

STUDII EXPERIMENTALE PRIVIND INFLUENȚAREA TOXICITĂȚII BUPIVACAINEI PRIN CONTRACEPTIVE ORALE

Iosefina Corciovei Constantinescu*, Alina Proca**

REZUMAT

Prezentul studiu urmărește evaluarea experimentală a influențării toxicității nervos centrale a bupivacainei, anestezic local cu structură amidică, de către hormonii sexuali: etinilestradiol, medroxiprogesteron acetat și contraceptivele orale estroprogesteronice, în administrare prelungită.

Este investigată activitatea convulsivantă a bupivacainei - atât la doză de 50 mg/kg corp (doză toxică), cât și la doză de 25 mg/kg corp.

În continuare este evaluată influența bupivacainei în doză uzuală (1 mg/kg corp) și/sau a steroizilor sexuali, asupra sistemului nervos central - prin urmărirea influențării activității motorii - metoda actografică.

Rezultatele obținute sugerează că pretratamentul cu estrogen, progesteron sau combinații contraceptive ale acestora crește toxicitatea bupivacainei. De asemenea, acest pretratament s-a dovedit a stimula activitatea motorie a animalelor de experiență, expresie a unui efect de stimulare nervos centrală. Dozele uzuale de bupivacaină au, dimpotrivă, un efect inhibitor asupra activității nervos centrale.

Cuvinte cheie: Bupivacaină, contraceptive orale, toxicitate.

ABSTRACT

Experimental studies concerning the influence of oral contraceptives on bupivacaine toxicity

The present study concerns the experimental evaluation of the influence of chronically administered sexual hormones: Ethinylestradiol, Medroxiprogesterone acetate and estroprogestative oral contraceptives, on Bupivacaine central nervous system toxicity. Bupivacaine is a local anesthetic with an amidic structure.

We investigated the convulsant activity of toxic doses of Bupivacaine (50 mg/kg body weight) and that of half the toxic dose (25 mg/kg body weight).

We also evaluated the central nervous system effect of Bupivacaine-the usual doses (1 mg/kg body weight) and/or of sexual hormones in daily long term administration, by investigating their influence on the motor activity - the actographic method.

The obtained results suggest that pretreatment with estroprogestative oral contraceptives increases the toxicity of Bupivacaine; this pretreatment also stimulates the animals motor activity, as an expression of a central nervous system stimulating effect. Bupivacaine by itself, in the usual dose, inhibits the central nervous system.

Key words: Bupivacaine, oral contraceptives, toxicity.

Ideea abordării experimentale a problemei influențării toxicității bupivacainei prin utilizarea repetată, pe perioade lungi de timp, a contraceptivelor orale de tip estrogen-progesteron, ne-a fost sugerată de datele din literatură (5), (11), conform cărora anticoncepționalele orale scad concentrația plasmatică de alfa-1 glicoproteină acidă. Aceasta este glicoproteina plasmatică de care se leagă numeroase medicamente bazice, printre care și bupivacaina. În aceste condiții, era de așteptat ca administrarea cronică de anticoncepționale orale să ducă la creșterea fracției libere a bupivacainei și implicit la creșterea toxicității sale sistemice.

Contraceptivele orale estro-progestative sunt din ce în ce mai folosite în ultimul timp, iar influența lor asupra eficacității și toxicității medicamentelor administrate concomitent continuă să fie o problemă de mare actualitate medicală. Bupivacaina este un anestezic local cu structură amidică, larg utilizat în stomatologie.

Material și metodă

Studiul experimental al consecințelor nervos centrale (toxicitate, acțiune excitatorie) ale administrării de bupivacaină, la animalele pretratate perioade prelungite cu anticoncepționale estroprogesteronice, s-a efectuat prin:

1. Testul efectului convulsivant al bupivacainei la:

1a. doze toxice (50 mg/kg corp)

1b. jumătate din doza toxică (25 mg/kg corp)

2. Influențarea activității motorii a șoarecilor prin doze uzuale de bupivacaină (1 mg/kg corp) și hormoni sexuali.

1. Efectul convulsivant al bupivacainei s-a urmărit „in vivo” utilizând câte 4 loturi a câte 10 șoareci albi, femele, în greutate de 20 +/- 2 grame; s-au folosit 2 mărimi de doze: 50 mg/kg corp, respectiv 25 mg/kg corp.

1a. Lotul martor (M) a primit prin gavaj, zilnic, timp de 30 de zile, ser fiziologic 0,1 ml/10 g greutate corporală; lotul E_B a primit, prin gavaj, zilnic, timp de 30 de zile, etinilestradiol 5 μg/kg corp; lotul P_B a primit prin gavaj, zilnic, timp de 30 de zile medroxiprogesteron acetat 1 mg/kg corp; lotul R_B a primit prin gavaj zilnic timp de 30 de zile contraceptivul oral Rigevidon corespunzând la 6 μg/kg corp etinilestradiol și 30 μg/kg corp levonorgestrel. Suspensiile de preparate hormonale au fost astfel făcute încât să revină 0,1 ml de suspensie pe 10 g greutate corporală. S-au utilizat următoarele preparate: „Ethinylestradiol” și „Medroxiprogesteron acetat” produse de „Terapia” S.A. Cluj Napoca; „Rigevidon” produs de Chemical Works of Gedeon Richter LTD.

În a 31-a zi, la primele 4 loturi s-a injectat intraperitoneal bupivacaină 50 mg/kg corp, adică 0,1 ml/10 g greutate

*Prof. Dr. Iosefina Corciovei Constantinescu - Disciplina Farmacologie, Facultatea de Stomatologie, UMF „Carol Davila”, București

** Asist. Dr. Alina Proca - Disciplina Farmacologie, Facultatea de Stomatologie, UMF „Carol Davila”, București

corporală din soluția de „Marcaine 0,5%” produsă de Astra Södertälje, Sweden. Aceasta este doza de bupivacaină considerată toxică în literatura de specialitate.

S-a urmărit, pentru fiecare lot în parte: timpul mediu de latență până la apariția convulsiilor, durata convulsiilor separat pentru supraviețuitori și decedați, procentul de mortalitate.

1b. S-a repetat experimentul pentru loturi similare, folosind însă jumătate din doza toxică de bupivacaină, adică 25 mg/kg corp.

2. Testul influențării activității motorii a șoarecilor a fost folosit ca indicator indirect al efectelor nervos centrale ale dozelor obișnuite de bupivacaină (1 mg/kg corp) și/sau de hormoni sexuali, administrați singuri și în asociere.

S-au utilizat 8 loturi de animale, identice celor din experimentele anterioare. Lotul martor (M) a primit prin gavaj ser fiziologic 0,1 ml/10 g greutate corporală; lotul m bupi a primit bupivacaină, intraperitoneal, 1 mg/kg corp, doză unică, cu 30 de minute înainte de începerea experimentului; loturile E, P, R au primit prin gavaj hormoni sexuali în aceleași doze și pe aceeași perioadă de timp ca în primul experiment; loturile ebupi, pbupi, rbupi au primit prin gavaj hormoni sexuali în aceleași doze și pe aceeași perioadă de timp ca loturile precedente și în plus bupivacaină 1 mg/kg corp intraperitoneal, doză unică, cu 30 de minute înainte de începerea experimentului. Toate soluțiile utilizate au fost astfel preparate încât să revină 0,1 ml/10 g greutate corporală.

Toate animalele au fost introduse, pe rând, în cutia actografului, unde s-a înregistrat numărul de deplasări spontane timp de 5 minute.

Datele obținute au fost interpretate statistic, folosind calculul semnificației diferențelor (test Student) și eroarea medie standard.

Rezultate

1. Testul efectului convulsivant

1a. La lotul martor **perioada medie de latență** până la apariția convulsiilor a fost de 9 minute, **durata medie a convulsiilor** a fost de 10 minute la animalele decedate și de 17 minute la animalele care au supraviețuit, **mortalitatea** a fost de 10%. La animalele pretratate cu etinilestradiol **perioada medie de latență** a fost de 4 minute, **durata medie a convulsiilor** a fost de 3 minute la animalele decedate, de 51 de minute la supraviețuitori, iar **mortalitatea** a fost de 30%; se observă scăderea perioadei de latență, scăderea duratei convulsiilor la animalele care au decedat, creșterea acesteia la animalele care au supraviețuit, precum și creșterea semnificativă a mortalității.

Deci, la animalele care au primit preparat estrogenic toxicitatea bupivacainei a fost mai mare. Acest lucru se menține și la animalele pretratate cu progesteron, la care **perioada medie de latență** a fost de 4,4 minute, **durata medie a convulsiilor** a fost de 4 minute la animalele decedate și de 64,6 minute la supraviețuitori, iar **mortalitatea** a fost de 70%. La animalele care au primit contraceptive estro-progesteronice s-a observat de asemenea o creștere a toxicității, exprimată prin acești parametri, cu valori intermediare între cea indusă prin estrogeni și cea indusă prin progesteron, și anume: **perioada medie de latență** a fost de 4 minute, **durata medie a convulsiilor** a fost de 3 minute la animalele decedate, 38 de minute la animalele supraviețuitoare, iar **mortalitatea** a fost de 50%. Aceste rezultate sunt prezentate în **tabelul I** și în **fig. 1**.

Tabelul I.

Caracteristicile convulsiilor induse de bupivacaină (50 mg/kgc) la șoarecii fără și cu pretratament cu estrogen, progesteron, asociații estroprogestative

Lot	Perioada medie de latență până la apariția convulsiilor			Durata medie a convulsiilor						Mortalitate
	T mediu (min)	Modif. % M	P	la supraviețuitori			la decedați			
	T mediu (min)	Modif. % M	P	T mediu (min)	Modif. % M	P	T mediu (min)	Modif. %M	P	
M	9 ± 1,42			17 ± 1,08			10			10%
E _B	4 ± 0,78	44,4	p < 0,01	51 ± 1	300	p < 0,01	3 ± 0,72	30	p < 0,01	30%
P _B	4,4 ± 1,25	49,3	p , 0,05	64,6 ± 2,7	380	p < 0,01	4 ± 0,63	40	p < 0,01	70%
R _B	4 ± 0,95	44,4	p < 0,01	38 ± 0,6	223,5	p < 0,01	3,3 ± 0,35	33,3	p < 0,01	50%

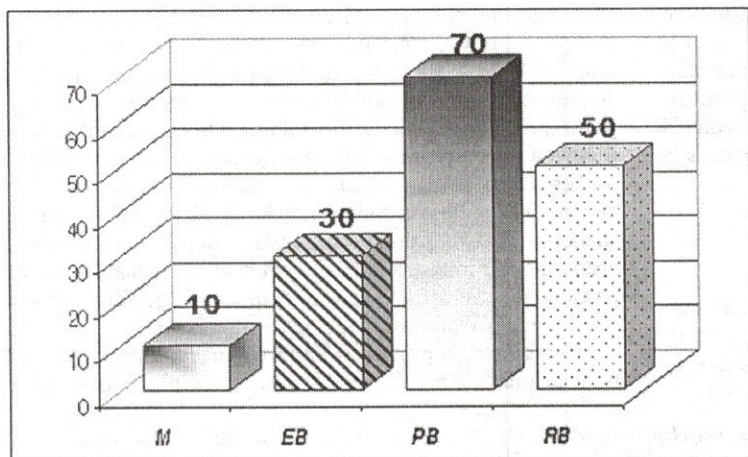


Fig. 1. Mortalitatea (%) șoarecilor care au primit bupivacaină 50 mg/kgc

1b. La doza de 25 mg/kg corp, adică jumătate din doza toxică, bupivacaina singură nu induce convulsii. Convulsiile apar însă la 60% din animalele care au primit pretratament cu preparat estrogenic, la 20% din cele care au primit

pretratament cu medroxiprogesteron și la 20% din cele care au primit pretratament cu contraceptive. Aceste rezultate sunt prezentate în **tabelul II**.

Tabelul II. Caracteristicile convulsiilor induse de bupivacaină (25 mg/kgc) la animalele fără și cu pretratament cu contraceptive orale

Lot	Timp de latență (min.)	Durață convulsii (min.)	Mortalitate	Acțiune convulsivantă (%)
M Bupi	-	-	0	0
E Bupi	4,33 ± 0,75	8,73 ± 2,69	0	60
P Bupi	6,25 ± 1,31	10 ± 1,87	0	20
R Bupi	3 ± 0,57	7 ± 2,41	0	20

2. Bupivacaina în doză uzuală (1 mg/kg corp) inhibă activitatea motorie (**Fig. 2**) numărul mediu de deplasări ale animalului în cutia actografului, timp de 5 minute, scade de la 32,46 pentru lotul martor la 24,13 pentru lotul tratat cu bupivacaină. La animalele care au primit etinilestradiol s-a observat creșterea înalt semnificativă ($p < 0,001$) a activității motorii, numărul mediu de deplasări, pentru animalele din acest lot, fiind de 48,46. La animalele care au primit bupivacaină în condițiile administrării repetate de etinilestradiol, numărul mediu de deplasări este de 35,93,

deci activitatea este mai intensă decât la cele care au primit doar bupivacaină dar mai redusă decât la cele care au primit doar etinilestradiol. Medroxiprogesteronul administrat singur crește și el activitatea motorie - numărul mediu de deplasări este de 39,13; la fel și asociația estro-progestativă - numărul mediu de deplasări este de 39,4. Administrarea de bupivacaină, doze uzuale, la animalele pretratate cu acești steroizi sexuali duce la diminuarea efectului de stimulare a activității motorii (**Fig. 3**). Rezultatele obținute sunt prezentate și în **tabelul III**.

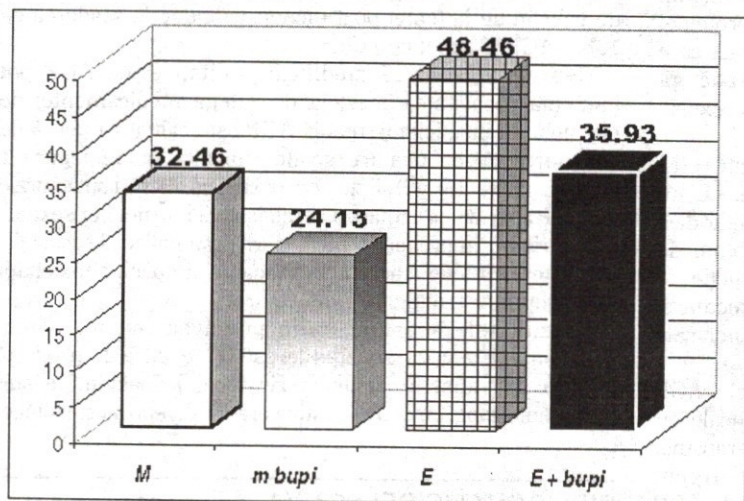


Fig. 2. Influențarea prin bupivacaină 1 mg/kgc a activității motorii a șoarecilor pretratați cu estrogen

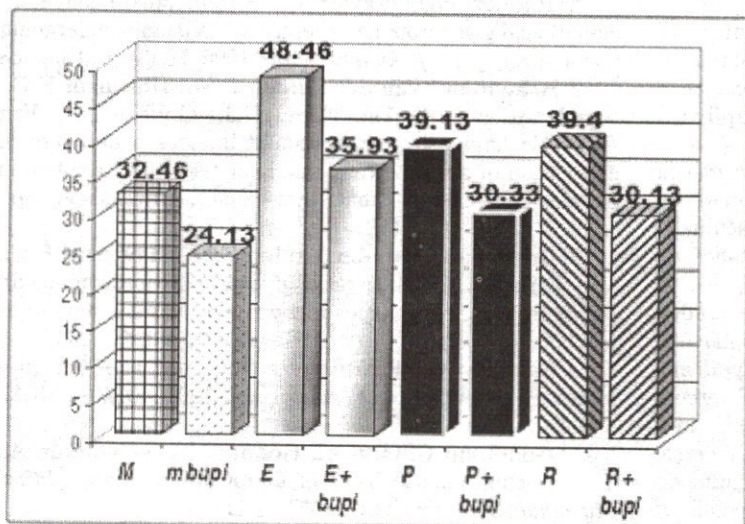


Fig. 3. Influențarea activității motorii a șoarecilor prin bupivacaină, estrogen, progesteron și contraceptive orale

Tabelul III.

**Influențarea prin bupivacaină 1 mg/kgc a activității motorii
a șoarecilor fără și cu pretratament cu estrogen, progesteron
și asociații estroprogestative**

Lot	Nr. mediu deplasări șoarece în 5 minute	Variația față de M		Variația față de mbupi		Variația față de E		Variația față de P		Variația față de R	
		%	p	%	p	%	p	%	p	%	p
M	32,46 ± 10,1										
mbupi	24,13 ± 10,6	25,66	NS								
E	48,46 ± 11,1	49,3	<0,001	100	<0,001						
Ebupi	35,93 ± 10,33	10,69		48,9	<0,01	34,87	<0,01				
P	39,13 ± 8,42	20,54	NS	-	-	-	-				
Pbupi	30,33 ± 5,11	6,56	NS	25,7	NS	-	-	29,01	<0,01		
R	39,4 ± 8,4	21,3	NS	-	-	-	-	-	-		
R bupi	30,13 ± 6,04	7,17	NS	24,8	NS	-	-	-	-	30,76	<0,01

Discuții și concluzii

Datele rezultate din aceste studii experimentale demonstrează că administrarea cronică, pe cale orală, de hormoni estrogenici, progestativi, sau combinații contraceptive ale acestora, duce la creșterea toxicității bupivacainei, cu răsunet asupra sistemului nervos central.

Acest efect s-ar putea datora scăderii, sub influența hormonilor sexuali, a sintezei hepatice a alfa-1 glicoproteinei acide (AGP, orosomuroid, seromuroid alfa-1) proteina care leagă în plasmă bupivacaina, la care se poate adăuga hiperexcitabilitatea nervos centrală indusă de steroizii sexuali, îndeosebi de componenta estrogenică.

AGP este cea mai mică dintre proteinele plasmatice (M = 41000). Este o proteină cu structură globulară, cu un conținut glucidic ridicat (41%), având 5 lanțuri oligozaharidice legate de asparagină prin legături covalente la atomul de azot. Aceste lanțuri codifică informații biologice, funcție de tipul și secvențialitatea zaharurilor componente, precum și de conformația catenară. Concentrația plasmatică normală variază între 0,54 și 1,17 g/l - în medie 0,49 g/l (12).

AGP este o glicoproteină serică de fază acută. Rolul AGP în legarea unor medicamente bazice: anestezice locale cu structură amidică, propranolol și alte beta-blocante, verapamil, chinidina, disopiramida, prazosin, imipramina, a fost recent recunoscut. S-a demonstrat că legarea bupivacainei de AGP este stereoselectivă (10).

În anumite stări fiziologice sau patologice, precum și sub influența unor medicamente, se produc modificări cantitative ale concentrației plasmatice de AGP, dar și modificări calitative ale structurilor catenare, cu posibile implicații farmacocinetice.

La copiii mai mici de 6 luni, la care concentrația plasmatică de AGP este fiziologic scăzută, există un risc mai mare de reacții toxice sistemice la bupivacaină (4), (1). S-au semnalat chiar și diferențe interetnice în concentrația plasmatică de AGP, cu consecințe farmacocinetice (7).

Studii recente au arătat că în timpul sarcinii se produc modificări cantitative și calitative ale AGP. În a 18-a săptămână de sarcină se înregistrează maximum, iar în a 30-a săptămână minimumul concentrației plasmatice de AGP. În timpul sarcinii scade conținutul în fucoză al AGP, ajungând la minim în a 30-a săptămână. Gradul de ramificare catenară a AGP crește continuu pe toată durata sarcinii. Creșterea nivelului de estrogen pare a fi unul din factorii care induc aceste modificări

(2), (3), (6).

S-a semnalat scăderea concentrației plasmatice a AGP și creșterea fracției libere a bupivacainei la femeile la care s-a realizat creșterea nivelului estrogenilor pentru fertilizarea „in vitro” (13).

Apar modificări cantitative ale AGP în timpul fazei luteale concentrația plasmatică medie scade cu 6% (8).

Preparatele estrogenice administrate oral cu tratament de substituție la femei post menopauză, duc la scăderea cu 18% a AGP plasmatice (15).

S-a demonstrat că modificări calitative ale AGP pot influența capacitatea acestora de a lega medicamente; de exemplu, în insuficiența renală AGP este calitativ diferită de cea normală, ca urmare scade capacitatea de legare a disopiramidei (15), (9). Este deci posibil ca alterări structurale ale AGP apărute ca urmare a administrării hormonilor sexuali, să contribuie, împreună cu modificările cantitative ale acesteia, la creșterea fracției libere a bupivacainei, implicit a toxicității sale asupra sistemului nervos central.

Rezultatele acestui studiu pot avea impact clinic, atenționând asupra riscului crescut pe care îl prezintă bupivacaina folosită ca anestezic local la pacientele sub tratament cronic cu contraceptive orale estro-progesteronice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Booker P.D., Taylor C.: Perioperative changes in alpha 1 acid glycoprotein concentration in infants undergoing major surgery, *Br. J. Anaesth.*, Mar. 1996, 76 (3), p. 365 - 368
- Brinkman - Van der Linden C.M., Havenaar E.C., Van Ommen C.R., Van Kamp G.J., Gooren L.J., Van Dijk W.: Oral estrogen treatment induces a decrease in expression of sialyl Lewis x on alpha 1-acid glycoprotein in females and male to female transsexuals, *Glycobiology*, Jun. 1996, 6 (4), p. 407 - 412
- Brinkman - Van der Linden C.M., Havenaar E.C., Van Dijk W.: Alpha 1 - acid glycoprotein (orosomuroid): pathophysiological changes in glycosylation in relation to its function, *Glycoconj. J.*, Jun., 1995, 12 (3), p. 227 - 233
- Eccofay C.: Pharmacocinetique des anesthésiques locaux chez l'enfant, *Cah. Anesthesiol.* 1992, 40 (7), p. 533 - 536
- Goodman Gilman A., Goodman L.S., Gilman A.: The pharmacological basis of therapeutics, *ninth edition*, Macmillan Publishing CO, INC., 1995

6. Havenaar E.C., Axford J.S., Brinkman-van der Linden E.C., Alavi A., Van Ommen E.C., van het Hof B., Spector T., Mackiewicz A., Van Dijk W.: Severe rheumatoid arthritis prohibits the pregnancy-induced decrease in alpha 3-fucosylation of alpha 1-acid glycoprotein, *Glycoconj. J.* 15 (7): 723 - 9 1998 Jul.

7. Hosseim S.J., Farid R., Ghalighi M.R., Freely J.: Interethnic differences in drug protein binding and alpha 1-acid glycoprotein concentration, *Ir. J. Med. Sci.*, Jan 1995, 164 (1), p. 26 - 27

8. Jilma B., Dirnberger E., Rimplmayr A., Hildebrandt J., Eichler H.G., Kapiotis S., Waagner O.F.: Menstrual cycle-associated changes in blood levels of interleukin-6, alpha 1 acid glycoprotein and C-reactive protein, *J. Lab. Clin. Med.* 130 (1) 69 - 75, 1997 Jul

9. Kishino S., Nomura A., Di Z.S., Sugawara M., Kitabataka A., Myazaki K.: Changes in the binding capacity of alpha 1 acid glycoprotein in patients with renal insufficiency, *Ther. Drug Monitor*, Oct. 1995, 17 (5), p. 449 - 453

10. Masoit J.X., Cao L.S., Samii K.: Binding of bupivacaine to isolated alpha 1 acid glycoprotein; differences between the two enantiomers, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* Jan.,

1996, 276 (1), p. 103 - 115

11. McCollam P.L., Crouch M.A., Arnaud P.: Caucasian versus African-American differences in orosomucoid: potential implications for therapy, *Pharmacotherapy* 18 (3): 620 - 6, 1998 May-Jun.

12. Ryneestad T., Brevik B.K., Samdal F.: Plasma concentrations of lidocaine and allpha 1-acid glycoprotein during and after breast augmentation, *Plast. Reconstruct. Surgery* 103 (4): 1267 - 72, 1999 Apr.

13. Tsen L.C., Arthur G.R., Datta S., Hornstein M.D., Bader A.M.: Estrogen-induced changes in protein binding of bupivacaine during in vitro fertilization, *Anesthesiology*, 87 (4): 879 - 83, 1997 Oct.

14. Tuck C.H., Holleran S., Berglund L.: Hormonal regulation of lipoprotein(a) levels: effects of estrogen replacement therapy on lipoprotein(a) and acute phase reactants in postmenopausal women, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17(9): 1822 - 9, 1997, Sept.

15. Vasson M.P., Baguet J.C., Arveiller M.R., Borgnoux P.J., Giroud J.P., Raichvarg D.: Serum and urinary alpha 1 acid glycoprotein in chronic renal failure, *Nephron*, 1993, 65 (2), p. 299 - 303

OFTALMOLOGIE PRACTICĂ

Conf. Carmen Iordănescu

As. Sanda Jurja

Editura Medicală, 1999, Preț 60.000 lei

Editura Medicală a pus, de curând, la dispoziția unui larg spectru de cititori potențial interesați, acest vademecum oftalmologic de mare utilitate. Autoarele, având calitatea de cadre didactice la Facultatea de Medicină și Farmacie a Universității "Ovidius" din Constanța și o bogată experiență clinică, au dorit și au izbutit să realizeze un îndreptar explicit, informat la zi și accesibil sub toate raporturile. Volumul, cu un număr restrâns de pagini și bogat ilustrat, este elogiios prefăcut de către dl. prof. dr. Paul Cernea, o competență indiscutabilă în materie, care consideră cartea "o reușită în publicațiile de specilitate". După un excelent remember al noțiunilor esențiale de anatomie și fiziologie specifice, sunt prezentate principalele afecțiuni, grupate simptomatologic - ochiul roșu, ochiul care lăcrimează, exoftalmia, scăderea vederii, tulburarea vizuală intermitentă, scotoamele pozitive, miodesopsiile, fotopsiile, metamorfopsia, perceperea de inele colorate, diplopia, strabismul, oboseala vizuală, reflexul alb din pupilă, traumatismele oculare, examenul oftalmologic al unui bolnav suferind de cefalee. Expunerea clară, incursiunile succinte dar consistente în alte sectoare ale patologiei, sistematizarea ce permite o rapidă consultare și o corectă încadrare diagnostică și terapeutică, fac ca această lucrare să constituie un ghid prețios nu numai pentru oftalmologul debutant, ci și pentru generalistul medic de familie, ca și pentru oricare alt specialist, confruntat, în practica zilnică, cu variate tulburări ale organului vizual sau cu variate patologii cu "semnătură" oculară.

Dr. Valeriu Mihăilă

Noutăți de la a 72-a sesiune anuală a AHA (American Heart Association), noiembrie 1999, Atlanta

La sesiunea AHA din 10 noiembrie 1999, au fost raportate rezultatele parțiale ale studiului ELITE II (Evaluation of Losartan In The Elderly Trial).

Investigatorii principali ai studiului ELITE II, Prof. Pitt și Prof. Poole-Wilson au declarat că această analiză preliminară a demonstrat că:

- Au decedat 250 de pacienți (15,9%) tratați cu captopril, versus 280 pacienți tratați cu losartan 17,7%. Diferența nu a fost semnificativă statistic (p=0,16).
- 115 pacienți (7,3%) din grupul captopril au avut moarte cardiacă subită sau au făcut stop cardiac, versus 142 pacienți (9,0%) în grupul losartan. Acesta a fost endpoint-ul studiului ELITE I care a reprezentat stimulul original/ipoteza pentru ELITE II.
- 228 pacienți (14,5%) din grupul captopril au întrerupt tratamentul din cauza efectelor adverse, versus 149 pacienți din grupul losartan. Acest fapt, semnificativ statistic (p<0,001) reprezintă un avantaj pentru losartan.

A fost menținută o orientare în favoarea eficacității captoprilului în cadrul tuturor grupurilor de pacienți. Nu a fost observată nici o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește eficacitatea tratamentului în nici un grup, cu excepția a 24 % din numărul total de pacienți ai studiului, ce au primit tratament combinat cu captopril și un β-blocant (și au avut cele mai multe beneficii) spre deosebire de cei tratați cu losartan și un β-blocant.

Consecutiv comunicării rezultatelor studiului ELITE II în cadrul celei de-a 72 sesiuni științifice a AHA, Atlanta 10 noiembrie 1999, compania Merck Sharpe and Dohme a emis presei următoarea declarație:

„Ca urmare a rezultatelor studiului ELITE II, Merck nu va încerca să obțină înregistrarea indicației Cozaar*-ului în insuficiență cardiacă. MSD va retrage această indicație a Cozaar-ului, ca medicație de primă linie în tratamentul insuficienței cardiace (în adăugare la digitale și diuretice), din toate țările (inclusiv România) în care aceasta a fost înregistrată.“

Investigatorii au insistat asupra faptului că rezultatele ELITE II nu trebuie să afecteze alte studii de insuficiență cardiacă. La expunerea MSD-ului, Prof Poole-Wilson și Pitt au declarat că studiile VAL-HEFT și CHARM pot să aibă alte rezultate decât ELITE II. Prof. Pitt a spus: „aceste studii (referindu-se la Val - Heft și CHARM) au o „putere“ mai mare și pot demonstra că eficacitatea ARB (bolcanți de receptor de angiotensină II) și ACEI (inhibitori de enzimă de conversie) este echivalentă, dar că, ARB au o tolerabilitate superioară. Acest lucru este foarte important.“ Ei au adăugat că ARB pot avea rezultate superioare inhibitorilor de EC în tratamentul hipertensiunii sau post-infarct de miocard, unde fiziopatologia bolii este foarte diferită de cea a insuficienței cardiace.

Ca replică la comunicarea rezultatelor analizei preliminare a studiului ELITE II, Compania Farmaceutică Elvețiană, Novartis, a prezentat presei următoarea declarație:

Deși rezultatele studiului ELITE sunt neconcludente, Compania Novartis este optimistă în legătură cu designul studiului Valsartan Heart Failure Trial (VAL-HEFT), care abordează problema diferit. VAL-HEFT este primul studiu care examinează efectele unui blocant de receptor de angiotensina II (ARB), Diovan (valsartan) **, administrat în adăugare la toate terapiile standard, inclusiv inhibitorii de enzimă de conversie (ACEI). Experții au emis ipoteza că blocarea specifică a angiotensinei II la nivelul receptorului, realizată de ARB, Diovan, în combinație cu avantajele deja stabilite ale ACEI, ar putea îmbunătăți supraviețuirea și calitatea vieții la pacienții cu insuficiență cardiacă. Novartis a implementat studiul VAL-HEFT bazându-se pe informații ce sugerează efectul pozitiv al acestuia în tratamentul insuficienței cardiace.

„Insuficiența cardiacă este o condiție complexă, pentru al cărei tratament este necesară o medicație multiplă.“ a spus Dr. Jay Cohn, University of Minnesota Medical School și investigator principal pentru VAL-HEFT. „În VAL-HEFT, noi verificăm ipoteza că Diovan, adăugat terapiilor standard (inclusiv inhibitorilor de enzimă de conversie), duce la îmbunătățirea supraviețuirii și a calității vieții la pacienții suferind de insuficiență cardiacă. Datele pozitive din VAL-HEFT au potențialul (peste 5000 de pacienți) de a crea o nouă abordare a tratamentului insuficienței cardiace.“

VAL-HEFT este un studiu mai mare decât ELITE II, desfășurat în 300 de centre universitare din lume. Înrolarea pacienților a fost terminată iar datele acestui important studiu vor fi disponibile într-un an. Modalitățile de măsurare a eficacității în VAL-HEFT sunt: morbiditatea și mortalitatea, progresia bolii, funcția și structura cardiacă și calitatea vieții. Datorită naturii progresive și debilitante a bolii, calitatea vieții este un parametru important ce va fi măsurat cu ajutorul „Questionarului de Insuficiență Cardiacă“.

Novartis conduce în prezent cel mai mare program de trialuri (35 000 de pacienți, în centre medicale din toată lumea) în care sunt investigate avantajele Diovan-ului dincolo de indicația sa în tratamentul hipertensiunii.

Diovan este un blocant selectiv de receptor de angiotensina II, împiedicând legarea acesteia de receptorii de tip AT₁ și prevenind astfel efectele dăunătoare ale hormonului la acest nivel. Diovan nu blochează însă receptorii AT₂, făcând astfel posibilă stimularea lor de către angiotensină și beneficiindu-se astfel de efectele pozitive ale acesteia la acest nivel. Indicația curentă a Diovanului este tratamentul hipertensiunii arteriale. Comparativ cu alte antihipertensive de top (amlodipină 5 mg, enalapril 20 mg, lisinopril 10 mg), Diovan a demonstrat o eficacitate deosebită și o tolerabilitate excelentă.

Dr. R. Mirescu

*Cozaar (losartan) este un blocant de receptor de angiotensina II, al companiei MSD

**Diovan (valsartan) este un blocant de receptor de angiotensina II, al companiei Novartis