănătoși și la mai mult de 45% din pacienții cu HTA sau cardiopatie ischemică [12]. Rezultatele studiilor Cardiovascular Health și STROHG HEART au demonstrat că DD este un factor predispozant al evenimentelor cardiovasculare, iar creșterea nivelului riscului este proporțional cu severitatea disfuncției [1].

HTA, hipertrofia miocardului VS și insulinorezistența (IR) sunt considerați factori de risc independenți pentru patologia cardiovasculară. Insulinorezistența reprezintă fie un factor predictiv sau patogenic, fie un fenomen patologic asociat în numeroase afecțiuni complexe, cum ar fi HTA, diabetul zaharat tip 2, intoleranța la glucoză, obezitatea, sindromul ovarian polichistic, microalbuminuria și alte dereglări. Conform studiilor epidemiologice, IR a fost depistată [5,10]:

- la 90% din populația cu diabet zaharat;
- la 60% din subiecții cu patologii cardiovasculare;
- la 50% din pacienții cu patologia coronariană confirmată;
- la 85% din pacienții cu hipertrigliceridemie și cu HDL – colesterol micșorat.

Inhibitorii enzimei de conversie (IECA II) și antagoniștii receptorilor de angiotensină II (ARA II) sunt remedii cu o semnificație majoră, care s-au demonstrat a fi clase terapeutice eficiente în scăderea valorilor TA și în ameliorarea prognosticului în diferite condiții patologice, caracterizate de activarea în exces a sistemului renina-angiotensină-aldosteron: hipertrofia ventriculară stângă, IC congestivă, infarctul miocardic. Elecția IECA II și, în mod special, ARA II pentru tratamentul HTA ar prezenta anumite avantaje față de alte grupe de preparate prin efectul lor pleiotrop.

Eprosartanul este un ARA II, ce se deosebește de ceilalți reprezentanți ai clasei prin mecanismul său dublu de acțiune prin blocarea sistemului renin-angiotensin-aldosteron, dar și a sistemului nervos simpatic (afinitate sporită către receptorii postsinaptici din terminațiile ganglionare simpatic).

Luând în considerație datele literaturii moderne,