

O EVALUARE CLINICĂ A COMBINAȚIEI CVADRUPLE CU EPLERENONĂ, IVABRADINĂ, CLOPIDOGREL, ROSUVASTATINĂ LA 144 SUBIECTI UMANI CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ PATENTĂ

ADRIAN TASE¹, MONICA ȚÂNȚU², MIHAI POPESCU³

^{1,2,3}Spitalul Județean de Urgență Pitești, Universitatea din Pitești

Cuvinte cheie: *Rezumate:* Obiectiv. Evaluarea în termeni de farmacologie clinică a comportamentului combinației cvadruple eplerenonă, ivabradină, clopidogrel, rosuvastatină în insuficiența cardiacă în vederea eventualei sale utilizări pe scară largă în prevenția bolilor cardiovasculare. Metodă. Am studiat retrospectiv 144 pacienți cu insuficiență cardiacă manifestă, cu biomarkeri pozitivi, tratați 6 luni cu combinația cvadruplă vs. 288 pacienți din lotul de control. Rezultate. Combinația se dovedește eficientă terapeutic în termeni clinici, hemodinamici, imagistici, de calitate a vieții și prezintă siguranță în administrare. Concluzii. Combinația cvadruplă ar putea fi folosită pe scară mai largă în beneficiul pacienților cardiovasculari de-a lungul continuum-ului cardiovascular.

Keywords: *Abstract:* Aim. An assessment of the quadruple combo eplerenone, ivabradine, clopidogrel, rosuvastatin behaviour in heart failure, in terms of clinical pharmacology, in order to use it, eventually, on a large scale in cardiovascular prevention vs. 288 controls. Method. 144 patients with heart failure documented by biomarkers, treated 6 months with the quadruple combo. Results. The combo proved high efficacy in clinical, haemodynamic, imaging, quality-of-life terms and safety. Conclusions. The combo could be used on larger scale in benefit of cardiovascular patients along the cardiovascular continuum.

INTRODUCERE

În ultimul deceniu, în zona geografică arondată secției noastre clinice a fost observată o creștere a prevalenței și gravității insuficienței cardiace (IC), reflectată prin creșterea numărului de spitalizări. Pentru a face față acestei provocări avem la dispoziție biomarkeri specifici pentru IC, cum este NT-proBNP, precum și un arsenal farmacologic care include blocant de receptor mineralocorticoid, inhibitor de canal iF, blocant de receptor P₂Y₁₂ plachetar, inhibitor de HMG-CoA reductază.

De asemenea, la aceeași populație, datele epidemiologice arată o creștere alarmantă a prevalenței hipertensiunii arteriale, diabet mellitus, dislipidemie, fumatului, recte factorii de risc major ai infarctului miocardic acut.

Prin urmare, cele două terminale ale continuum-ului cardiovascular V. Dzau – E. Braunwald au un comportament cvasisimilar.

SCOP

Plecând de la aceste premize, am demarat un studiu având ca obiectiv evaluarea clinică a eficienței terapeutice, tolerabilității și siguranței de utilizare, interacțiunilor medicamentoase in vivo etc., a patru agenți farmacologici: eplerenonă, ivabradină, clopidogrel, rosuvastatină, administrați concomitent la pacienți cardiovasculari (CV) care primesc tratament farmacologic continuu prescris în secția noastră clinică. În condițiile în care această cvadruplă combinație dovedește eficiență și tolerabilitate la terminalul IC, ea ar putea fi utilizată, în doze ajustate, în prevenția primară, la celălalt capăt al continuum-ului CV Dzau & Braunwald.

MATERIAL ȘI METODĂ DE LUCRU

Studiul, cu durata de 6 luni, a fost realizat pe 144 de pacienți internați în secția clinică de Cardiologie a Spitalului Județean de Urgență Pitești, în perioada 01/IAN/2008 – 31/DEC/2010, care au consimțit în scris participarea la studiu și au fost selecționați după următoarele criterii:

Criterii de includere:

- Subiecți de ambe genuri în vârstă de 18-75 ani
- Diagnostic principal: IC clasele III sau IV NYHA (New York Heart Association) documentat prin valori semnificative clinic ale biomarkerilor specifici, de etiologie coronariană, recte care prezintă boală cardiacă ischemică, cu sau fără infarct miocardic în antecedente, cu sau fără angina pectoris clasele II-IV CCS (Canadian Cardiac Society)
- Valori calificante ale biomarkerului NT-pro-BNP pentru diagnosticul de IC
- Ritm sinusal
- Terapie farmacologică cu eplerenonă, ivabradină, clopidogrel, rosuvastatină, la care se pot asocia și alte medicamente indicate pentru diverse afecțiuni concomitente CV și non-CV.

Criterii de excludere:

- Valori normale ale biomarkerului NT-pro-BNP
- Hepatită cronică sau ciroză hepatică, ficatul având un rol important în farmacocinetica medicamentelor, iar afectarea sa în aceste boli ducând la anomalii ale metabolizării/excreției medicamentelor. În plus, hepatopatiile cronice contraindică utilizarea clinică a rosuvastatinei.

¹Autor corespondent: Adrian G. Tase, Aleea Spitalului, Nr. 36, 110084, Pitești, România, E-mail: agtase@yahoo.com, Tel: +40248 287150
 Articol intrat în redacție în 02.08.2013 și acceptat spre publicare în 14.10.2013
 ACTA MEDICA TRANSILVANICA Decembrie 2013;2(4):82-85

ASPECTE CLINICE

- Insuficiență renală cu clearance la creatinină < 30 ml/min, rinichiul având un rol major în farmacocinetica medicamentelor, iar afectarea sa în aceste boli ducând la anomalii ale excreției/metabolizării medicamentelor
- Fibrilație atrială, situație în care ivabradina nu are indicație, și/sau aritmii severe cu risc vital
- Valori ale K⁺ seric > 5,5 mEq/L, situație în care se recomandă precauție în administrarea eplerenonei
- Psihopatii majore, deoarece nu ne putem baza pe un comportament disciplinat și responsabil al acestor pacienți
- Boli cu speranță de supraviețuire redusă, de exemplu cancerele în evoluție.

Lotul de studiu prezintă următoarele caracteristici demografice:

- Vârsta medie 67,5 +/- 9,2 ani
- Predominanță masculină 61,14%
- Toți de rasă caucaziană.

Parametrii CV ai subiecților studiați sunt prezentați în dinamică la capitolul rezultate. Acestor subiecți li s-au administrat în scop terapeutic formulările originale de eplerenonă, ivabradină, rosuvastatină, clopidogrel +/- alte medicamente, în funcție de co-morbiditățile CV și non-CV (tabelul nr. 1).

Tabelul nr. 1. Prezentarea medicației administrate în scop terapeutic

Substanța activă	Denumirea comercială	Doza zilnică
Eplerenonă	Inspra	25 – 50 mg
Ivabradină	Corlentor	10 – 20 mg
Rosuvastatină	Crestor	10 – 40 mg
Clopidogrel	Plavix	75 mg

Analiza statistică a fost realizată cu un grup comparator de 288 subiecți, cu aceleași caracteristici demografice și profil medical tratați cu medicație uzuală state-of-the-science, armonizat statistic cu grupul de studiu. Pentru a testa eficiența terapeutică, respectiv siguranța și tolerabilitatea combinației celor patru medicamente, au fost studiate două grupuri de pacienți, utilizând o proporție standard între ele, 144 pacienți și 288 pacienți. Această ajustare de propensitate 2:1 a permis efectuarea analizei statistice în condiții adecvate. Vastul aparat statistic utilizat nu va fi prezentat aici pentru a nu încălca excesiv lucrarea.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele studiului nostru se exprimă în termeni de eficiență terapeutică, tolerabilitate și siguranță în administrare.

Eficiența terapeutică

Aceste rezultate se bazează pe faptul că toți subiecții au beneficiat de:

- trei trasee ECG la vizitele de inițiere, 3 luni și, respectiv, 6 luni
- două examinări ecocardiografice transtoracice standard efectuate de specialiști acreditați și experimentați cu aparatul Agilent 4500, la inițiere și, respectiv, la 6 luni
- trei lipidograme standard la vizitele de inițiere, 3 luni și, respectiv, 6 luni, efectuate la laboratoare acreditate în managementul calității

- administrarea chestionarului de calitate a vieții EQ-5D cu scală termometrică de la 1 la 100, la inițiere și, respectiv, la 6 luni

Rezultatele studiului nostru în termenii eficienței terapeutice sunt prezentate sintetic în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2. Reprezentarea eficienței terapeutice la 3, respectiv 6 luni

Variabila/Vizita	0 (inițiere)	3 luni	6 luni
TAs	126 +/- 12 mm Hg	118 +/- 11 mm Hg	111 +/- 10 mm Hg
TAd	79 +/- 7 mm Hg	71 +/- 6 mm Hg	70 +/- 6 mm Hg
PP	47 +/- 4 mm Hg	47 +/- 4 mm Hg	41 +/- 3 mm Hg
FC	108 +/- 11 bătăi/min	90 +/- 9 bătăi/min	78 +/- 8 bătăi/min
FEVS	41,38%	-	46,77%
Colesterol seric total	271 +/- 25 mg/dL	229 +/- 20 mg/dL	192 +/- mg/dL
LDL-colesterol	149 +/- 12 mg/dL	116 +/- 10 mg/dL	108 +/- 9 mg/dL
HDL-colesterol	35 +/- 5 mg/dL	38 +/- 5 mg/dL	37 +/- 5 mg/dL
Trigliceride serice	202 +/- 17 mg/dL	188 +/- 16 mg/dL	181 +/- 16 mg/dL
Nr. accidente vasculare	-	0	1
Scorul de calitate a vieții	54,72%	-	71,14%
Scăderea edemelor	+++	0/+	0/+

Evoluția valorilor tensionale este interpretată în contextul clinic de IC cu disfuncție sistolică medie/severă. Combinația prezervă capacitatea homeostatică a organismului de a reacționa adecvat la diverse situații. Observăm scăderea lentă și constantă a tensiunii arteriale sistolice (TAs) pe parcursul celor 6 luni de studiu, scăderea lentă în primele 3 luni și menținerea cvasiconstantă în următoarele 3 luni a tensiunii arteriale diastolice (TAd), respectiv menținerea constantă a presiunii pulsului (PP) pe parcursul primelor 3 luni urmată de scădere în următoarele 3 luni. Este important faptul că această combinație medicamentoasă asigură o scădere moderată a TAs, cu prezervarea TAd într-un spectru de valori convenabile perfuziei coronariene adecvate.

De asemenea, un rezultat remarcabil este scăderea constantă și substanțială a frecvenței cardiace (FC) pe parcursul studiului, documentată pe ECG standard cu 12 derivații, rezultat atribuit în cea mai mare măsură ivabradinei.

În tabelul 2 se mai evidențiază o creștere semnificativă de peste 5 procente a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), parametru care reflectă ameliorarea substanțială a funcției cardiace sistolice. În conformitate cu datele din literatura de specialitate, atribuim această creștere benefică a FEVS ivabradinei și eplerenonei.

Eficiența în scăderea colesterolului total, a LDL-colesterolului, creșterea HDL-colesterolului, scăderea trigliceridelor serice este atribuită rosuvastatinei. Remarcăm în cazul colesterolului total atingerea valorilor din ghidurile internaționale, ceea ce este remarcabil având în vedere că în studiu au participat pacienți cu IC. LDL-colesterolul a scăzut semnificativ, foarte aproape de pragul din ghidul european.

Scăderea trigliceridelor, deși nu a atins pragul din ghiduri, este importantă. Observăm, de asemenea, creșterea HDL-colesterolului.

ASPECTE CLINICE

Eficiența clopidogrelului se determină direct prin măsurarea agregării plachetare. Deoarece la acea vreme nu dispuneam de un astfel de aparat, estimarea eficienței clopidogrelului s-a făcut printr-o metodă semicantitativă exprimată prin numărul de accidente vasculare tromboembolice noi apărute în orice teritoriu vascular (de ex. infarct miocardic, cerebral, mezenteric, renal, sd. de ischemie periferică etc.) la pacienții urmăriți pe durata studiului. Menționăm aici un singur accident ischemic tranzitor apărut la o pacientă septuagenară în al doilea trimestru al studiului, care s-a remis fără sechele.

Scorurile de calitate a vieții înregistrate pe chestionarul EQ-5D, scala termometrică, evidențiază o creștere > 16%. În opinia noastră, toți cei patru agenți farmacologici utilizați în studiu contribuie la acest rezultat.

În sfârșit, scăderea edemelor este un parametru care poate fi ușor vizualizat, dar mai greu de cuantificat. De aceea am utilizat o cale semicantitativă care arată că terapia combinată cu cei patru agenți farmacologici, în principal eplerenona, apoi ivabradina, realizează o ameliorare rapidă și substanțială a edemelor.

Tolerabilitatea și siguranța în administrare

Eplerenonă. Din lotul de 144 de pacienți studiați, am consemnat un singur eveniment advers (0,69%) manifestat prin ginecomastie unilaterală ușoară la doza de 50 mg/zi, reversibilă la întreruperea tratamentului. Aparent surprinzător, deoarece eplerenona este un blocant mai specific al receptorului aldosteronic decât spironolactona, la care apare mai frecvent acest efect advers. Interpretăm acest EA (efect advers) ca minor, deoarece:

- incidența este foarte mică, sub 1%
- EA a fost reversibil
- doza utilizată în prevenție este considerabil mai mică decât cea folosită în studiul clinic.

Ivabradină. Pe parcursul studiului am identificat 5 EA (3,47%) manifestate prin bradicardie sinusală asimptomatică la FC cuprinse în intervalul 45-49 bătăi pe minut la doza maximă de 20 mg pe zi, toate rapid reversibile la down-titrarea medicamentului cu 10 mg pe zi. Semnificația acestor evenimente este, în opinia noastră, minoră pentru prevenție, deoarece:

- nu au fost prezente simptome
- EA au fost rapid reversibile
- dozele utilizate în studiu sunt duble până la cvadruple față de cele din prevenție.

Rosuvastatină. Au fost înregistrate 3 EA (2,08%) manifestate prin mialgii. La unul dintre acești subiecți (0,69%) laboratorul a decelat și creșteri ușoare, tranzitorii, ale valorilor biomarkerilor hepatici (ALAT, ASAT). Semnificația acestor EA este, în opinia noastră, minoră, pentru următoarele motive:

- incidența este foarte mică
- EA au apărut numai la doza maximă de 40 mg, care este de 8 ori mai mare decât doza de prevenție
- toate EA au fost rapid reversibile după întreruperea medicamentului, la 3-5 zile
- reluarea tratamentului cu doza de 10 mg nu a mai creat probleme.

Clopidogrel. Nu s-au înregistrat EA la acest agent farmacologic în studiul nostru.

O sinteză a EA este prezentată în tabelul nr. 3.

Tabelul nr. 3. Sinteza efectelor adverse ale agenților farmacologici utilizați

Medicament	EA	Prevalență	Simptomatic	Reversibil	La ce doză?	Doza invenție
Eplerenonă	ginecomastie unilaterală	0,69%	nu, indoloră	Da	50 mg	10-15 mg
Ivabradină	bradicardie sinusală	3,47%	nu	Da	20 mg	4-6 mg
Rosuvastatină	mialgii	2,08%	da	da	40 mg	4-6 mg
	biomarkeri pozitivi	0,69%	nu	da	40 mg	
Clopidogrel	-	0 %	-	-	75 mg	60-90 mg

Menționăm că în cadrul acestui studiu clinic, medicamentele clopidogrel, ivabradină, rosuvastatină, eplerenonă au fost utilizate în scop terapeutic. Clopidogrel, care nu a prezentat în acest studiu EA, este utilizat în cadrul proiectului la aceeași doză.

Ivabradina, rosuvastatina și eplerenona, au prezentat în studiul clinic la doze terapeutice mari, EA sporadice și rapid reversibile. Este de remarcat faptul că, în proiectul de prevenție, ivabradina, rosuvastatina, eplerenona apar în doze de 1/2-1/4, 1/2-1/8, respectiv, 1/2-1/4 față de cele utilizate în studiul clinic, probabilitatea unor EA la aceste minidoze fiind nesemnificativă. Totuși, este nevoie de studii extensive pentru consolidarea acestor rezultate.

CONCLUZII

Potrivit surselor bibliografice, in vitro există doar interacțiuni minore între eplerenonă și clopidogrel. În literatura de specialitate nu sunt menționate interacțiuni medicamentoase in vivo între eplerenonă, ivabradină, rosuvastatină, clopidogrel. Pornind de la acest state-of-the-science am inițiat studiul de față.

Rezultatele acestui studiu demonstrează eficiența farmacologică și siguranța în administrare a combinației eplerenonă, ivabradină, rosuvastatină, clopidogrel în doze terapeutice la subiecți umani. Pe baza experienței noastre clinice, considerăm că, cei patru agenți farmacologici ar putea fi asociați în cadrul unei combinații fixe. Prin urmare, cele patru molecule, clopidogrel, ivabradină, rosuvastatină, eplerenonă ar putea coabita, din punct de vedere farmacologic, într-o singură capsulă.

Mai mult, dozele utilizate în cadrul invenției în scop preventiv fiind considerabil mai mici, riscul unor eventuale EA sau interacțiuni medicamentoase este practic insignifiant.

Pe baza rezultatelor de eficiență terapeutică și siguranță obținute, considerăm că această cvadruplă combinație se poate constitui, cu doze ajustate, într-o polipilulă de prevenție CV cu protecție înaltă.

BIBLIOGRAFIE

1. Komajda M, Böhm M, Borer J, Ford I, Krum K, Tase A, Tavazzi L, Swedberg K. Influence of background treatment with mineralocorticoid receptor antagonists on

- ivabradine's effects in patients with chronic heart failure, *European Journal of Heart Failure*, Vol 15, number 1, January 2013, ISSN 1388-9842 pgs. 79-84. www.eurjhf.oxfordjournals.org.
2. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Braunwald's Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, Ninth Edition, Saunders; 2011.
 3. Pitt B. Aldosterone blockade and heart failure, 2003;348:1380-1382.
 4. Swedberg K, Komajda M, Boehm M, Borer JS, Ford I, Dobost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010 Sep 11;376(9744):875-85.
 5. Tase A, Brojboiu M. Combinație farmaceutică pentru prevenirea bolilor cardiovasculare, in press, OSIM, 2013.
 6. Tase A, Țețiu O, Mihăilă M, Stănciulescu G, Trache C, Blăjan D. A 24 Months Study with Eplerenone Add-On AntiArrhythmic Pharmacotherapy Reducing the Occurrence of Atrial Fibrillation Episodes, *Circulation online*, World Congress of Cardiology Scientific Sessions Beijing, China; 2010.
 7. Waldman SA & Terzic A. Pharmacology and Therapeutics. Principles to Practice, Saunders Elsevier; 2009.
 8. Zannad F, et al, on behalf of EMPHASIS-HF Investigators EMPHASIS-HF: Eplerenone shows large benefits in milder heart failure, *N Engl J Med*, November 14; 2010.