

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA**

**IMSP INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE**

Cu titlu de manuscris

CZU: 616.12-008.331.1+616.379-008.64+615.22

**SASU DIANA**

**ANTAGONIST AL RECEPTORILOR VERSUS INHIBITOR  
AL ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI II:  
IMPACTUL ASUPRA INTERRELAȚIEI  
INSULINOREZISTENȚĂ- DISFUNȚIE DIASTOLICĂ ÎN  
HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ**

**14.00.06 - CARDIOLOGIE ȘI REUMATOLOGIE**

**(CARDIOLOGIE)**

Autoreferatul tezei de doctor în medicină

**Chișinău, 2012**

Teza a fost elaborată în laboratorul de “Hipertensiuni Arteriale” din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie din Republica Moldova

**Conducător științific:**

**Carauș Alexandru** - doctor habilitat în medicină, conferențiar cercetător

**Referenți oficiali:**

**Anestiadi Zinaida** - doctor habilitat în medicină, profesor universitar, USMF, „N. Testemițanu”

**Grib Liviu** - doctor habilitat în medicină, profesor universitar, USMF, „N. Testemițanu”

**Componența Consiliului științific specializat:**

**Popovici Mihail - Președinte**, doctor habilitat în medicină, profesor universitar,  
academician al A.Ș.M.

**Stamati Adela - Secretar științific**, doctor în medicină, conferențiar universitar

**Revenco Valeriu** - doctor habilitat în medicină, profesor universitar, USMF, „N. Testemițanu”

**Vataman Eleonora** - doctor habilitat în medicină, profesor universitar

**Lîsî Dorin** - doctor în medicină, cercetător științific superior

Suținerea va avea loc „4 iulie ” 2012, orele 13.00, în ședința Consiliului științific specializat  
DH51-14.00.06 - 40 din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie, str.N. Testemițanu 29/1,  
or.Chișinău.

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IMSP Institutul de Cardiologie  
și la pagina web a C.N.A.A. ([www.cnaa.md](http://www.cnaa.md)).

Autoreferatul a fost expediat la 1 iunie 2012.

Secretar științific al Consiliului științific specializat,  
doctor în medicină, conferențiar universitar

**Stamati Adela**

Conducător științific,  
doctor habilitat în medicină, conferențiar cercetător

**Carauș Alexandru**

Autor

**Sasu Diana**

## REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

**Actualitatea temei.** Hipertensiunea arterială (HTA) este un factor independent pentru toate tipurile anatomo-clinice ale bolii cardiace ischemice și este factorul de risc major pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, renală și pentru modificările vasculare la nivelul arterelor centrale și periferice. OMS estimează că în lume sunt 600 milioane de persoane cu HTA. Datorită prevalenței globale crescute, circa 35% dintre evenimentele aterosclerotice sunt atribuite HTA [6].

În ansamblu, prin tratarea valorilor tensionale crescute se reduce riscul de accident vascular cerebral cu 35-40%, de infarct miocardic acut cu 20-25% și insuficiența cardiacă cronică cu 50% [8].

Studiile clinice au demonstrat că, prin controlul terapeutic al valorilor tensionale, rata de evenimente cardiovasculare s-a redus semnificativ, iar programele de depistare și tratare a HTA au condus la declinul valorilor tensionale concomitent cu reducerea riscului cardiovascular [7, 9].

**Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare.** Conform noii concepții, HTA trebuie privită ca un sindrom cardiovascular progresiv cu multiple cauze, care determină atât modificări structurale cât și funcționale la nivelul cordului și sistemului vascular, efectele ei nefavorabile pot fi prezente indiferent de valorile manometrice ale TA [1]. Într-un număr impunător de studii clinice s-a constatat că tratarea hipertensiunii sistolo-diastolice conduce la o scădere a mortalității cardiovasculare cu 21%, a ratei de producere a accidentului vascular cerebral cu 42% și a bolii coronariene cu 14% [2, 3]. Din datele NHANES reiese că la 53% din hipertensivii tratați se ating valorile țintă <140/90 mm Hg, dar rata succesului terapeutic este mult mai mică la categoriile de pacienți pentru care TA țintă <130/80 mmHg [4].

Insulinorezistența (IR) reprezintă fie un factor predictiv sau patogen, fie un fenomen patologic asociat în numeroase afecțiuni complexe cum ar fi HTA, diabetul zaharat tip 2, intoleranța la glucoza, obezitatea, sindromul ovarian polichistic, microalbuminuria și alte dereglări. Conform studiilor epidemiologice IR a fost depistată la 90% din populație cu diabet zaharat, la 60% din subiecți cu patologie cardiovasculară, 50% - cu patologia coronariană confirmată, 85% - cu hipertrigliceridemie și cu HDL-colesterol redus [12].

Disfuncția diastolică este o cauză importantă de morbiditate la pacienții cu afecțiuni cardiace, fiind din ce în ce mai des invocată drept cauză a limitării toleranței la efort, independent de normalitatea sau anormalitatea fracției de ejeție. La pacienții cu HTA disfuncția diastolică a ventriculului stâng este recunoscută drept cauză de mortalitate crescută și constituie „veriga” dintre HTA și insuficiența cardiacă diastolică [5].

Descoperirea medicamentelor antihipertensive cu acțiuni la diferite nivele ale lanțurilor patogenetice, posibilitatea selectării de medicamente în raport cu factorii individuali și trialurile terapeutice efectuate cu metodologia riguroasă, pe grupe mari de hipertensivi, au permis elaborarea unor programe de tratament larg acceptate [11].

Un important mijloc terapeutic în tratamentul HTA și a complicațiilor acesteia o reprezintă inhibarea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) cu

ajutorul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și antagoniștilor receptorilor de angiotensină II [10].

Eprosartanul este un antagonist concurent al receptorilor AT II cu un profil farmacocinetic și farmacodinamic favorabil. Acest remediu are un mecanism dublu de acțiune prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, dar și a sistemului nervos simpatic (afinitate sporită față de receptorii AT II tip 1 presinaptici), fapt ce îl distanțează de alți reprezentanți ai clasei antagoniștilor receptorilor de angiotensină (ARAI).

Luând în considerație importanța problemei, putem constata, că rămâne mai puțin studiată influența medicației cu antagonistul receptorilor de angiotensină II - Eprosartan, spre deosebire de inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei II - Ramipril, asupra indicilor IR, opinia multor autori fiind neunivocă și controversată. Astfel, toate cele relatate argumentează oportunitatea de a iniția un studiu dedicat problemei insulinorezistență - disfuncție diastolică la pacienții cu HTA, dar și influenței medicației de durată asupra acestei interrelații.

### **Scopul studiului**

Evaluarea influenței medicației de durată cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei II Ramipril versus antagonist al receptorilor de angiotensină II Eprosartan asupra insulinorezistenței și parametrilor funcției diastolice în hipertensiunea arterială esențială.

### **Obiectivele studiului**

1. Aprecierea interrelației: insulinorezistență - disfuncție diastolică.
2. Estimarea evoluției parametrilor funcției diastolice în funcție de medicație (Eprosartan versus Ramipril) la pacienții cu hipertensiune arterială esențială.
3. Evaluarea acțiunii Eprosartan versus Ramipril asupra insulinorezistenței la pacienții cu hipertensiune arterială esențială.
4. Determinarea corelației dintre profilul diurn al tensiunii arteriale, insulinorezistență și indicatorii funcției diastolice.

**Metodologia cercetării științifice.** În cadrul acestui studiu au fost selectați pacienți conform criteriilor de includere și excludere. Cercetarea a prevăzut anchetarea, examinarea clinică, investigații paraclinice, instrumente de evaluare și procedee statistice.

**Noutatea și originalitatea științifică.** A fost evaluată acțiunea antagonistului receptorilor de angiotensină II Eprosartan asupra funcției diastolice și indicii insulinorezistenței (insulina ultrasenzitivă și HOMA<sub>IR</sub>). O inițiativă de premieră a fost estimarea impactului asupra interrelației insulinorezistență - disfuncție diastolică în HTA esențială. A fost determinată corelația dintre profilul diurn al tensiunii arteriale, insulinorezistență și indicatorii funcției diastolice.

**Problema științifică soluționată în teză.** Efectul antihipertensiv, nefro-, cardio-, și vasoprotector al IECAII Ramipril este elucidat satisfăcător în studii de divers calibru. Totodată, ARAII Eprosartan, cu afinitate sporită față de receptorii AT II tip 1 presinaptici comparativ cu alți reprezentanți a acestei clase, a fost studiat insuficient sau deloc pe segmentele clinice enumerate mai sus. Astfel, am considerat oportun de a iniția un studiu comparativ de durată dedicat influenței Eprosartanului și Ramiprilului asupra interrelației insulinorezistență - disfuncție diastolică. Rezultatele obținute au scos în evidență superioritatea Eprosartanului în ameliorarea funcției diastolice și indicatorilor insulinorezistenței.

### **Semnificația teoretică a lucrării.**

Depistarea precoce a disfuncției diastolice în cadrul evaluării pacientului hipertensiv este extrem de importantă în realizarea unei scheme de tratament ghidată de încadrarea hipertensivului în clasa de risc corespunzătoare și în scopul prevenirii apariției afectărilor subclinice de alte organe țintă.

În literatura de specialitate au fost cercetate fragmentar asocierea insulinorezistenței și disfuncției diastolice la pacienții hipertensivi, iar influența medicației de durată cu Eprosartan a fost insuficient studiată în acest context. Alegerea Eprosartanului ca obiect de studiu s-a bazat pe următoarele ipoteze: în datele literaturii sunt mai puțin oglindite efectele acestui remediu asupra indicilor insulinorezistenței, în special, în cazul prezenței disfuncției diastolice; eprosartanul are un mecanism dublu de acțiune prin blocarea SRAA, dar și a sistemului nervos simpatic (afinitate sporită către receptorii presinaptici din terminațiunile ganglionare simpatice); este un antagonist concurent al receptorilor AT II, spre deosebire de alți reprezentanți ai familiei ARAlI.

**Valoarea aplicativă a lucrării.** Folosirea ecocardiografiei Doppler reprezintă o metodă ușoară și reproductibilă pentru identificarea disfuncției diastolice a ventriculului stâng. Depistarea prezenței disfuncției diastolice necesită corijarea medicației în scopul controlului mai eficient al valorilor tensionale și prevenirii instalării sindromului de insuficiență cardiacă congestivă.

Studiul a emis ideea că determinarea unor indici ai insulinorezistenței permite evidențierea pacienților cu risc sporit pentru dezvoltarea diabetului zaharat. Rezultatele cercetării științifice vor putea fi preluate pentru perfectarea tacticii de tratament la pacienții hipertensivi în prezența disfuncției diastolice asociată cu insulinorezistența.

### **Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:**

1. Medicația cu IECAII Ramipril și ARAlI Eprosartan a demonstrat o ameliorare evidentă a funcției diastolice a ventriculului stâng, efectul maxim fiind documentat la finele studiului, dar mai semnificativ la utilizarea Eprosartanului.
2. Medicația dublă (Indapamid+ IECAII Ramipril sau ARAlI Eprosartan) a demonstrat o acțiune benefică asupra indicilor insulinorezistenței, prin reducerea insulinei ultrasenzitive și a indicelui  $HOMA_{IR}$ . Totodată, efectele pleiotrope ale ARAlI au adus în evidență superioritatea Eprosartanului.
3. Severitatea disfuncției diastolice este direct proporțională cu gradul de insulinorezistență, astfel subiecții cu  $HOMA_{IR} \geq 3,1$  au prezentat dereglări mai avansate a funcției diastolice și a hipertrofiei miocardului ventriculului stâng comparativ cu cei cu indicele  $HOMA_{IR} \leq 2,6-3,0$ .
4. Gradul de hipertrofie ventriculară stângă s-a redus la toate etapele de control, dar mai evident la tratamentul cu ARAlI Eprosartan.

**Implementarea rezultatelor științifice:** rezultatele studiului au fost aprobate ca valoare științifică și implementate în activitatea clinică a Institutului de Cardiologie

**Aprobarea rezultatelor științifice:** Rezultatele cercetării au fost raportate în cadrul unor foruri științifice naționale și internaționale: Congresul Național al Cardiologilor din Rusia și din țările CSI, Moscova, 2008; Congresul al V-lea al Societății Cardiologilor din Republica Moldova cu participare internațională, Chișinău, 2008; Conferința științifico-practică „Actualități în cardiologie” în cadrul

Expoziției Internaționale Specializate MoldMedizin & MoldDent, Chișinău, 2009; Conferința științifico-practică „Actualități în cardiologie” în cadrul Expoziției Internaționale Specializate MoldMedizin & MoldDent, Chișinău, 2010; Conferința științifico-practică „Actualități în cardiologie” în cadrul Expoziției Internaționale Specializate MoldMedizin & MoldDent, Chișinău, 2011; Al VIII-lea Congres Național de Hipertensiune Arterială din Rusia, Moscova, 2012; Forul științifico-didactic din Federația Rusă, Moscova, 2012.

Materialele tezei au fost aprobate la ședința laboratorului „Hipertensiuni Arteriale” (proces verbal nr.27 din 07.02.2012) și a Seminarului științific de profil, specialitatea Cardiologie și reumatologie, în cadrul IMSP Institutul de Cardiologie (proces verbal nr. 3 din 22.03.2012).

**Publicații la tema tezei.** Materialele tezei au fost reflectate în 11 lucrări științifice, inclusiv 3 articole în reviste naționale, 3 publicații monoautor, prezentări și comunicări rezumative la 5 conferințe științifice naționale și internaționale.

#### **Volumul și structura tezei.**

Teză constă din 120 pagini tehnoredactate, introducere și 3 capitole, concluzii, recomandări practice, bibliografie cu 192 surse. Materialul ilustrativ include 24 tabele și 31 figuri.

**Cuvinte - cheie:** hipertensiunea arterială esențială, insulinorezistență, disfuncție diastolică, antagonist al receptorilor de angiotensină II, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei II.

## **CONȚINUTUL TEZEI**

**1. Interrelația disfuncției diastolice și insulinorezistenței în hipertensiunea arterială esențială.** Cadrul tematic respectiv înglobează informații contemporane selectate în literatura de specialitate cu referire la aspectele epidemiologice ale HTA, metodele cele mai eficiente de monitorizare a efectului medicației. În subcapitolele ce urmează am analizat sursele științifice vizând mecanismele de dezvoltare, metodele de diagnostic al disfuncției diastolice și modificările metabolice ce survin în contextul insulinorezistenței. Argumentarea necesității prezentului studiu a reieșit din faptul că în literatura de specialitate au fost cercetate fragmentar asocierea insulinorezistenței și disfuncției diastolice la pacienții cu hipertensiune arterială esențială, iar influența medicației de durată cu preparatul din clasa antagoniștilor receptorilor de angiotensină II Eprosartan a fost mai puțin studiată în acest context.

**2. Materialul și metodele de cercetare.** Studiul a fost inițiat pe un lot de 136 pacienți internați în Clinica Institutului de Cardiologie. Ulterior din diverse motive (nu s-au prezentat la examen dinamic în timp util conform protocolului, au necesitat completarea medicației cu un al treilea remediu antihipertensiv, au dezvoltat reacții alergice) au fost excluși 34 subiecți. Astfel, lotul de studiu a fost constituit din 102 pacienți (43 bărbați, 59 femei), vârsta medie 52,4±0,6 ani, cu hipertensiune arterială esențială, disfuncție diastolică și insulinorezistență.

*Criteriile de includere au fost următoarele:*

- hipertensiunea arterială esențială gr.II - III;
- prezența HVS și a disfuncției diastolice;
- glicemia bazală  $\leq 6,1$  mmol/l;

- indicele masei corporale (IMC)  $\leq 29,9$  kg/m;
- prezența insulinorezistenței.

*Criteriile de excludere au fost:* hipertensiunea arterială secundară, cardiopatia ischemică, tulburările de ritm și de conducere, insuficiența cardiacă cronică cl.f. III-IV NYHA, pericardita, cardiomiopatia hipertrofică, accidentul vascular cerebral, boli bronhopulmonare obstructive, insuficiența renală, dislipidemiile care necesită tratament cu statine, diabetul zaharat.

Prin metoda aleatorie pacienții au fost divizați în 2 loturi în funcție de medicația utilizată:

**Lotul I** - 47 pacienți (vârsta medie  $52,9 \pm 0,68$  ani) a fost administrată medicația combinată care a inclus: Ramipril (5-20 mg/zi) (doza medie  $15,3 \pm 1,2$  mg/zi) + Indapamid (2,5 mg/zi).

Ramiprilul a fost administrat în doza inițială 5mg/zi, ulterior, la necesitate cu majorarea la 20 mg/zi în decurs a 7-14 zile.

**Lotul II** - din 55 pacienți (vârsta medie  $52,1 \pm 1,05$  ani) a fost administrată medicația combinată care a inclus: Eprosartan (600-1200 mg/zi) (doza medie  $850 \pm 12,4$  mg/zi) + Indapamid (2,5 mg/zi).

Eprosartanul a fost administrat în doza inițială 600 mg/zi cu majorarea treptată la 800 mg/zi în decurs a 7 - 14 zile.

Criteriul de bază în stabilirea dozei terapeutice eficiente a fost atingerea tensiunii arteriale „țintă” (tensiunea arterială sistolică  $\leq 140$  mmHg, tensiunea arterială diastolică  $\leq 90$  mmHg).

Pacienții au fost evaluați dinamic la etapele 3, 6, 9, 12 luni de tratament care a inclus:

1. Anchetarea
2. Examenul electrocardiografic (ECG) de repaus a fost efectuat la aparatul Fucuda Denshi Cardimax FX-326U cu 3 canale conform metodei standard.
3. Radiografia organelor cutiei toracice s-a efectuat după metoda standard inițial și peste 12 luni cu determinarea indicelui cardiotoracic.
4. Examenul ecocardiografic a fost efectuată în poziție standard.

Prin efectuarea examenului ecocardiografic au fost determinați următorii parametri: diametrul ventriculului drept (VD, mm), grosimea septului interventricular (SIV, mm), diametrul telediastolic al ventriculului stâng (DTD VS, mm), diametrul telesistolic al ventriculului stâng (DTS VS, mm), grosimea peretelui posterior al VS (PPVS, mm), fracția de ejeție (FE,%), diametrul atrului stâng (AS, mm), diametrul atrului drept (AD, mm), diametrul aortei (Ao, mm). În scopul evaluării funcției diastolice a fost utilizată tehnica Doppler. Au fost apreciați următorii parametri: E - viteza maximă a undei de umplere protodiastolice (mm/s), A-viteza maximă a umplerii în timpul contracției atriale (mm/s), raportul vitezărilor maxime - E/A, timpul de decelerare a undei E (TD, m/sec), timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV, msec).

Masa miocardului ventriculului stâng (MMVS) a fost calculată după formula propusă de Devereux și coaut., acceptată de Societatea Americană de Ecocardiografie:

$$MMVS = 0,80 (1,04 \times (DTDVS + SIV + PPVS)^3 - (DTDVS)^3)$$

Indicele masei miocardului (IMMVS) și grosimea relativă telediastolică a peretelui posterior al VS (GRPP al VS) a fost calculat prin aplicarea formulelor:

IMMVS = MMVS/aria suprafeței corporale.

GRPP al VS =  $2 \times \text{PPVS}/\text{DTDVS}$ .

În funcție de valorile IMMVS și GRPP al VS s-au determinat 4 forme de remodelare al miocardului VS - remodelare concentrică, hipertrofie concentrică, hipertrofie excentrică, VS cu aspect normal.

5. Testul de efort (cicloergometria) a fost efectuat conform metodei standard. Inițial și la sfârșitul fiecărei trepte a fost înregistrată ECG, TA și FCC. Criteriile de întrerupere erau cele standard. Au fost calculați următorii parametri: durata testului (DT) în secunde; puterea ultimei trepte (PUT) în kg/min; volumul total de lucru (VTL) în kg/min; dublul produs (D-P); indicele utilizării energiei. A fost apreciată toleranța la efort fizic.

6. Proba cu efort fizic dozat a fost completată cu testul mers „6 minute” - efectuat după metoda standard.

7. Monitorizarea ambulatorie automată a TA (MAATA) a fost efectuată cu utilizarea aparatului „Travel Press” ATESMEDICA SOFT. La etapa inițială înainte de efectuarea MAATA pacienții nu au administrat medicația antihipertensivă timp de 3-4 zile. Conform gradului de micșorare a TA în orele nocturne (pentru TAS și TAD) pacienții au fost clasificați în următoarele tipuri de profil diurn: „dipper” - profil diurn optimal  $\rightarrow 10\% < \text{GMTAN} < 20\%$ ; non-dipper” - grad insuficient de micșorare a TA în orele nocturne  $\rightarrow 0\% < \text{GMTAN} < 10\%$ ; over-dipper” - micșorarea TA în orele nocturne mai mare decât normal  $\rightarrow 20\% < \text{GMTAN}$ ; „night-peacker” - majorarea constantă a TA în orele nocturne  $\rightarrow \text{GMTAN} < 0$ .

8. Analiza generală a sângelui, a urinei, probele funcționale renale, proteinuria diurnă s-au efectuat după metoda standard.

9. Testul de toleranță la glucoză orală (TTGO) a fost efectuat dimineața, în poziție șezândă, după 8-14 ore de post alimentar. S-a recoltat o glicemie bazală și apoi s-a administrat timp de 3-5 minute 75 gr de glucoză anhidră dizolvată în 250 - 300 ml de apă.

10. Insulina ultrasenzitivă bazală s-a apreciat prin metoda chemiluminiscentă sistem ACCESS (analiza imunoenzimatică pentru determinarea cantitativă a nivelului seric al insulinei). Limitele de laborator pentru insulina ultrasenzitivă variază în limitele 1,9-23  $\mu\text{IU}/\text{ml}$ .

Indicele  $\text{HOMA}_{\text{IR}}$  (Homeostasis Model Assesment for Insulinoreistence), propus de D.R. Matthews și R.C.Turner (1985) s-a calculat după formula:

$$\text{HOMA}_{\text{IR}} = \frac{\text{IB} \times \text{GB}}{22,5} \quad (2.1)$$

unde:  $\text{HOMA}_{\text{IR}}$  - indicele  $\text{HOMA}_{\text{IR}}$ , IB - insulina bazală ( $\mu\text{IU}/\text{ml}$ ),  
GB - glicemia bazală (mmol/l).

Pacienții au fost considerați insulinorezistenți la o valoare a insulinei bazale  $> 12,2\mu\text{IU}/\text{ml}$  sau a indicelui  $\text{HOMA}_{\text{IR}} > 2,5$ .



Design-ul studiului este reprezentat în Figura 1.

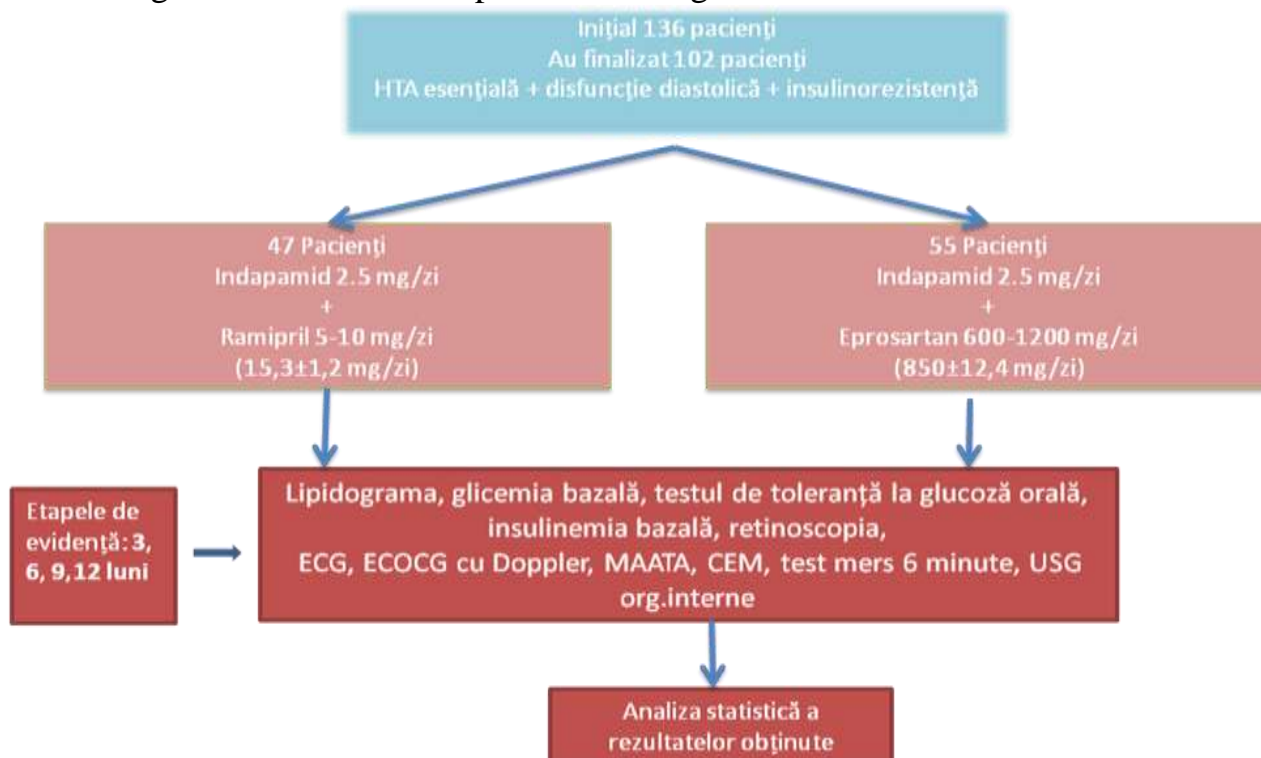


Figura 1. Design-ul studiului

Procesarea statistică a rezultatelor a urmărit dependența statistică dintre parametri calitativi, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul  $\chi^2$ . Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a două grupuri s-a utilizat criteriul Student. Testarea dinamicii parametrilor de grup s-a efectuat prin testul T - criteriu de selecții coerente. Veridicitatea modificărilor indicilor a fost estimată prin coeficientul P.

Corelare directă a fost considerată valoarea pozitivă a coeficientului de corelare „r”, iar corelare indirectă – valoarea negativă a coeficientului de corelare „r”. Coeficientul de corelare a fost considerat slab la valoarea < 0,3, mediu - 0,3-0,7 și puternic > 0,7-1,0.

### 3. ANALIZA IMPACTULUI MEDICAȚIEI DE DURATĂ ASUPRA INSULINOREZISTENȚEI ȘI DISFUNCȚIEI DIASTOLICE – ARA II EPROSARTAN VERSUS IECAII RAMIPRIL

#### 3.1 Particularitățile clinico-hemodinamice la etapa inițială

Examinarea indicilor clinico-hemodinamici la pacienții incluși în studiu a relevat următoarele: comparabilitatea loturilor la toate compartimentele - vârstă, durata maladiei, sex, TAS și TAD de oficiu, indicele masei corporale (IMC) (Tabelul 1).

Din numărul total de pacienți 30,4% au fost diagnosticați cu HTA de gradul II și 69,6% cu gradul III. Pe loturi, HTA de gradul II a fost documentată la 29,7% și 31,0%, HTA de gradul III la 70, 3% și 69,0% în loturile I și II respectiv.

Durata HTA a fost de  $12,3 \pm 0,5$  luni în lotul I și  $14,1 \pm 0,7$  luni în lotul II ( $p < 0,05$ ). Valorile de oficiu ale TAS în lotul I au constituit  $198,9 \pm 3,1$  mmHg și TAD  $107,4 \pm 1,12$  mmHg versus TAS  $195,4 \pm 2,28$  mmHg și TAD  $104,5 \pm 1,05$  mmHg în lotul II ( $p < 0,05$ ).

Valorile medii a IMC în lot I au fost de  $27,7 \pm 0,4$  vs  $28,4 \pm 0,3$  kg/m<sup>2</sup> pentru lotul II ( $p < 0,05$ ).

Tabelul 1. Caracteristica clinică a pacienților la inițierea studiului (M±m)

Lot № pct	Vârsta (ani)	Durata maladiei (luni)	Istoric familiar de HTA	Bărbați	Femei	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)
Lot I (n=47)	$52,9 \pm 0,68$	$12,3 \pm 0,5$	18	19(40,4%)	28(59,6%)	$198,9 \pm 3,1$	$107,4 \pm 1,12$
Lot II (n=55)	$52,1 \pm 1,05$	$14,1 \pm 0,7$	23	24(43,7%)	31(56,3%)	$195,4 \pm 2,28$	$104,5 \pm 1,05$

S-a efectuat repartizarea pacienților după parametrii ecocardiografici care confirmă prezența HVS, în funcție de valoarea indicelui HOMA<sub>IR</sub>. De menționat în acest context, că la 54 pacienți valoarea indicelui HOMA<sub>IR</sub> a variat între 2,6 - 3,0, iar la 48 pacienți a constituit  $\geq 3,1$ . Astfel, pacienții cu indicele HOMA<sub>IR</sub>  $\geq 3,1$  au fost documentați cu semne ecocardiografice de HVS mai avansată comparativ cu un indice HOMA<sub>IR</sub>  $< 3,1$  - grosimea medie a SIV  $13,7 \pm 0,04$  mm versus  $12,9 \pm 0,03$  mm, a PPVS  $13,8 \pm 0,04$  mm versus  $12,7 \pm 0,02$ . Acest fapt a fost reconfirmat și prin aprecierea IMMVS -  $174,1 \pm 2,3$  gr/m<sup>2</sup> și  $155,9 \pm 2,2$  gr/m<sup>2</sup> respectiv (Tabelul 2).

Tabelul 2. Repartiția pacienților în lotul general după gradul de HVS în funcție de valoarea indicelui HOMA<sub>IR</sub> (M±m)

Parametru	$\leq 2,6-3,0$	$\geq 3,1$	p
HOMA <sub>IR</sub>			
№ pacienți	54	48	
SIV, mm	$12,9 \pm 0,03$	$13,7 \pm 0,04$	$< 0,05$
PPVS, mm	$12,7 \pm 0,02$	$13,8 \pm 0,04$	$< 0,01$
IMMVS, gr/m <sup>2</sup>	$155,9 \pm 2,2$	$174,1 \pm 2,3$	$< 0,05$

**Legendă:** SIV- peretele interventricular; PPVS - peretele posterior al ventriculului stâng; IMMVS - indicele masei ventriculului stâng

O tendință similară cu parametrii ce țin de gradul de HVS a fost consemnată și în sensul funcției diastolice. Astfel, subiecții cu HOMA<sub>IR</sub>  $\geq 3,1$  au prezentat dereglări mai avansate a funcției diastolice comparativ cu cei cu indicele HOMA<sub>IR</sub>  $< 3,1$ : raportul E/A  $0,79 \pm 0,03$  versus  $0,74 \pm 0,01$ , TRIV  $126,7 \pm 1,5$  versus  $118,7 \pm 1,0$  și TD  $232,8 \pm 2,5$  versus  $226,8 \pm 2,6$  respectiv (Tabelul 3).

Adaptarea miocardului VS la supraîncărcare cu presiune a rezultat cel mai frecvent, cu tipul de hipertrofie ventriculară concentrică înregistrată la 71 pacienți, în ordine

descrescândă-remodelare concentrică la - 14 pacienți, hipertrofie ventriculară excentrică - 13 și ventricul stâng cu aspect normal - 4 pacienți. Dacă, glucoza s-a încadrat în limitele normei, indiferent de tipul de remodelare a VS, atunci insulina ultrasenzitivă și indicele HOMA<sub>IR</sub> au depășit valorile normale la toți subiecții, mai evident la cei cu hipertrofie ventriculară concentrică (13,9±0,04 și 3,2±0,04 respectiv) și remodelare concentrică (13,7±0,09 și 3,1±0,1 respectiv). La pacienții cu ventricul stâng cu aspect normal acești parametri au constituit 12,8±0,1 și 2,81±0,06 respectiv (Tabelul 4).

Tabelul 3. Repartiția pacienților în lotul general după parametrii funcției diastolice în funcție de valoarea indicelui HOMA<sub>IR</sub> (M±m)

Parametru	≤ 2,6-3,0	≥ 3,1	p
HOMA <sub>IR</sub>			
№ pacienți	54	48	
E/A	0,74±0,01	0,79±0,03 (-5,5%)	<0,05
TRIV, msec	118,7±1,0	126,7±1,5 (+10,6%)	< 0,01
TD, msec	226,8±2,6	232,8±2,5 (+10,2%)	<0,05

Legendă: E/A - raportul vitezelor maxime a undelor E și A; TD - timpul de decelerație a undei E; TRIV - timpul de relaxare izovolumetrică

În rezultatul MAATA s-a constatat o deosebire statistic nesemnificativă după tipul profilului diurn în funcție de indicele HOMA<sub>IR</sub>. Marcăm tendința de predominare a tipului de profil diurn „non-dipper” la 50% pacienți cu valoarea indicelui HOMA<sub>IR</sub> ≤ 2,6-3,0 versus 45,8% la pacienții cu valoarea indicelui HOMA<sub>IR</sub> ≥ 3,1. Profilul diurn „night-peacker” a fost depistat la 25,9% de subiecți cu valoarea indicelui HOMA<sub>IR</sub> ≤ 2,6-3,0 comparativ cu 25,0% la pacienții cu valoarea indicelui HOMA<sub>IR</sub> ≥ 3,1. Alt tip de profil diurn patologic „over-dipper” care, de asemenea, semnalizează riscuri sporite pentru evenimente cardiovasculare, a fost mai frecvent documentată la subiecții (8,35% versus 7,41% ) cu un indice HOMA<sub>IR</sub> mai înalt (Tabelul 5).

Tabelul 4. Repartiția pacienților după tipul de remodelare a miocardului ventriculului stâng în funcție de valorile spectrului glucidic (M±m)

	Remodelare concentrică	Hipertrofie ventriculară concentrică	Hipertrofie ventriculară excentrică	Ventricul stâng cu aspect normal	p
№ pacienți	14	71	13	4	
Glucoza bazală,mmo/l	5,65±0,1	5,5±0,06	5,45±0,2	5,36±0,09	>0,05
Insulina bazală, μIU/ml	13,7±0,09	13,9±0,04	13,5±0,04	12,8±0,1	< 0,05
HOMA <sub>IR</sub>	3,2±0,1	3,3±0,04	2,95±0,05	2,81±0,06	< 0,05

Tabelul 5. Repartiția pacienților după tipul profilului diurn în funcție de valoarea indicelui HOMA<sub>IR</sub>, (Nr,%)

Parametru	Tipul profilului diurn				X <sup>2</sup>	p
	„night-peacker”	„non-dipper”	„dipper”	„over-dipper”		
HOMA <sub>IR</sub> ≤2,6-3,0	14 (25,9%)	27 (50%)	10(16,6%)	3 (7,41%)	0,365	> 0,05
HOMA <sub>IR</sub> ≥3,1	12 (25,0%)	21(45,8%)	11 (20,85%)	4(8,35%)		

La examenul Doppler-ecocardiografic nu s-au demonstrat diferențe vădite în patternul de umplere ventriculară în lotul I versus II: relaxare întârziată - 40 (85,1%) pacienți vs 45 (81,8%); tipul pseudonormal - 3 (6,3%) vs 4 (7,2%) pacienți; tipul restrictiv - 4 (8,6%) versus 6 (11,0%) pacienți (p>0,05).

Indicatorii funcției diastolice au fost comparabili la inițierea studiului (Tabelul 6).

Tabelul 6. Parametrii funcției diastolice la etapa inițială în funcție de medicație, (M±m)

Indicii funcției diastolice	E/A	TD, msec	TRIV, msec	p
Lotul I	0,82±0,01	224,0±2,3	123,8± 1,3	>0,05
Lotul II	0,76±0,03	228,3 ±3,4	129,7± 1,2	

Pacienții care s-au conformat criteriilor ce documentează insulinorezistența, în pofida repartizării aleatorii pentru un remediu sau altul, au fost de asemenea comparabili din punct de vedere statistic. Astfel, valoarea medie a insulinei bazale pentru lotul I a constituit 13,68±0,04 μIU/ml și 13,78±0,05 μIU/ml pentru lotul II (p>0,05); indicele HOMA<sub>IR</sub> a variat în limitele 2,5 -4,26 (medie 3,3±0,06) pentru lotul I și 2,6 - 4,45 (medie 3, 35±0,04) pentru lotul II (p>0,05).

### 3.2.Particularitățile evoluției funcției diastolice în raport cu indicatorii insulino-rezistenței

Tratamentul aplicat a avut o influență benefică asupra parametrilor funcției diastolice și indicelui HOMA<sub>IR</sub>, semnificația căreia a fost dependentă de remediul utilizat.

La etapa de monitorizare de 3 luni a fost înregistrată următoarea dinamică a parametrilor funcției diastolice (lotul I versus lotul II): a crescut raportul E/A cu 9,8% versus 18,4% (p>0,05); s-a redus timpul de relaxare izovolumetrică cu 4,0 versus 6,7% (p>0,05); s-a micșorat timpul de decelerație cu 3,1% versus 4,0% (p>0,05). Tendința de ameliorare a funcției diastolice la această etapă, a fost condiționată, după toată probabilitatea, și de reducerea indicelui HOMA<sub>IR</sub> - cu 1,8% (p>0,05) la tratamentul cu IECAlI Ramipril și 3,8% (p>0,05) la administrarea ARAlI-Eprosartan.

La 6 luni de medicație au rezultat modificări mai importante, în sens benefic, a funcției diastolice, unele configurații au obținut o autenticitate statistică la administrarea

ambelor remedii. În acest context, indicele HOMA<sub>IR</sub>, deși fără o conotație statistică, a cunoscut o reducere cu 3,0% (p>0,05) în lotul I versus 5,6% (p>0,05) în lotul II.

Reducerea mai importantă s-a produs ulterior la 12 luni de medicație, constatându-se o creștere a raportului E/A cu 52,3% (p<0,001) în lotul I și cu 71,2% (p<0,001) în lotul II; TRIV s-a micșorat cu 20,2% (p<0,001) în lotul I versus 25,6% (p<0,001) în lotul II; TD cu 15,1% (p<0,001) versus 19,6% (p<0,001) în loturile I și II respectiv (Tabelul 7).

Tabelul 7. Evoluția parametrilor ecocardiografici și a valorii indicelui HOMA<sub>IR</sub> în funcție de medicație (M±m)

Variabila	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
<b>Raportul E/A</b>					
<b>I</b>	0,82±0,01	0,9±0,02 +9,8%	1,08 ±0,05* +31,7%	1,2±0,02** +46,3%	1,24±0,03*** +52,3%
<b>II</b>	0,76±0,03	0,91 ±0,03 +18,4%	1,1± 0,04** +44,2%	1,23±0,04*** +61,8%	1,3±0,06*** +71,2%
<b>TRIV (msec)</b>					
<b>I</b>	123,8± 1,3	117,1±1,2 -4,0%	105,9±1,2* -13,8%	100,8±2,4** -18,5%	98,7±1,6*** -20,2%
<b>II</b>	129,7± 1,2	120,9±1,9 -6,7%	106,4±1,9* -18,3%	102,3±3,6** -19,5%	96,4±2,3*** -25,6%
<b>TD (msec)</b>					
<b>I</b>	224,0 ±2,3	217±2,6 -3,1%	208,5±2,5* -7,4%	201,0±2,9** -10,2%	189,1±2,9*** -15,1%
<b>II</b>	228,3±3,4	219±4,3 -4,0%	208,1±4,1* -9,6%	198,0±5,4** -13,2%	184,5±2,9*** -19,6%
<b>HOMA<sub>IR</sub></b>					
<b>I</b>	3,3±0,06	3,24±0,08 -1,8%	3,2±0,02 -3,0%	3,12±0,07 -5,4%	2,95±0,07* -9,6%#
<b>II</b>	3,35±0,04	3,21±0,07 -3,8%	3,15±0,09 -5,6%	3,04±0,09 -9,2%	2,84±0,06** -14,2%

**Legendă:** E/A - raportul vitezelor maxime a undelor E și A; TD - timpul de decelerației undei E, msec; TRIV - timpul de relaxare izovolumetrică, msec; \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001 veridicitatea valorilor comparativ cu etapa inițială; # - p <0,05 diferențele loturilor I vs II la etapele respective

S-a remarcat în acest context, o micșorare a indicelui HOMA<sub>IR</sub> cu 9,6% (p<0,05) în lotul I și cu 14,2% (p<0,01) în lotul II, fiind documentată o reducere moderată în ambele loturi, dar preponderent cu o conotație statistică la administrarea Eprosartanului. Astfel, ameliorarea indicelui HOMA<sub>IR</sub> a fost confirmată cel mai mult spre finele studiului cu 61% în lotul tratat cu Ramipril (p<0,05) și cu 74% în lotul tratat cu Eprosartan (p<0,01) (Tabelul 7).

### 3.3 Evoluția hipertrofiei miocardului ventriculului stâng în raport cu indicatorii insulinorezistenței

Evaluarea inițială a indicilor ecocardiografici a hipertrofiei miocardului VS au fost absolut comparabili.

Ameliorarea evidentă a parametrilor care caracterizează funcția diastolică a fost o consecință a reducerii gradului de hipertrofie ventriculară stângă în urma tratamentului îndelungat combinat.

Tabelul 8. Evaluarea gradului de hipertrofie a miocardului VS și a indicelui  $HOMA_{IR}$  pe fondal de tratament

Variabila	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
<b>SIV, mm</b>	13,1±0,6	12,7±0,3	12,1±0,8*	11,9±0,6**	11,3±0,4***
<b>I</b>		-3,0%	-7,6%	-9,1%	-14,1%
<b>II</b>	13,8±0,7	13,1±0,8 -5,0%	12,6±0,9* -10,7%	11,8±0,7** -14,4%	11,1±0,7*** -19,5%
<b>PPVS, mm</b>	13,4±0,4	13,0±0,3	12,2±0,7*	11,8±0,8**	11,2±0,7***
<b>I</b>		-3,1%	-8,9%	-12,1%	-18,6%
<b>II</b>	13,6±0,5	12,9±0,8 -5,2%	12,1±0,7* -11,0%	11,2±0,9*** -17,6%	10,8 ±0,6*** -20,5%
<b>IMMVS (gr/m<sup>2</sup>)</b>	169,6±3,29	155,9±2,7	149,8±1,98*	137,8,±17,5**	129,7±2,5***
<b>I</b>		-7,8%	-11,6%	-19,2%	-23,5%
<b>II</b>	176,0 ±4,0	162,4±3,1 -8,0%	151,9,3±2,7* -13,7%	135,0±2,7** -23,3%	125,3±2,5*** -27,8%
<b>HOMA<sub>IR</sub></b>	3,3±0,06	3,24±0,08	3,2±0,02	3,12±0,07	2,98±0,07*
<b>I</b>		-1,8%	-3,0%	-5,4%	-9,6%#
<b>II</b>	3,35±0,04	3,21±0,07 -3,8%	3,15±0,09 -8,2%	3,04±0,09 -9,2%	2,84±0,06** -14,2%

**Legendă:** SIV - peretele interventricular, mm; PPVS - peretele posterior al ventriculului stâng, mm; IMMVS - indicele masei ventriculului stâng; \* -  $p<0,05$ ; \*\* -  $p<0,01$ ; \*\*\* -  $p<0,001$  veridicitatea valorilor comparativ cu etapa inițială; #-  $p<0,05$  diferențele loturilor I vs II la etapele respective

Astfel, la 3 luni de medicație, s-a constatat o tendință spre micșorare a grosimii pereților miocardului ventriculului stâng în ambele loturi, dar această modificare a obținut autenticitate statistică abia la 6 luni, atingând maximum spre finele perioadei de supraveghere - reducerea SIV cu 14,1% și 19,5%, PP cu 18,6% și 20,5%, IMMVS cu 23,5% și 27,8 % în loturile I și II respectiv ( $p<0,01$  -  $<0,001$ ) (Tabelul 8).

La final, poate fi menționat faptul că 12 luni de tratament au condiționat revenirea la valorile normale a septului interventricular în 74% și 82% cazuri, iar a peretelui posterior în 91% și 94% cazuri în lotul I și II respectiv.

### 3.4. Particularitățile testului de efort fizic pe fondalul terapiei de durată

Până la inițierea tratamentului nu au fost documentate deosebiri semnificative între loturi a parametrilor calculați după rezultatele probei cu efort fizic dozat. Aprecierea toleranței la efort fizic dozat conform datelor cicloergometriei, a atestat

toleranța joasă la 19 pacienți (18,6%), medie - 52 (51,0%) și înaltă la 31 (30,4%) pacienți per ansamblu.

Tratamentul de durată a rezultat cu o ameliorare mai importantă a tuturor parametrilor: durata testului (DT), puterea ultimei trepte (PUT), volumul total de lucru (VTL), indicele utilizării energiei (IUE) la administrarea ARAII Eprosartan comparativ cu IECAII Ramipril, fiind atestată și autenticitatea statistică la ambele loturi ( $p < 0,001$ ).

Spre finele a 12 luni de tratament ponderea pacienților cu toleranță medie la efort fizic, apreciată în cadrul probei cu efort fizic dozat, a fost mult mai mică comparativ cu etapa inițială, astfel o parte din pacienți au migrat la categoria de toleranță înaltă. Astfel, la etapa inițială în lotul I toleranța înaltă a fost documentată la 27,7%, atunci când spre finalul studiului a fost atestată la 62,7% subiecți; în lotul II inițial s-a înregistrat la 16,5% și 75,6% spre finele studiului. Concomitent, s-a redus numărul de pacienți cu toleranță joasă de la 21,3% la 13,7% în lotul de pacienți tratați cu Ramipril și de la 16,5% la 8,9% la utilizarea Eprosartanului.

### 3.5. Influența terapiei de durată asupra rezultatelor testului „mers 6 minute”

La etapa inițială efectuarea „testului mers 6 minute” la pacienții hipertensivi n-a constatat deosebiri discrete între cele 2 loturi cercetate. Distanța parcursă timp de 6 minute a constituit -  $420,2 \pm 4,1$  m versus  $415,0 \pm 4,1$  m în loturile I și II respectiv (Tabelul 9).

La 3 luni de medicație s-a majorat distanța parcursă de pacienți în 6 minute cu 4,7% și 5,8% în loturile I și II respectiv. Această tendință a căpătat amploare statistic autentică, începând cu 6 luni de medicație, astfel crescând cu 5,7% ( $p < 0,05$ ) în lotul I versus 7,5% ( $p < 0,05$ ) lotul II. Ulterior, 9 luni de medicație au rezultat cu creșterea cu 6,7% în lotul I versus 8,1% în lotul II.

O evoluție mai impresionantă s-a constatat la 12 luni de tratament cu 7,1% la administrarea Ramiprilului și 9,0% la utilizarea Eprosartanului, fiind consemnată și o diferență statistic autentică între loturi în favoarea ARAII Eprosartan (Tabelul 9).

Recapitulând, se poate conchide, că ambele remedii sporesc capacitatea fizică care este în creștere odată cu durata medicației, dar ARAII Eprosartan este superior IECAII Ramipril. Concomitent, rezultatele testului „mers 6 minute” nu au prezentat o discrepanță cu datele căpătate la efectuarea cicloergometriei.

Tabelul 9. Dinamica testului „mers 6 minute” confirmată prin distanța parcursă (m) în funcție de medicație ( $M \pm m$ , %)

Variabila	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Distanța parcursă (m)	$420,2 \pm 4,1$	$440,1 \pm 1,8$	$444,3 \pm 1,3^*$	$448,3 \pm 1,6^*$	$450,2 \pm 1,8^{**}$
		+4,7%	+5,7%	+6,7%	+7,1% <sup>#</sup>
II	$415,0 \pm 4,1$	$440,3 \pm 1,4$	$446,3 \pm 1,4^*$	$449,4 \pm 1,2^{**}$	$452,4 \pm 1,2^{***}$
		+5,8%	+7,5%	+8,1%	+9,0% <sup>#</sup>

Legendă: \* -  $p < 0,05$  comparativ cu inițial; \*\* -  $p < 0,01$  comparativ cu inițial; \*\*\*-  $p < 0,001$  veridicitatea valorilor comparativ cu etapa inițială; #-  $p < 0,05$  între diferențele loturilor I versus II la etapele respective

### 3.6. Dinamica indicilor spectrului glucidic și a parametrilor insulinorezistenței în funcție de medicație

Cei mai importanți parametri ai insulinorezistenței la etapa inițială, precum: glucoza bazală, insulina ultrasenzitivă bazală și indicele HOMA<sub>IR</sub> au fost comparabili în lotul I și lotul II.

Nivelul glucozei nu a fost influențată de medicația administrată, indiferent de remediul utilizat pe parcursul întregii perioade de supraveghere.

Indicatorii care confirmă prezența insulinorezistenței, cum ar fi insulina bazală și, în mod special, indicele HOMA<sub>IR</sub> au evoluat cert spre ameliorare. În pofida lipsei veridicității statistice, acest lucru a fost documentat deja la 3 luni de medicație, cu dublarea efectului la 6 luni și atingerea unor conotații statistice la 12 luni de medicație ( $p < 0,05 - 0,001$ ).

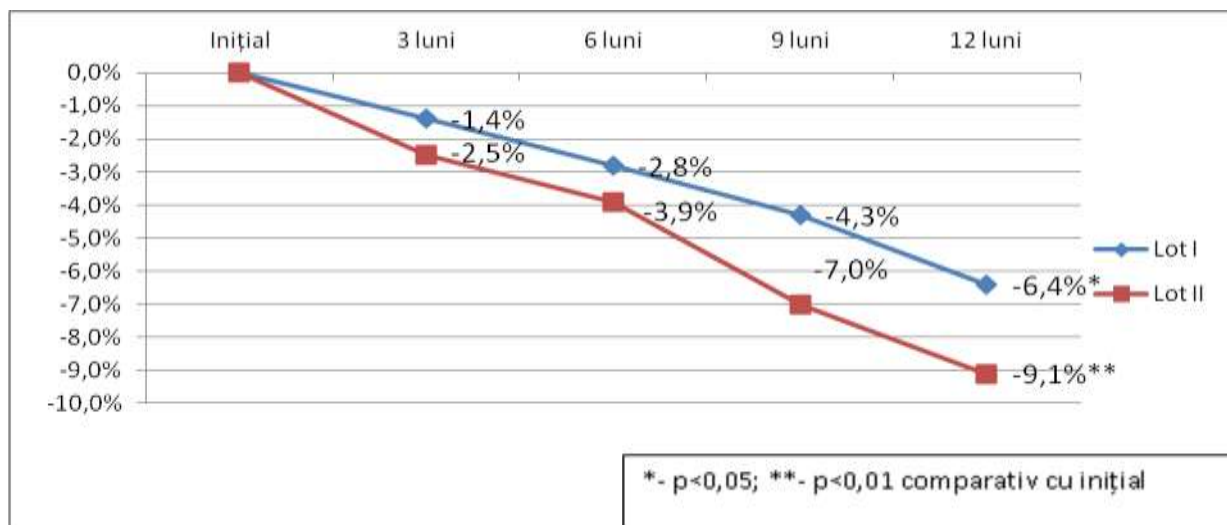


Figura 2. Dinamica insulinei bazale pe fondalul medicației de durată (%)

Cel mai convingător parametru al insulinorezistenței a evoluat spre finele studiului, fiind depistată o reducere evidentă, statistic autentică, la administrarea ambelor remedii. Totuși superior a fost Eprosartanul. Astfel, insulina bazală s-a redus cu 6,4% ( $p < 0,05$ ) în lotul I și cu 9,1% ( $p < 0,01$ ) în lotul II, la aceeași etapă fiind documentată și micșorarea indicelui HOMA<sub>IR</sub> cu 9,6% ( $p < 0,05$ ) vs 14,2% ( $p < 0,01$ ) în loturile I și II respectiv (Figura 2, Figura 3).

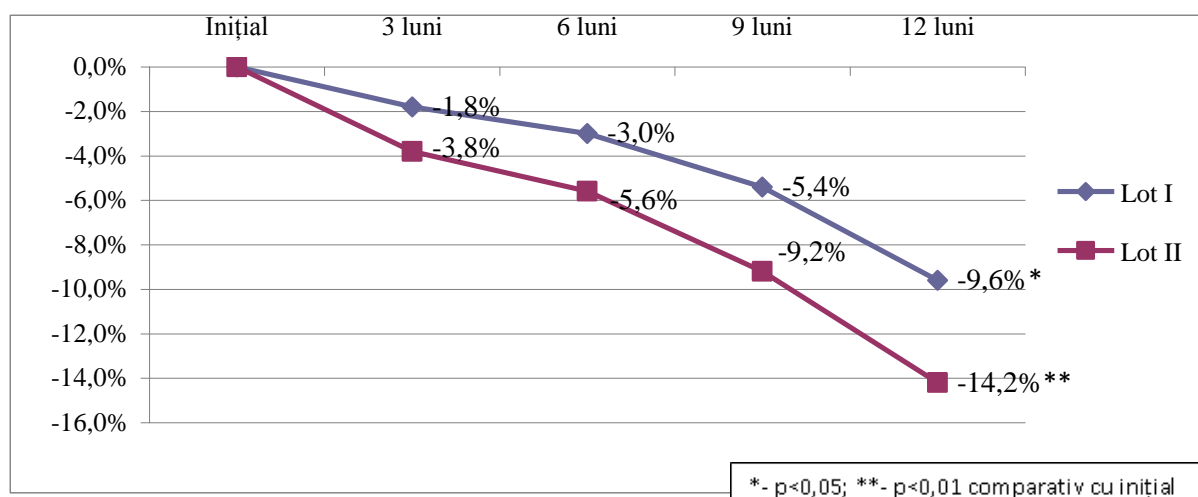


Figura 3. Dinamica indicelui HOMA<sub>IR</sub> pe fondalul medicației de durată (%)



Rezultatele obținute demonstrează o dată în plus, că IECA II și ARAII nu sunt remedii pur și simplu metabolic neutrale, ci grație efectelor pleiotrope, indicatorii ce țin de insulinorezistență sunt în ameliorare continuă, acest proces fiind direct dependent de durată tratamentului.

Concomitent, acțiunea tisulară a ARA II Eprosartan, dar și mecanismul dublu de acțiune prin blocarea sistemului nervos simpatic, îl distanțează în sens pozitiv de IECAII Ramipril.

### 3.7. Analiza corelativă între variabilele tensiunii arteriale, insulinorezistenței, parametrul funcției diastolice și hipertrofia miocardului VS

Analiza corelativă a fost efectuată între variabilele tensiunii arteriale și insulinorezistenței, parametrul funcției diastolice și hipertrofia miocardului VS.

Tabelul 10. Corelații între parametrul MAATA, insulinorezistenței, indicii funcției diastolice și hipertrofia miocardului VS

Variabila	SIV	IMMVS	E/A	Variabilitatea TAS m/zi	Variabilitatea TAD m/noapte
Insulina	0,32**	0,30**	0,41**	0,31**	0,32**
HOMA <sub>IR</sub>	0,46**	0,41**	0,46**	0,41**	0,42**

**Legendă:** \*\*-p<0,01 comparativ cu inițial

Analiza corelativă a evidențiat o corelare medie ( $r \geq 0,3$ ) între nivelul de insulină și următorii parametri: grosimea septului interventricular, indicele masei miocardului VS, raportul E/A, variabilitatea TAS medie/zi și variabilitatea TAD medie/noapte. Pentru HOMA<sub>IR</sub> a fost depistată o corelare medie, dar mai impunătoare ( $r > 0,4$ , variația 0,4 - 0,46,  $p < 0,01$ ) în următoarele situații: grosimea septului interventricular, indicele masei miocardului VS, raportul E/A, variabilitatea TAS medie/zi și variabilitatea TAD medie/noapte (Tabelul 10).

#### Sinteza rezultatelor obținute

La nivel mondial, dovezile din practica clinică sugerează faptul că mulți pacienți rămân nediagnosticsați, iar cei diagnosticați nu beneficiază de un control adecvat al tensiunii arteriale, deși există o gamă largă de medicamente hipotensoare eficiente. Chiar și în cazurile când tratamentul pare eficient în atingerea valorilor tensionale „țintă”, la pacientul hipertensiv nu s-a reușit reducerea riscului cardiovascular până la nivelul de risc prezent la subiecții normotensivi. În timp ce controlul insuficient al TA sau durata inadecvată a tratamentului poate contribui la acest risc excesiv, evaluarea și controlul altor factori de risc simultan influențează determinant prognosticul.

Rezistența la insulină poate duce la dezvoltarea HTA prin efectele sale „nonmetabolice” ale insulinei, care includ stimularea mecanismelor simpatoadrenale și stimularea hipertrofiei musculaturii netede a arteriilor. Este cunoscut faptul că IR este însoțită de creșterea concentrațiilor de acizi grași liberi, care posedă efecte proinflamatorii, ceea ce poate produce vasoconstricție. Diminuarea concentrațiilor de NO, produs de endoteliu, în stările de rezistență la insulină, poate facilita vasoconstricția produsă de acizii grași liberi. Hiperinsulinemia, la indivizii cu

insulinorezistență, poate contribui la dezvoltarea hipertensiunii arteriale și prin stimularea reabsorbției renale de sodiu.

Sporirea grosimii pereților și modificarea volumului cavitațiilor VS, care de regulă însoțesc HTA, dețin un rol compensator la o anumită etapă prin faptul, că în condițiile unei postsarcine sporite în permanență, un astfel de cord poate menține un debit cardiac adecvat. Însă în cazul remodelării progresive a HVS procesul adaptiv este înlocuit de disfuncția miocardului hipertrofiat, devenind în viitor un factor de risc independent pentru dezvoltarea evenimentelor cardiovasculare. Rezultatele cercetărilor sub acest aspect au estimat că pacienții cu HVS concentrică prezintă un risc cardiovascular mai avansat comparativ cu subiecții hipertensivi cu masa miocardului VS în limitele normei. În acest context, s-a remarcat că nivelul concentrației sporită de insulină se asociază cu evenimente cardiovasculare, independent de alți factori de risc.

În concordanță cu rezultatele unor studii anterioare, în studiul actual, de asemenea, s-au documentat valori mai elevate ale insulinemiei și a indicelui  $HOMA_{IR}$  la pacienții cu hipertrofie ventriculară concentrică și remodelare concentrică. O explicație plauzibilă ar fi că insulina contribuie mai mult la creșterea grosimii pereților, decât la majorarea diametrului volumului telediastolic în timpul proceselor de modificare geometrică al VS. În opinia unor autori, s-a remarcat că pentru pacienții hipertensivi cu HVS este caracteristic un nivel mai ridicat al catecolaminelor plasmatice comparativ cu pacienții fără hipertrofia VS.

Tratamentul cu IECAII și ARAII inhibă SRAA și previne activarea neurohormonală, reducând depozitarea de colagen fibrilar și rigiditatea miocardică. Prin scăderea nivelelor de AII (AT II), IECAII contracarează o parte din efectele biologice ale acesteia, având repercusiuni hemodinamice pe endoteliul vascular, antiproliferative, neurohormonale. Grație efectului vasodilatator, crește debitul cardiac și scade presiunea de umplere a VS, este modulată hiperactivitatea simpatoadrenergică prin scăderea nivelului de angiotensină, noradrenalină, aldosteron și creșterea concentrației serice de bradikinină.

La final, putem concluziona că în literatura de specialitate efectul cardioprotector al IECAII Ramipril este bine elucidat în diverse studii clinice, acest fapt fiind confirmat și în studiul actual.

ARAI Eprosartan, apărut recent pe piața farmaceutică, a fost mai puțin studiat pe segmentele clinice menționate. Rezultatele obținute au demonstrat superioritatea ARAII Eprosartan în ameliorarea funcției diastolice și indicatorilor insulinorezistenței, comparativ cu IECAII Ramipril.

## CONCLUZII

1. Conform studiului nostru, severitatea disfuncției diastolice este direct proporțională cu gradul de insulinorezistență. Așa, la valorile indicelui  $HOMA_{IR} \geq 3,1$  raportul E/A este cu 5,5% ( $p < 0,05$ ) mai mic, atunci când TRIV și TD cu 10,6% ( $p < 0,01$ ) și 10,2% ( $p < 0,05$ ) respectiv mai mare comparativ cu un indice  $HOMA_{IR} \leq 3,0$ .
2. Gradul maxim de insulinorezistență este documentat la pacienții cu tipul de remodelare "hipertrofie ventriculară concentrică", în descreștere - "remodelare

concentrică”, ”hipertrofie ventriculară excentrică” și ”ventricul stâng cu aspect normal”.

3. Rezultatele obținute au documentat că, independent de tratamentul administrat parametrii care caracterizează hipertrofia ventriculului stâng sunt în ameliorare continuă, autenticitatea statistică fiind consemnată în 6 luni. Apogeul a fost atins la finele perioadei de supraveghere - reducerea IMMVS cu 23,5% ( $p < 0,001$ ) la utilizarea Ramiprilului și 27,8% ( $p < 0,001$ ) a Eprosartanului.
4. Tratamentul de durată cu Eprosartan și Ramipril a rezultat cu ameliorarea progresivă a indicatorilor insulinorezistenței prin reducerea, statistic autentică, a insulinei ultrasenzitive și indicelui  $HOMA_{IR}$ . Totodată, efectele pleiotrope ale ARAII au adus în evidență superioritatea Eprosartanului - reducerea indicelui  $HOMA_{IR}$  cu 14,2 % ( $p < 0,01$ ) versus 9,6% ( $p < 0,05$ ).
5. Conform rezultatelor studiului medicația cu IECAII Ramipril și ARAII Eprosartan a îmbunătățit funcția diastolică a VS la toate etapele de control, dar efectul maxim a fost atestat la finele a 12 luni la administrarea Eprosartanului.
6. Ameliorarea funcției diastolice condiționează creșterea capacității fizice care este direct dependentă de durata medicației, dar cu un efect mai evident la tratamentul cu Eprosartan. Distanța parcursă în testul „mers 6 minute” a crescut la 12 luni de tratament cu 9,0% ( $p < 0,001$ ) versus 7,1% ( $p < 0,001$ ).
7. Am obținut cele mai înalte grade de corelare în următoarele situații: **raportul E/A** și - insulina ultrasenzitivă (0,41);  $HOMA_{IR}$  (0,46); grosimea SIV (0,46); grosimea PP (0,48); **TRIV** și - grosimea SIV (0,42); grosimea PP (0,45).
8. Rezultatele obținute scot în evidență superioritatea ARAII Eprosartan în ameliorarea funcției diastolice și indicatorilor insulinorezistenței la pacienții hipertensivi, fapt care sugerează utilizarea preferențială a acestui remediu în această situație clinică.

### RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Depistarea precoce a disfuncției diastolice la pacienții hipertensivi permite corijarea medicației în timp util în scopul prevenirii instalării sindromului de insuficiență cardiacă globală. Astfel, studiul funcției diastolice, în cadrul examenului ecografic, este obligatoriu pentru această categorie de pacienți.
2. Estimarea indicatorilor care caracterizează insulinorezistența este utilă, în special, în cazul prezenței disfuncției diastolice.
3. Aprecierea insulinei ultrasenzitive și a indicelui  $HOMA_{IR}$  permite evidențierea pacienților cu risc sporit pentru agravarea disfuncției diastolice, dar și dezvoltarea diabetului zaharat și atenționează clinicienii pentru evitarea unor clase de remedii antihipertensive care pot precipita această maladie (beta-adrenoblocante, diuretice tiazidice).
4. În prezența disfuncției diastolice asociată cu insulinorezistență agentul antihipertensiv preferențial va fi ARAII Eprosartan.

## Bibliografie

1. Giles TD. The new definition of hypertension. Program and abstracts of the 20<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the American Society of Hypertension, may 14-18; 2005. San Francisco, California. Late- Breaking Clinical Trials.
2. 2003 World Health Organization/ International Society of Hypertension statement on management on hypertension. In: J Hypertens. 2003; 21, p.1983-1992.
3. Cheung BMY., Ong KL. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension: United States National Health and Nutrition Examination Survey. 2001-2002. In: J. Clinic. Hypertens. 2006; 8, p.93-98.
4. Hajjar I., Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the United States, 2000. In: JAMA; 2003; 290, p.199-206.
5. Corra de Sa DD., Hodge DO. Progression of preclinical diastolic dysfunction to the development of symptoms. In: Heart. 2010; 96(7), p.528-532
6. Cifkova R. The burden of hypertension and inadequate control in populations. In: J Hypertens. 2006; 24, p.807-809.
7. Chobanian AV., Bakris GL., Black B.K. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, the JNC report. In: JAMA. 2007; 289, p.2560-2577.
8. Neal B., MacMahon S., Chapman. et al. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood pressure lowering drugs. In: Lancet.2006; 356, p.1955-1964.
9. Collins R., MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. In: Br. Med. Bull. 2002; 50, p.272-298.
10. Sasu D. Terapii active asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron în hipertensiunea arterială. În: Curierul Medical. 2012, Nr.2 (326), p.47-51.
11. Sasu D., Popescu L., Carauș A. Disfuncția diastolică și insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată-generalități fiziopatologice și de tratament. În: Arta Medica. 2011, Nr.4 (47), p.25-27.
12. De Fronzo RA., Ferranini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIIDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. In: Diabetes Care.1991,14, p.173-194.

## Lista lucrărilor publicate la tema tezei

### Articole în reviste naționale

1. **Sasu D.**, Carauș A. Influența medicației de durată cu Ramipril și Eprosartan asupra funcției diastolice și insulinorezistenței la pacienții cu hipertensiune arterială. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2012, 1(33), p. 171-176. Categoria B.
2. **Sasu D.** Terapii active asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron în hipertensiunea arterială. În: Curierul Medical. 2012, Nr.2 (326), p.47-51. Categoria B.
3. **Sasu D.** Insulinorezistența și disfuncția diastolică la pacienții cu hipertensiune arterială. În: Curierul Medical. 2011, Nr.1(319), p.71-74. Categoria B.

4. **Sasu D.**, Popescu L., Carauș A. Disfuncția diastolică și insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată-generalități fiziopatologice și de tratament. În: *Arta Medica*. 2011, Nr.4 (47), p.25-27. Categoria C.
5. **Sasu D.** Interrelația: masa miocardului ventriculului stâng la pacienții cu hipertensiune arterială esențială în prezența și lipsa insulinorezistenței. În: *Buletinul Academiei de Știință a Moldovei. Științe Medicale*. 2008, vol. 5(19), p.43-45. Categoria C.

#### **Articole în culegeri de materiale naționale**

6. Sasu B., Cornea N., Mocialov O., **Sasu D.** Некоторые метаболические изменения и их взаимосвязь с артериальной гипертонией у работников швейной фабрики „Одема”. În: *Congresul II de Medicină Internă cu participare internațională. Volum de rezumate*. Chișinău, 2007, p.98-101.

#### **Teze ale comunicărilor științifice internaționale**

7. Сапожник Н, Попеску Л., Дурня А., **Сасу Д.**, Карауш А. Сравнительное исследование влияния Эпросартана и Рамиприла на показатели диастолической функции левого желудочка при эссенциальной артериальной гипертонии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. Москва, Россия, 2008 г., 7(6), стр. 327.
8. **Сасу Д.**, Карауш А., Сасу С. Взаимосвязь между инсулинорезистентностью и показателями диастолической функции у больных с артериальной гипертонией. VIII Всероссийский конгресс Артериальная гипертония: от А. Л. Мясникова до наших дней.. Москва, Россия, 2012, стр.75.
9. **Сасу Д.**, Карауш А. Оценка влияния рамиприла и эпросартана на параметры диастолической функции левого желудочка у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с инсулинорезистентностью. VIII Всероссийский конгресс Артериальная гипертония: от А. Л. Мясникова до наших дней. Москва, Россия, 2012, стр.73.
10. **Сасу Д.**, Карауш А., Сравнительное исследование влияния рамиприла и эпросартана на гипертрофию левого желудочка у больных с эссенциальной гипертонией и инсулинорезистентностью. Всероссийский научно-образовательный форум Кардиология. Москва, Россия, 2012, стр.132.
11. **Сасу Д.**, Карауш А. Влияние лечения рамиприлом и эпросартаном на состояние инсулинорезистентности у пациентов с артериальной гипертонией. XVIII Российский национальный конгресс Человек и лекарство. Москва, Россия, 2012, 23-27 апреля, стр.197.

## ADNOTARE

Diana Sasu, “Antagonist al receptorilor versus inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei II: impactul asupra interrelației insulinorezistență – disfuncție diastolică în hipertensiunea arterială esențială”. Teză de doctor în medicină. Chișinău, 2012. Lucrarea este expusă pe 120 pagini tehnoredactate și constă din: introducere, 3 capitole, concluzii, recomandări practice, bibliografie cu 192 de surse, 24 tabele, 31 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 11 lucrări științifice.

**Cuvinte-cheie:** hipertensiunea arterială esențială, insulinorezistență, disfuncție diastolică, antagonist al receptorilor de angiotensină II, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei II.

**Domeniu de studiu:** cardiologie.

**Scopul lucrării:** evaluarea influenței medicației de durată cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei II Ramipril versus antagonist al receptorilor de angiotensină II Eprosartan asupra insulinorezistenței și parametrilor funcției diastolice în hipertensiunea arterială esențială.

**Obiectivele lucrării:** aprecierea interrelației insulinorezistență – disfuncție diastolică; estimarea evoluției parametrilor funcției diastolice în funcție de medicație (Eprosartan versus Ramipril); evaluarea acțiunii Eprosartan versus Ramipril asupra insulinorezistenței; determinarea corelației dintre profilul diurn al TA, insulinorezistență și indicatorii funcției diastolice.

**Noutatea și originalitatea științifică:** a fost evaluată acțiunea unui ARAII nou Eprosartan asupra: funcției diastolice, insulinorezistenței. A fost estimat impactul asupra interrelației insulinorezistență – disfuncție diastolică în HTA esențială.

**Problema științifică soluționată în teză:** A fost documentată superioritatea ARAII Eprosartan în ameliorarea funcției diastolice și indicatorilor insulinorezistenței, comparativ cu IECAII.

**Semnificația teoretică:** a fost constatată importanța estimării parametrilor insulinorezistenței, în special, în prezența disfuncției diastolice și prognosticul evolutiv la pacienții hipertensivi supuși medicației de durată cu IECAII și ARAII.

**Valoarea aplicativă a lucrării:** rezultatele cercetării științifice vor putea fi preluate pentru perfectarea tacticii de tratament a hipertensiunii arteriale în prezența disfuncției diastolice asociată cu insulinorezistență și vor permite de a evidenția pacienții cu risc sporit pentru dezvoltarea diabetului zaharat.

**Implementarea rezultatelor științifice:** rezultatele studiului au fost aprobate ca valoare științifică și implementate în activitatea clinică a Institutului de Cardiologie.

## АННОТАЦИЯ

Диана Сасу, «Антагонист рецепторов и ингибитор ангиотензин-превращающего фермента II - сравнительное влияние на взаимосвязь: инсулинорезистентность - диастолическая дисфункция при эссенциальной артериальной гипертонии». Диссертация на степень доктора медицины. Кишинев, 2012. Диссертация изложена на 120 страницах, состоит из: введения, 3 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографии включающей 192 источника, 24 таблиц, 31 фигуры. Результаты опубликованы в 11 научных работах.

**Ключевые слова:** эссенциальная артериальная гипертония, инсулинорезистентность, диастолическая дисфункция, антагонист рецепторов ангиотензина II, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента ангиотензина II.

**Область исследования:** кардиология.

**Цель исследования:** сравнительное изучение влияния длительного приёма ингибитора АПФ II Рамиприла и АРА II Эпросартана на инсулинорезистентность и параметры диастолической функции у больных с эссенциальной гипертонией.

**Задачи исследования:** уточнение взаимосвязи инсулинорезистентность - диастолическая дисфункция; оценка сравнительного изменения параметров диастолической функции в зависимости от лечения; сравнительная оценка влияния Рамиприла и Эпросартана на инсулинорезистентность; выявление корреляции между суточными колебаниями АД, инсулинорезистентностью и показателями диастолической функции.

**Новизна и оригинальность исследования:** было изучено действие нового АРА II Эпросартана на диастолическую функцию, инсулинорезистентность. Исследовано влияние препарата на взаимосвязь: инсулинорезистентность - диастолическая дисфункция при эссенциальной артериальной гипертонии.

**Разрешенная научная проблема:** было задокументировано преимущество АРА II Эпросартана в плане улучшения показателей диастолической функции и инсулинорезистентности по сравнению с ингибитором АПФ II Рамиприлом.

**Теоретическое значение работы:** было выявлено значение изучения параметров инсулинорезистентности, в частности, при наличии диастолической дисфункции и прогнозирование сравнительного влияния на диастолическую функцию при длительном лечении АПФ II и АРА II.

**Практическая ценность работы:** результаты настоящего научного исследования могут быть использованы для выработки тактики лечения больных АГ с наличием диастолической дисфункции и инсулинорезистентностью, что позволит выявить пациентов с повышенным риском развития сахарного диабета.

**Результаты внедрения:** результаты работы были оценены как научно значимые и внедрены в клиническую деятельность Института Кардиологии.

## SUMMARY

Diana Sasu, “Angiotensin II receptor antagonist versus angiotensin-converting-enzyme inhibitor: the impact on the interrelation between insulin resistance and diastolic dysfunction in essential hypertension“. MD/PhD thesis. Chisinau 2012. The thesis has 120 pages and consists of: introduction, 3 chapters, conclusions, practical recommendations, reference of 192 sources, 24 tables, and 31 figures. The results are published in 11 scientific papers.

**Keywords:** essential hypertension, insulin resistance, diastolic dysfunction, angiotensin II receptor antagonist, angiotensin-converting-enzyme inhibitor.

**Field of research:** cardiology.

**Aim of the study:** to assess the impact on insulin resistance and parameters of diastolic function under long-term medication with angiotensin receptor blocker II - Eprosartan versus angiotensin converting enzyme inhibitor II - Ramipril.

**Objectives:** to appreciate the interrelation insulin resistance - diastolic dysfunction; to estimate the evolution of diastolic function parameters in correlation with medication; to assess the action of Eprosartan versus Ramipril on insulin resistance; to determine the correlation among the arterial blood pressure, insulin resistance and the parameters of diastolic function.

**Innovation and originality:** the action of a new ARB II – Eprosartan was observed on: diastolic function, insulin resistance. It was estimated the impact on the interrelation between insulin resistance - diastolic dysfunction in patients with essential hypertension.

**Scientific problem solved in thesis:** it was documented the superiority of ARB II – Eprosartan in improving the diastolic function and insulin resistance parameters, in comparison with ACE II.

**Theoretical significance:** it was established the importance of insulin resistance parameters assessment, namely, in the presence of diastolic dysfunction and the evolution prognosis in hypertensive patients exposed to long-term medication with ARB II and ACE II.

**Practical value:** the results of the research can be used to improve the tactics of treatment in the presence of diastolic dysfunction associated with insulin resistance, which will permit to reveal the high risk patient in developing of diabetes mellitus.

**Practical implementation:** the results of the research received academic value appreciation and have been implemented in the clinical activity of Institute of Cardiology.



**SASU DIANA**

**ANTAGONIST AL RECEPTORILOR VERSUS INHIBITOR AL  
ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI II: IMPACTUL  
ASUPRA INTERRELAȚIEI INSULINOREZISTENȚĂ-  
DISFUNCȚIE DIASTOLICĂ ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ  
ESEȚIALĂ**

**14.00.06 - CARDIOLOGIE ȘI REUMATOLOGIE  
(CARDIOLOGIE)**

Autoreferatul tezei de doctor în medicină

---

Aprobat spre tipar : 30.05.2012  
Hârtie ofset. Tipar ofset.  
Coli de tipar.: 1.5

Formatul hârtiei 60x84 1/16  
Tiraj 60 ex.  
Comanda nr. 71

---

SRL „PRINT-CARO”, str. Mircești, 22/2  
tel. 93-16-53