

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
IMSP INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U:615.224+616.12-008.331.1

**NADEJDA SAPOJNIC**

**EFECTELE ANTIHIPERTENSIVE ȘI CARDIOPROTECTOARE  
ALE EPROSARTANULUI ȘI RAMIPRILULUI**

**321.03. –CARDIOLOGIE**

**Autoreferatul  
tezei de doctor în științe medicale**

**Chișinău, 2016**

Teza a fost elaborată în laboratorul "Hipertensiuni arteriale" al IMSP Institutul de Cardiologie.

**Conducător științific:** **Carauş Alexandru**, doctor habilitat în științe medicale,  
profesor cercetător,  
IMSP Institutul de Cardiologie

**Consultant:** **Ciobanu Nicolae** doctor habilitat în științe medicale,  
conferențiar cercetător,  
IMSP Institutul de Cardiologie

**Referenți oficiali:** **Ivanov Victoria** doctor habilitat în științe medicale,  
profesor cercetător,  
IMSP Institutul de Cardiologie

**Revenco Valeriu** doctor habilitat în științe medicale,  
profesor universitar, USMF "N. Testemițanu"

**Componența consiliului științific specializat:**

**Popovici Mihail** **Președinte**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar , academician  
AȘM

**Stamati Adela** **Secretar științific**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

**Grosu Aurel** doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Istrati Valeriu** doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, USMF "N. Testemițanu"

**Curocichin** doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar,

**Ghenadie** USMF "N. Testemițanu"

**Grib Liviu** doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar, USMF "N. Testemițanu"

Susținerea va avea loc la " 31 " mai 2016, ora 14<sup>00</sup> în ședința  
Consiliului științific specializat D 51.321.03-09 din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie, (MD-  
2025, Chișinău, str. N. Testemițanu 20, etajul 3, sala de conferințe).

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

Autoreferatul a fost expediat la " \_\_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2016

**Secretar științific**  
**al Consiliului științific specializat**

**Stamati Adela**  
doctor în științe medicale,  
conferențiar universitar

**Conducător științific**

**Carauş Alexandru**  
doctor habilitat în științe medicale,  
profesor cercetător

**Consultant științific**

**Ciobanu Nicolae**  
doctor habilitat în științe medicale,  
conferențiar cercetător

**Autor**

**Sapojnic Nadejda**

## REFERINȚE GENERALE

**Actualitatea temei.** Hipertensiunea arterială (HTA) este unul din factorii majori de risc cardiovascular și concomitent afecțiunea cardiovasculară cea mai frecventă, fiind întâlnită la circa 25% din populația adultă și la 60% din persoane cu vârsta de peste 60 ani [1]. Conform datelor statistice furnizate de Organizația Mondială a Sănătății (studiul STEPS), circa 40.4% din populația Republicii Moldova suferă de HTA [2, 3].

Rămîne a fi extrem de actuală problema remodelării patologice a miocardului, inclusiv și disfuncției diastolice a ventriculului stîng (DD VS), care se dezvoltă chiar din stadiile precoce ale HTA. În HTA, remodelarea miocardului VS este manifestarea cea mai frecventă și cardinală a afectării de organ-țintă. Asocierea hipertrofiei VS (HVS) este un factor de risc independent pentru mortalitate și morbiditate cardio/cerebro-vasculară, fiind un biomarker fiabil al leziunilor multiple de organe-țintă [4,5]. Riscul dezvoltării infarctului miocardic, accidentului cerebrovascular și insuficienței cardiace cronice (ICC) la pacienții cu HTA și HVS este de 2-6 ori mai mare comparativ cu pacienții hipertensivi și masă normală a miocardului VS (Karram T., 2005). La baza proceselor de remodelare a miocardului VS se află hipertrofia cardiomiocitelor și activarea fibrozei interstițiale. Alterarea funcției diastolice poate precede apariția HVS [4], iar prezența acesteia identifică hipertensivii cu risc cardiovascular crescut independent de masa VS și de valorile tensiunii arteriale (TA) [5]. Fenotipul hipertensiv al remodelării VS este substratul morfologic fundamental al apariției insuficienței cardiace cu fracție de ejecție păstrată (IC FE<sub>p</sub>). Pe parcursul mai multor decenii a existat conceptul iluzoriu despre evoluția și pronosticul mai benign al IC FE<sub>p</sub> comparativ cu cel al IC cu fracție de ejecție redusă (IC FE<sub>r</sub>). Datele parvenite din registru ADHERE au demonstrat că din cei >100 000 pacienți spitalizați pe motiv de IC în SUA, 40% prezentau IC FE<sub>p</sub>, iar rata mortalității intraspitalicești a fost similară cu cea în IC FE<sub>r</sub> [6]. În contrast cu managementul IC FE<sub>r</sub>, care pe parcursul ultimilor 30 ani a înregistrat progrese spectaculoase cu ameliorarea speranței de viață și a calității acesteia, IC FE<sub>p</sub> reprezintă o excepție notabilă din tendința generală, supraviețuirea pe termen lung înregistrînd o ameliorare nesemnificativă [7]. Tabloul farmacoterapeutic al fenotipului hipertensiv al IC FE<sub>p</sub> este mai puțin favorabil, fapt demonstrat de numeroasele studii de amploare (CHARM-Preserved, PEP-CHF, I-Preserved, TOPCAT) [8].

**Descrierea situației în domeniu și identificarea problemei de cercetare.** Deoarece HTA rămîne a fi rău controlată, incidența IC FE<sub>p</sub> este în continue ascensiune, iar tratamentul acestui sindrom rămîne a fi unul empiric în absența unor scheme terapeutice bine stabilite, ne-am propus studierea în confruntare directă a unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei II (IEC) Ramipril versus un antagonist al receptorilor de angiotensină II (ARA II) Eprosartan, pentru a

completa schemele terapeutice existente cu preparate cu eficiență antihipertensivă și cardioprotectoare maximă. Luând în considerare rolul crucial pe care îl joacă sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) în dezvoltarea HTA și perpetuarea ei spre afectarea de organ-țintă, ne-am propus studierea eficienței antihipertensive ale IEC Ramipril vs ARA II Eprosartan și impactul acestor regimuri farmacoterapice asupra remodelării VS și IC FEp. Deoarece hiperactivarea SRAA și simpatică joacă roluri echiiimportante în patogenia HTA și facilitează perpetuarea către afectarea de organ-țintă, administrarea unui astfel de agent medicamentos, care ar îmbina într-o singură moleculă abilitatea de a interacționa atât cu SRAA, cât și cu sistemul nervos simpatic, ar fi de o utilitate deosebită în farmacoterapia HTA și fenotipului hipertensiv al IC FEp. În acest sens, Eprosartanul este unicul ARA II non-byfenil-non-tetrazolic, farmacologic activ, antagonist concurent al receptorilor AT II, cu mecanism (unic) dublu de acțiune orientat atât spre modularea SRAA, cât și sistemului nervos simpatic, determinat de blocarea receptorilor AT1 la nivel presinaptic, astfel manifestând un efect simpatolitic eficient [9,10].

**Scopul:** Evaluarea efectului antihipertensiv și cardioprotector (remodelarea ventriculului stîng și funcția diastolică) la tratamentul de durată cu ARA II Eprosartan versus IEC Ramipril la pacienți cu hipertensiune arterială esențială.

**Obiective:**

1. Studiul profilului diurn al TA, indicilor remodelării ventriculului stîng și parametrilor funcției diastolice la pacienți cu HTA esențială.
2. Aprecierea influenței medicației antihipertensive (Eprosartan versus Ramipril) asupra indicilor variabilității și profilului diurn al TA.
3. Estimarea acțiunii medicației antihipertensive (Eprosartan versus Ramipril) asupra procesului de remodelare și funcției diastolice a ventriculului stîng.
4. Evaluarea dinamicii capacității fizice în funcție de medicație.
5. Determinarea corelării dintre tipul profilului diurn, indicii variabilității TA, remodelare și funcția diastolică a ventriculului stîng

**Metodologia cercetării.** Au fost utilizate metodele de anchetare, examenul fizic, explorări biochimice și instrumentale (MAATA, ECO CG, test de efort fizic dozat, retinoscopie). Criteriile diagnostice și de eficiență a tratamentului au fost cele recomandate de ghidurile de management a HTA, a insuficienței cardiace și evaluare ecocardiografică a funcției distolice VS. Analiza statistică a inclus metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă.

**Noutatea științifică și originalitatea.** Pentru prima dată a fost efectuat un studiu comparativ al IEC Ramipril versus ARA II Eprosartan asupra funcției diastolice VS și eficienței antihipertensive ale acestora. A fost apreciată evoluția indicilor monitorizării automate

ambulatorii (MAATA): variabilitatea TA, gradul micșorării TA în orele nocturne, ascensiunea matinală a TA- "*morning surge*", tipul profilului diurn TA sub acțiunea acestor regimuri farmacoterapice, fapt ce permite o categorizare mai eficientă a pacienților la risc înalt, definește agresivitatea tratamentului și oferă o protecție eficientă contra complicațiilor HTA. S-a evaluat eficiența ambelor tipuri de medicație în ameliorarea funcției diastolice a VS și clasei funcționale a IC FEp.

**Problema științifică soluționată** constă în stabilirea eficienței antihipertensive și cardioprotectoare superioare ale ARA II Eprosartan comparativ cu IEC Ramipril în scopul completării schemelor terapeutice existente cu remedii ce ar controla eficient TA, ar induce regresia hipertrofiei și ar ameliora funcția diastolică a ventriculului stâng.

**Semnificația teoretică a lucrării.** Importanța teoretică a studiului realizat constă în evaluarea eficienței antihipertensive și cardioprotectoare al unui agent farmacologic din grupul ARA II Eprosartan comparat cu IEC Ramipril. În prezentul studiu s-a obținut un control superior al valorilor tensionale sistolice la administrarea ARA II Eprosartan comparativ cu IEC Ramipril, dar și o cardioprotecție mai eficientă, tradusă prin instaurarea mai precoce și completă a revers-remodelării miocardului VS și restaurarea unui statut lusitropic fiziologic.

**Valoarea aplicativă a lucrării.** Efectuarea tehnicii MAATA este obligatorie la toți pacienții hipertensivi, în special în prezența semnelor de afectare subclinică a inimii (HVS, DD). Această metodă evidențiază pacienții cu cele mai nefavorabile tipuri de profil diurn -"non-dipper" și "night-picker" ca fiind la risc înalt de complicații cardiovasculare, fapt ce determină un tratament mai agresiv al acestei categorii de hipertensivi. Ecocardiografia transtoracică este o metodă sigură și eficientă în evaluarea funcției diastolice la pacientul hipertensiv și este necesară în toate cazurile de HTA. Depistarea ecocardiografică a DD impune o abordare terapeutică promptă și precoce în scopul prevenirii instalării sindromului de IC clinic manifestă. Utilizarea testului "mers 6 minute" la pacienții cu HTA permite obiectivizarea gradului de IC conform clasificării NYHA. IEC Ramipril și ARA II Eprosartan pot fi utilizați cu siguranță la pacienții hipertensivi cu disfuncție diastolică, în vederea unui control adecvat al valorilor TA, dar inducerea revers-remodelării și corecției anomaliilor de relaxare a VS este superioară la administrarea Eprosartanului.

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

1. În studiul nostru, profilurile diurne patologice "*non-dipper*", "*night-picker*" și "*over-dipper*" pentru tensiunea arterială sistolică au fost consemnate la 83,2% pacienți și pentru tensiunea arterială diastolică – la 80,2% pacienți și s-au asociat cu o pondere sporită a HVS concentrice la 93,1% și a relaxării întârziate la 95,04% din hipertensivii înrolați în studiu.

Totodată, acestea au corelat la un grad înalt de veridicitate statistică cu indicii disfuncției diastolice apreciate prin ecocardiografie transtoracică ( $r = \pm 0,73$ ) și cu indicii remodelării patologice a miocardului ventriculului stîng ( $r = 0,74$ ).

2. IEC Ramipril și ARA II Eprosartan au prezentat valențe echipotente asupra controlului tensiunilor arteriale diastolice ( $p > 0,05$ ), dar Eprosartanul a influențat mai superior comparativ cu Ramiprilul reducerea valorilor tensiunilor arteriale sistolice ( $p < 0,05$ ), fenomen explicat prin efectul simpatic adițional.
3. Tratamentul cu Eprosartan a determinat normalizarea mai precoce și mai completă a funcției diastolice compromise comparativ cu tratamentul cu Ramipril, astfel că spre finele perioadei de evaluare numărul pacienților care au prezentat funcție diastolică normală a VS a constituit 95,6% versus 64,3% subiecți tratați cu Ramipril.
4. La inițierea studiului toți cei 101 pacienți au prezentat diferite pattern-uri patologice de remodelare a miocardului ventriculului stîng de genă hipertensivă (remodelare concentrică- 1,98%, hipertrofie excentrică- 4,95% și hipertrofie concentrică-93,07%). După 12 luni de medicație continuă, studiul nostru a demonstrat beneficiul utilizării ambelor remedii în inducerea revers-remodelării miocardului VS indiferent de pattern-ul geometric ventricular inițial, dar administrarea ARA II Eprosartan a demonstrat o eficiență net superioară față de IEC Ramipril în regresia HVS ( $p < 0,05$ ), eveniment notabil spre finele perioadei de cercetare.
5. Tratamentul de durată cu Ramipril și Eprosartan a influențat benefic toți parametrii determinați la testul de efort fizic dozat, dar utilizarea Eprosartanului a ameliorat mai eficient comparativ cu Ramiprilul indicatorii capacității fizice și toleranța la efort. Astfel, ponderea pacienților cu toleranță înaltă la efort spre finele perioadei de tratament cu Eprosartan a constituit 71,1% față de 48,2% în lotul tratat cu Ramipril.

**Implementarea rezultatelor științifice.** Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea clinică a Clinicii și Dispensarului IMSP Institutul de Cardiologie, IMSP Spitalul clinic municipal „Sfînta Treime” (Filiala Disciplinei Cardiologie), Departamentul medicină internă a USMF "N. Testemițanu" (Disciplina Cardiologie).

**Aprobarea rezultatelor științifice.** Materialele tezei au fost expuse la : Congresul Național al Cardiologilor din Rusia (8 octombrie 2008, Moscova); Congresul al V-lea al Societății Cardiologilor din Republica Moldova cu participare internațională (18 octombrie 2008, Chișinău); Expoziția Internațională Specializată "MoldMEDIZIN &MoldDENT" ediția a XV-a, (12 septembrie 2009, Chișinău); Expoziția Internațională Specializată "MoldMEDIZIN &MoldDENT" ediția a XVI-a, (9 septembrie 2010, Chișinău); Expoziția Internațională Specializată "MoldMEDIZIN &MoldDENT" ediția a XVII-a,(12 septembrie 2012, Chișinău);

Congresul Uniunii Medicale Balcanice (14 septembrie 2013, Chișinău); Expoziția Internațională Specializată în cadrul Zilelor Sănătății la "MoldMEDIZIN & MoldDENT" ediția a XIX-a, ( 11 septembrie 2013, Chișinău); Expoziția Internațională Specializată în cadrul Zilelor Sănătății la "MoldMEDIZIN & MoldDENT" ediția a XX-a, ( 9 septembrie 2014, Chișinău); XIX-lea Congres Mondial al Bolilor Cradiovasculare în cadrul Academiei Internaționale a Cardiologilor (25 iulie 2014, Boston, SUA); al 3-lea Forum Internațional "Heart's Day in Russia" 16 aprilie 2015, Moscova, Rusia; al 2-lea Congres Mondial pe Insuficiență Cardiacă sub egida Societății Europene de Cardiologie, Sevilla, Spania, 23 mai 2015; lucrările Grupului de Lucru pentru Dezvoltare Cardiovasculară (ESC Working Group on Development, Anatomy & Pathology, Amsterdam Cardiovascular Development Meeting 2015) sub egida Societății Europene de Cardiologie, (4-6 noiembrie 2015, Amsterdam, Olanda); a IV-a Conferință Internațională pe Prehipertensiune, Hipertensiune și Sindrom metabolic (The 4th International Conference on PreHypertension, Hypertension & Cardio Metabolic Syndrome) sub egida Societății Europene de Hipertensiune (3-6 martie 2016, Veneția, Italia).

Materialele tezei au fost examinate și aprobate la ședința laboratorului "Hipertensiuni arteriale" (proces verbal nr. 5 din 19.06.2015) și la ședința Seminarului științific de profil la specialitatea „Cardiologie și Reumatologie” (proces- verbal nr. 3 din 02.07. 2015).

**Publicațiile la tema tezei.** La tema tezei au fost publicate 17 lucrări științifice, inclusiv- articole în reviste de circulație internațională – 1, articole în reviste naționale recenzate – 5, articole științifice în reviste de profil recunoscute- 2, comunicări rezumative incluse în materialele congreselor internaționale – 9; 3 din publicațiile sus-menționate sunt de monoautor.

**Volumul și structura tezei.** Teza este expusă în limba română pe 131 pagini și constă din: introducere, 5 capitole, concluzii generale, recomandări practice, rezumate în limbile română, rusă și engleză, un indice bibliografic cu 221 surse. Materialul iconografic este reprezentat de 50 tabele și 37 figuri.

**Cuvinte-cheie:** hipertensiune arterială, disfuncție diastolică, hipertrofie ventriculară stângă, inhibitor al enzimei de conversie de angiotensină II, antagonist al receptorilor de angiotensină II.

## CONȚINUTUL TEZEI

**Capitolul 1 "Hipertensiunea arterială în continuumul cardiovascular".** Face o trecere în revistă a datelor din literatura de specialitate, desemnând importanța medicală și dimensiunea problemei HTA, a hipertrofiei ventriculare stângi și disfuncției diastolice de genезă hipertensivă, dar și managementul modern al acestora cu impactul tratamentului asupra diminuării riscurilor de morbiditate și mortalitate generală și cardiovasculară.

**Capitolul 2 "Materiale și metodele de cercetare"** a descris în detalii caracteristicile clinico-biologice ale loturilor de studiu, criteriile de eligibilitate, metodele de evaluare a subiecților incluși, regimurile farmacoterapice la care au fost randomizați ambele loturi de pacienți. Prezentul studiu a fost inițiat pe 162 pacienți internați în IMSP "Institutul de Cardiologie", departamentul "Hipertensiuni arteriale". În scopul elucidării factorului etiologic și gradului afectării organelor-țintă, pacienții au fost examinați complex: examinări obligatorii- anchetarea, examen fizical, antropometria, hemoleucograma, sumarul urinei, glicemia a-jeun, profilul lipidic, probe funcționale renale, proteinuria diurnă, electrocardiografia, ecocardiografia cu examen Doppler, radiografia toracică cu aprecierea indicelui cardiotoracic (ICT), retinoscopia, ultrasonografia sistemului urinar, test de efort fizic dozat (CEM), test „mers 6 minute”, MAATA. La necesitate au fost efectuate: examen Doppler-duplex ale arterelor renale, arteriografia renală, coronaroveniculografia, renografia, urografia, tomografia computerizată a abdomenului, dozarea metanefrinelor, aldosteronului, cortisolului și reninei în ser și urină. În urma investigațiilor 3 pacienți au fost diagnosticați cu cardiopatie ischemică, 1 pacient- cu hipertensiune arterială vasorenală, 3 pacienți au dezvoltat intoleranță la IEC (tuse uscată), 23 pacienți au necesitat suplimentarea la schema de tratament aprobată și a altor grupuri farmacologice de remedii antihipertensive din cauza unui control inadecvat al valorilor tensionale; 29 pacienți au fost non-complianți în respectarea periodicității de prezentare la diverse etape de evaluare și tratament, 2 pacienți au decedat (1 pacient- prin AVC hemoragic și 1 pacient- de cancer pancreatic). Astfel, au finalizat studiul 101 pacienți cu hipertensiune arterială gr II-III, disfuncție diastolică, insuficiență cardiacă cu fracția de ejecție păstrată și fără condiții clinice asociate.

**Criteriile obligatorii de includere** în studiu au fost următoarele:

- HTA gr II-III ( TAS  $\geq$ 160 mmHg; TAD  $\geq$ 90 mmHg),
- prezența hipertrofiei ventriculului stâng și disfuncției diastolice,
- prezența ritmului sinusal,
- vârsta între 18-60 ani.

**Criteriile de excludere** au fost: HTA secundară, cardiomiopatia hipertrofică, boli ale pericardului, cardiopatie ischemică, fibrilația atrială, insuficiență cardiacă cu fracția de ejecție redusă, blocuri fasciculare, valvulopatii dobândite/congenitale, dislipidemii, ce necesită tratament cu statine, diabet zaharat, insuficiență renală cronică (BCR st IV-V K/D.O.Q.I.). Rezultatele studiului au fost incluse într-un chestionar special elaborat.

În mod aleatoriu pacienții au fost divizați în două loturi, în funcție de regimul medicamentos indicat:



*Lotul I*- 56 pacienți, cărora li s-a administrat medicația combinată: Indapamid (2,5 mg/zi) + Ramipril (5-20 mg/zi; doza medie 15,3±1,2 mg/zi). Criteriul de bază al eficienței tratamentului a constituit atingerea valorilor-țintă a tensiunii arteriale TAS<140 mmHg și TAD<90 mmHg.

*Lotul II*- 45 pacienți, care au administrat Indapamid (2,5 mg/zi) + Eprosartan (600-1200 mg/zi, doza medie - 850±12,4 mg/zi).

Durata de supraveghere și tratament a constituit 1 an cu dinamica reexaminărilor – 3, 6, 9 și 12 luni. Design-ul studiului este prezentat în figura 1.

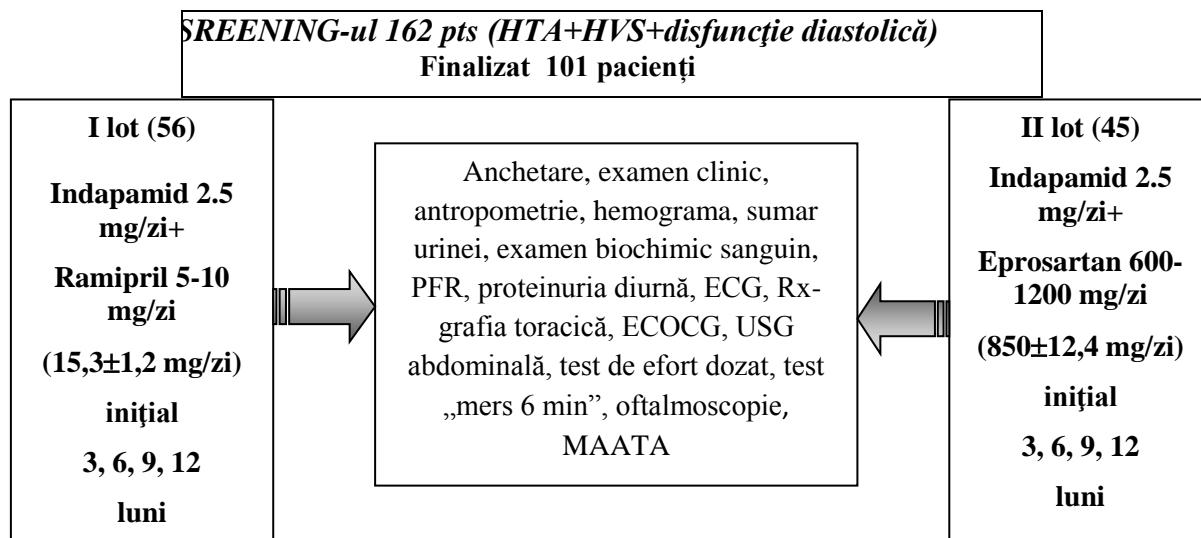


Figura 1. Design-ul studiului

Pacienții din ambele loturi au fost supuși examenului clinic și paraclinic:

1. Anchetarea
2. Examenul electrocardiografic de repaus a fost efectuat după metoda standard cu ajutorul aparatului Fukuda Denshi Cardimax FX-326 U cu 3 canale. S-a apreciat Indicele Sokolow- Lyon:  $S(V1) + R(V5 \text{ or } V6) > 35 \text{ mm (3.5mV)}$  [11-15];  
Criteriul Cornell:  $S(V3) + R(avl) > 28 \text{ mm}$  la bărbați,  $S(V3) + R(aVL) > 20 \text{ mm}$  la femei [14].
3. Examenul ecocardiografic în regimul M, B și Doppler tisular a fost efectuat la aparatul « Siemens Sonoline Verse Plus" cu frecvența transductorului de 2,5 MHz. Au fost apreciați următorii indici:
  - funcția diastolică a VS: viteza maximă a undei E, viteza maximă a undei A, raportul vitezilor maxime E/A, timpul decelerării undei E (TD), TRIV (timpul de relaxare izovolumetrică)
  - evaluarea hipertrofiei miocardului VS și geometriei remodelării ventriculare:
    - Masa miocardului VS (MMVS, g), calculată după formula Devereux [16]:

$$MMVS(ASE) = 0.8 (1.04 ([DTD VS_{CM} + SIV_D + PPVS_D]^3 - [DTD VS]^3)) + 0,6 \text{ g.}$$

- Indicele masei miocardului VS( IMMVS, g/m<sup>2</sup>), calculată după formula **DuBois** [17]:  
**IMMVS(DuBois) g/m<sup>2</sup>= MMVS / aria S corp** (valori de referință- 43-95 g/m<sup>2</sup> femeii, 49-115 g/m<sup>2</sup> la bărbați; patol cut-off ≥110 g/m<sup>2</sup> pentru femeii și ≥116 g/m<sup>2</sup> pentru bărbați)
- Grosimea relativă a peretelui posterior al VS (**GRPP VS**):  
**GRPPVS = 2×PPVS** (N - 0.22- 0.42- femeii, 0.24- 0.42 –bărbați)

#### **DTD VS**

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

4. Monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale (MAATA) a fost realizată cu aparatul "Travel Press" ATESMEDICA SOFT cu aprecierea următorilor indici: mediile pentru tensiunea arterială sistolică (TAS) și tensiunea arterială diastolică (TAD) de zi, noapte și 24 ore; variabilitatea TAS și TAD în perioada de zi și de noapte; gradul micșorării TAS în perioada de noapte (GMTAN TAS %, GMTAN TAD %) după formulele:

$$\text{GM TAN TAS (\%)} = \frac{\text{TAS medie/zi} - \text{TAS medie/noapte}}{\text{TAS medie/zi}} \times 100\%$$

$$\text{GM TAN TAD (\%)} = \frac{\text{TAD medie/zi} - \text{TAD medie/noapte}}{\text{TAD medie/zi}} \times 100\%$$

Conform gradului de micșorare a TA în orele de noapte (pentru TAS și TAD), pacienții au fost clasificați în următoarele tipuri de profil diurn; „dipper”, „non dipper”, „over dipper”, „night picker”.

5. Testul de efort fizic dozat- cicloergometria a fost efectuat în conformitate cu protocolului standard cu ajutorul electrocardiograful Fucuda Denshi Cardimax FX-326 U cu 3 canale, cicloergometrul KE-12 "Medicar" și osciloscopul ECG Hewlett Packard. Inițial și la fiecare treaptă de efort au fost înregistrate ECG, TA și FCC. Criteriile de întrerupere au fost cele standard. Au fost calculați următorii parametri: durata testului (DT,s), puterea ultimei trepte (PUT, kgm/min), volumul total de lucru (VTL,kgm), dublu – produs (DP), indicele utilizării energiei (IUE). A fost apreciată toleranța la efort fizic.
6. Testul "mers 6 minute" - a fost apreciată toleranța la efort fizic și gradului de insuficiență cardiacă [18]: la parcurgerea distanței 151-300 m-pacientul a fost încadrat în CF III (NYHA), 301-425 m-CF II (NYHA), 426-550 m-CF I (NYHA).
7. Retinoscopia a fost efectuată după metoda standard cu oftalmoscopul portativ "Reister". A fost documentat gradul retinopatiei hipertensive conform clasificării Kieth-Wagner-Barker [19].

8. După metoda standard a fost efectuată: hemoleucograma, sumarul urinei, probele funcționale renale, proteinuria diurnă, profilul lipidic.
9. Analiza statistică: datele au fost prelucrate computerizat în programul analitic StatSoft versiunea 8.1 prin metodele de analiză variațională, corelațională și discriminantă. Dependența statistică dintre parametrii calitativi a fost prezentată prin tabele, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a utilizat criteriul "TH<sup>2</sup>" (X<sup>2</sup>). Pentru aprecierea diferențelor semnificative între mediile a două grupuri s-a aplicat criteriul Student. Testarea dinamicii parametrilor de grup s-a efectuat prin testul T-criteriu de selecții coerente. Studiul dintre diferiți parametri cantitativi s-a realizat prin calculul coeficientului de corelare Pearson (p). Pentru estimarea diferențelor semnificative între valorile ponderilor probelor pozitive a două grupuri s-a utilizat criteriul U-Fischer.

### Capitolul 3. Particularitățile clinico-hemodinamice ale pacienților cu hipertensiune arterială esențială și disfuncție diastolică

La etapa inițială, loturile au fost comparabile după particularitățile clinico-hemodinamice, indicii ecocardiografici ai remodelării miocardului VS și disfuncției diastolice (Tab. 3.1, 3.2).

Tabelul 3.1. Caracteristica clinico-hemodinamică a loturilor la etapa inițială

	Vârsta (ani)	Durata HTA (luni)	Bărbați	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)	FCC (c/min)	IMC kg/m <sup>2</sup>
Lot I (n=56)	50,11±0,79	13,00±1,95	29 (51,79%)	201,31±7,41	106,25±5,54	74,5±5,39	24,35±0,34
Lot II (n=45)	52,04±0,63	13,41±2,01	20 (44,44%)	203,61±7,84	107,17±6,02	74,33±5,34	24,41±0,36
<i>p&gt;0,05</i>							

Vârsta medie a constituit 50,11±0,79 ani în lotul I și 52,04±0,63 în lotul II (*p>0,05*), durata medie a maladei fiind 13,00±1,95 luni în lotul I și 13,41±2,01 în lotul II (*p>0,05*). TAS și TAD înregistrate convențional nu au prezentat diferențe între loturi: în lotul I- 201,31±7,41 mmHg și 106,25±5,54 mmHg, în lotul II- 203,61±7,84 mmHg și 107,17±6,02 mmHg (*p>0,05*), respectiv.

Tabelul 3.2. Caracteristica loturilor la etapa inițială după indicii ecocardiografici

	DTD VS, mm	FE, %	AS, mm	IMM VS, g/m <sup>2</sup>	GRPP VS	TRIV, ms	TD, ms	E/A
Lot I	54,54±5,36	58,44±5,88	42,04±4,69	180,42±45,54	0,48±0,06	130,54±13,74	253,03±27,59	0,67±0,16
Lot II	53,02±5,18	58,13±6,82	41,69±2,48	178,76±40,93	0,49±0,06	135,33±18,01	257,78±33,09	0,69±0,29
<i>p&gt;0,05</i>								

După indicii lusitropici la etapa inițială, repartitia între loturi conform tipului disfuncției diastolice VS a fost următoarea: *relaxare întârziată* 94,64% în lotul I vs 95,56% în lotul II; *tip pseudonormal* 5,36% vs 4,44%,  $p>0,05$  (Tab.3.3).

Tabelul 3.3. Repartitia pacienților la etapa inițială după pattern-ul de umplere VS

Patternul de umplere ventriculară	Relaxare întârziată	Afectare pseudonormală	
Lot I	53 (94,64%)	3 (5,36%)	$p>0,05$
Lot II	43 (95,56%)	2 (4,44%)	

La etapa inițială de înrolare în studiu, pattern-urile de remodelare ventriculară stîngă au fost: *hipertrofie concentrică* -92,85% în lotul I vs 93,33% în lotul II, *hipertrofie excentrică* -5,36% vs 4,45%, *remodelarea concentrică* -1,79% vs 2,22%,  $p>0,05$  (Tab.3.4).

Tabelul 3.4. Repartitia pacienților la etapa inițială după tipul de remodelare VS

Tipul de remodelare VS	Lotul I	Lotul II	
Remodelare concentrică	1 (1,79%)	1 (2,22%)	$p>0,05$
HVS concentrică	52 (92,85%)	42 (93,33%)	
HVS excentrică	3 (5,36%)	2 (4,45%)	

Profilele patologice diurne apreciate prin tehnica MAATA, "night-picker", "non-dipper" și "over-dipper" au predominat față de cel fiziologic "dipper" în ambele loturi (Tab.3.5).

Tabelul 3.5. Repartitia pacienților după tipul profilului diurn (GMTAN TAS și TAD nr., %)

Tip profilului circadian	GMTAN TAS (Nr;%)			GMTAN TAD (Nr;%)	
	Lot I	Lot II		Lot I	Lot II
Night-picker	13 (23,21%)	14 (31,11%)	$p>0,05$	3 (5,36%)	2(4,44%)
Non-dipper	29 (51,79%)	22 (48,89%)		40 (71,43%)	30 (66,67%)
Dipper	8 (14,29%)	8 (17,78%)		9 (16,07%)	8 (17,78%)
Over -dipper	6 (10,71%)	1 (2,22%)		4 (7,14%)	5 (11,11%)

Repartitia pacienților pe loturi în funcție de indicii capacității fizice și toleranța la efort este ilustrată în Tab.3.6.

Tabelul 3.6. Repartitia pacienților după toleranță la efort la etapa inițială

Variabila	Toleranță joasă	Toleranță medie	Toleranță înaltă
Lot I	36 (64,29%)	20 (35,71%)	0
Lot II	28 (62,22%)	17 (37,78%)	0

După distanța medie parcursă la testul cardiopulmonar "mers 6 minute" loturile au fost comparabile:  $286,07\pm 75,47$  m în lotul I și  $255,56\pm 85,53$  m în lotul II ( $p>0,05$ ), cu cuantificarea clasei funcționale a insuficienței cardiace: cf I NYHA - 3,57% pacienți în lotul I vs 2,22% în lotul II, II NYHA -60,71% vs 60,00% ; III NYHA – 35,72% vs 37,78% respectiv ( $p>0,05$ ).

După îndicii biochimici (ureea, creatinina, rata filtrării glomerulare, ionograma, dar și indicatorii profilului lipidici și glicemia) loturile au fost omogene la inițierea studiului ( $p>0,05$ ).

#### Capitolul 4. Efectul antihipertensiv al medicației cu Eprosartan versus Ramipril

La analiza de cohortă, ambele regimuri farmacoterapice cu Ramipril și Eprosartan au manifestat influență benefică statistic autentică asupra tensiunilor arteriale sistolice și diastolice, începînd cu luna a 3-a de medicație. La analiza comparativă între loturi, tratamentul cu Eprosartan s-a dovedit a fi mai potent comparativ cu IEC Ramipril în reducerea valorilor tensiunii arteriale sistolice medii, dar ambele regimuri au fost echipotente în reducerea tensiunilor arteriale diastolice medii la toate etapele de supraveghere. Astfel, reducerea TAS medie/24h între loturi a atins semnificație statistică către finele studiului în favoarea tratamenului cu ARA II Eprosartan ( $p<0,05$ ), iar pentru TAS medie/zi și TAS medie/noapte – către luna a 9-a de medicație continuă ( $p<0,05$ ) ( Tab. 4.1, 4.2, 4.3).

Tabelul 4.1. Evoluția parametrilor TAS medie/24 conform datelor MAATA, (mmHg,  $M\pm m$ )

TAS medie/24h, mmHg					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot I	161,50±10,8	155,89±9,33* -3,47%	149,78±9,26* -7,26%	142,36±11,00* -11,59%	134,50±11,28* -16,71%
Lot II	157,13±7,64	152,00±7,47* -3,26%	145,87±8,73* -7,16%	138,73±10,05* -11,75%	127,67±17,38* -18,74%
	Valoare $p$ între loturi				
	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p<0,05$

**Legendă:** \*  $p<0,001$  comparativ cu inițial

Tabelul 4.2. Evoluția parametrilor TAS medie/zi conform datelor MAATA, (mmHg,  $M\pm m$ )

TAS medie/zi, mmHg					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot I	165,05±10,79	158,50±9,02* -3,38%	153,04±8,84* -6,67%	146,66±9,16* -10,59%	138,91±9,12* -15,32%
Lot II	159,93±7,85	155,04±6,96* -3,06%	148,96±7,42* -6,85%	142,09±8,76* -11,15%	133,78±7,60* -16,35%
	Valoare $p$ între loturi				
	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p<0,05$	$p<0,01$

**Legendă:** \*  $p<0,001$  comparativ cu inițial

Tabelul 4.3. Evoluția parametrilor TAS medie/noapte conform datelor MAATA, (mmHg,  $M\pm m$ )

TAS medie/noapte, mmHg					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot I	153,89±13,47	147,59±13,12* -4,09%	139,41±10,33* -9,4%	130,11±9,67* -15,45%	121,11±9,42* -21,3%
Lot II	153,56±13,02	147,22±12,73* -4,1%	137,87±11,17* -10,21%	127,8±10,4* -16,76%	117,29±8,6* -23,61%
	Valoare $p$ între loturi				
	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$

**Legendă:** \*  $p<0,001$  comparativ cu inițial

În contrast cu tensiunile sistolice și diastolice medii, tensiunile maxime sistolice de zi și noapte și diastolice de zi au înregistrat reduceri considerabile ( $p < 0,05$ ) în lotul tratat cu Eprosartan comparativ cu Ramipril, atingând veridicitate statistică chiar din luna a 3-a de medicație și păstrând această evoluție până la finele perioadei de monitorizare (Tab. 4.4, 4.5, 4.6).

Tabelul 4.4. Evoluția parametrilor TAS max/zi conform datelor MAATA, (mmHg, M±m)

TAS max/zi, mmHg					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot I	191,96±17,03	184,8±14,04* -3,73%	178,52±13,09* -7,00%	171,29±13,72* -10,77%	163,09±14,46* -15,04%
Lot II	194,64±15,29	178,44±14,97* -8,32%	172,69±14,49* -11,28%	165,62±13,93* -14,91%	157,73±12,13* -18,69%
	Valoare $p$ între loturi				
	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

**Legendă:** \* $p < 0,001$  comparativ cu inițial

Tabelul 4.5. Evoluția parametrilor TAS max/noapte conform datelor MAATA, (mmHg, M±m)

TAS max/noapte, mmHg					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot I	171,96±20,28	165,91±20,29* -3,51%	158,25±18,53* -7,97%	150,29±18,74* -12,61%	143,35±20,40* -16,64%
Lot II	170,03±18,82	157,02±20,39* -7,65%	150,46±19,80* -11,51%	141,93±19,11* -16,53%	133,56±18,17* -21,45%
	Valoare $p$ între loturi				
	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,01$

**Legendă:** \* $p < 0,001$  comparativ cu inițial

Tabelul 4.6. Evoluția parametrilor TAD max/zi conform datelor MAATA, (mmHg, M±m)

TAD max/zi, mmHg					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot I	134,25±18,68	128,8±18,38* -4,06%	123,00±18,39 -8,38%	115,84±20,58* -13,71%	109,45±22,46* -18,47%
Lot II	128,42±21,27	122,04±20,72* -4,97%	116,47±21,37* -9,31%	108,35±20,29* -15,63%	98,82±19,04* -23,05%
	Valoare $p$ între loturi				
	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

**Legendă:** \* $p < 0,001$  comparativ cu inițial

Studiul nostru a constatat variabilitatea sporită a TAS și TAD medie zi și noapte (TAS >15 mmHg, TAD >14 mmHg) în ambele loturi de studiu la etapa inițială (în lotul I a constiuit 25,07±2,36 mmHg pentru TAS medie/zi, 22,11±2,07 mmHg pentru TAS medie/noapte, 18,68±2,43 mmHg pentru TAD medie/zi și 16,61±2,08 mmHg pentru TAD medie/noapte, iar în

lotul II aceste valori au fost: 25,13±2,38 mmHg, 22,43±2,1 mmHg, 19,99±2,78 mmHg, 17,03±2,11 mmHg, respectiv). Începînd cu a 3-a lună de medicație toți parametrii variabilității tensiunii arteriale sistolice și diastolice medie zi și noapte s-au redus semnificativ în ambele loturi de tratament, dar cu o superioritate confirmată statistic ( $p < 0.001$ ) la utilizarea Eprosartanului ( Fig.4.1).

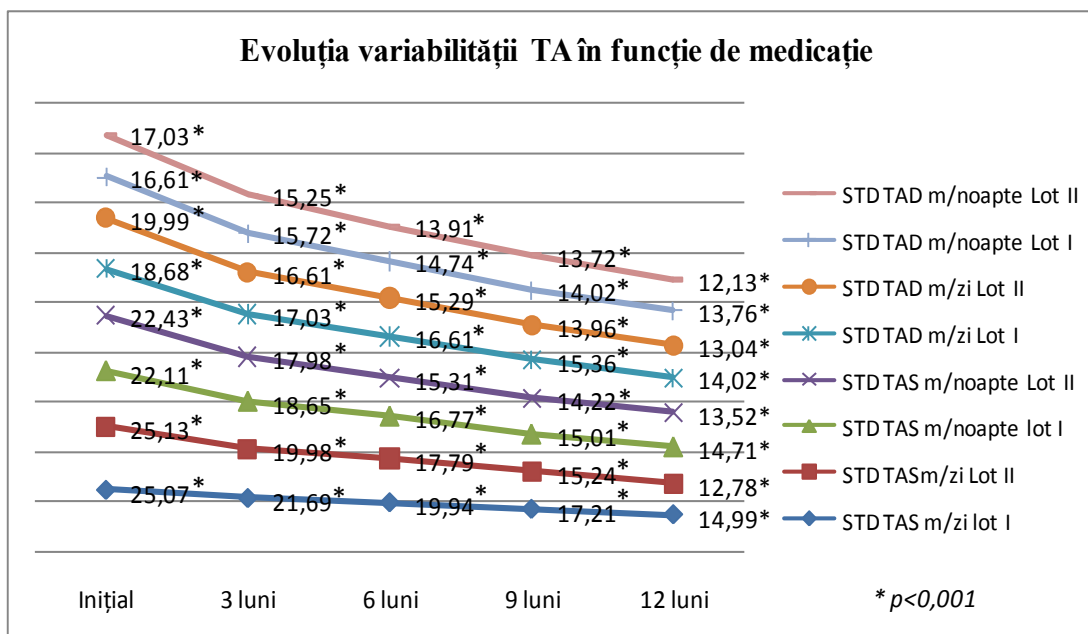


Fig. 4.1. Evoluția variabilității TA în funcție de medicație

Dacă la etapa inițială 84,16% din subiecții înrolați în studiu prezentau pattern-uri anormale ale variabilității tensiunii arteriale pe parcursul a 24 ore după gradul micșorării tensiunii arteriale sistolice în timpul nopții GMTAN TAS ("night-picker", "non-dipper" și "over-dipper"), atunci primele tendințe de ameliorare a acestui parametru au fost constatate chiar după 3 luni de medicație continue: profilul diurn "night-picker" a fost notat la 16,07% pacienți în lotul I și la 15,56% în lotul II; "non-dipper" -50% vs 62,22%; "over-dipper" - 7,14% vs 0% , respectiv. Această tendință de ameliorare a profilului diurn a perpetuat cu maxim de efect spre finele perioadei de cercetare în ambele loturi, dar cu o superioritate în lotul supus medicației cu Eprosartan: profilul patologic "non-dipper" a fost înregistrat la 5 pacienți (11,11%) în lotul II vs 9 (16,07%) în lotul I; în timp ce ponderea subiecților cu profilul fiziologic circadian al TA a fost de 88,89% în lotul tratat cu Eprosartan vs 83,93% în cel cu Ramipril. Totodată, spre finele studiului niciun pacient din ambele loturi nu au mai prezentat profiluri patologice ale variabilității circadiene ale TA tip "over-dipper" și "night-picker" (Fig. 4.2).

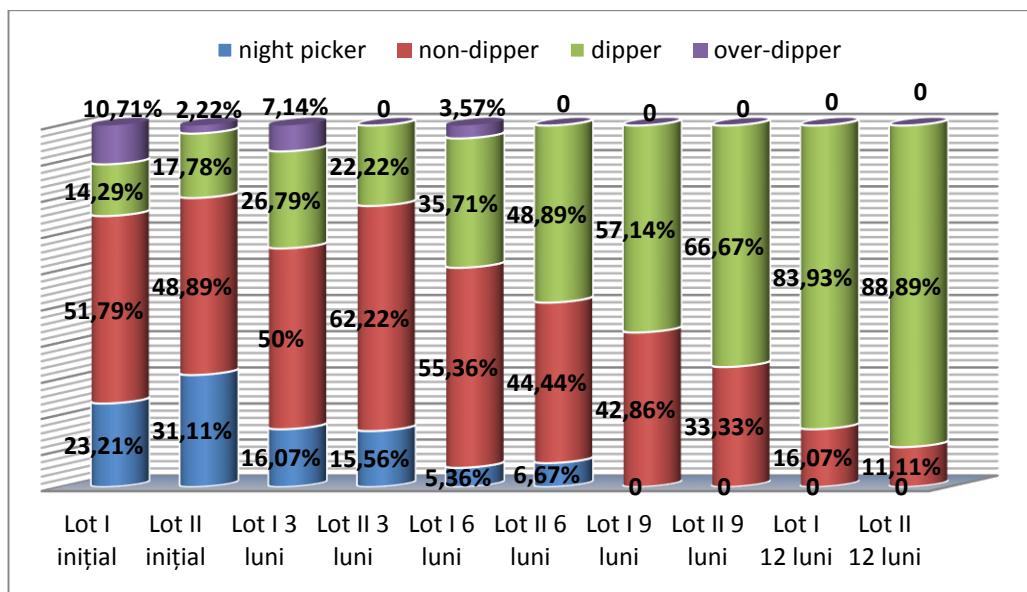


Fig. 4.2. Ponderea pacienților cu toate tipurile de profil diurn GMTAN TAS în funcție de medicație

Reducerea semnificativă a ponderii pacienților cu profilul ritmului diurn "night-picker" a fost documentată și pentru tensiunea arterială diastolică (GMTANTAD) începînd cu prima etapă de control, fiind consemnată la 1,79% din pacienții din lotul I și absența în lotul II. La etapa de finalizare a cercetării, 18 pacienți (32,14%) în lotul I vs 14 (31,11%) în lotul II prezentau profil patologic "non-dipper"; profilul patologic "over-dipper" a fost constatat la 1 singur pacient în lotul I și era absent în lotul II. La 3 luni de tratament a crescut considerabil numărul de subiecți care au normalizat ritmicitatea circadiană a variabilității TA (19,64% subiecți în lotul I vs 26,67% în lotul II), iar spre finele studiului profilul fiziologic "dipper" pentru GMTAN TAD a fost consemnat la 66,07% pacienți în lotul tratat cu Ramipril față de 68,89% în cel tratat cu Eprosartan (Fig. 4.3).

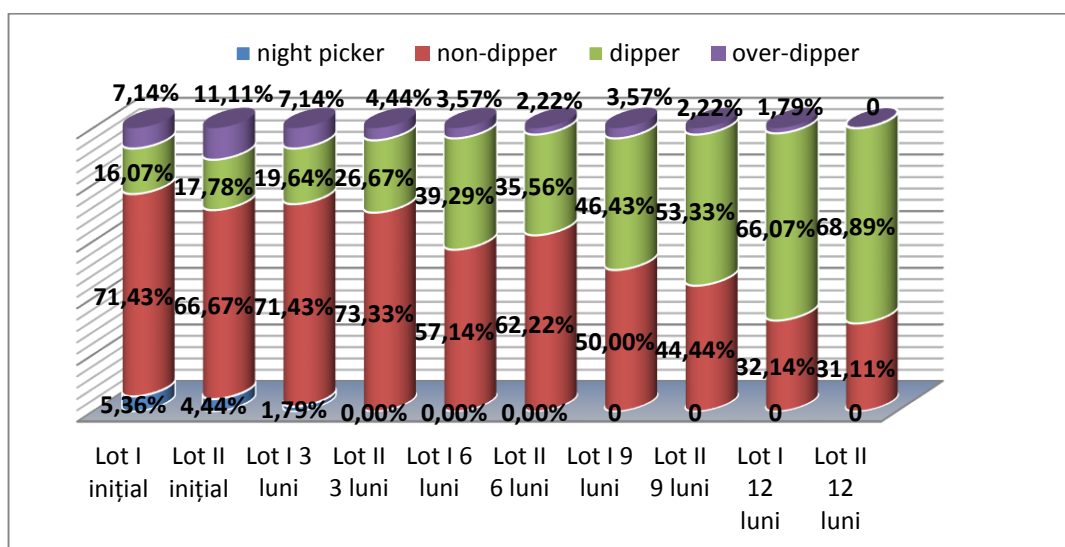


Fig. 4.3. Ponderea pacienților cu toate tipurile de profil diurn GMTAN TAD în funcție de medicație



## Capitolul 5. Analiza efectului cardioprotector al Eprosartanului versus Ramipril

### 5.1. Evoluția parametrilor funcției distolice și hipertrofiei ventriculare stîngi în funcție de medicație

Tratamentul aplicat a avut un efect benefic asupra indicilor funcției diastolice, fiind dependent de remediul utilizat. Raportul E/A a demonstrat o evoluție pozitivă începînd cu luna a 3-a de medicație cu maxim de efect spre finele studiului (+67,16% în lotul I și 75,36% în lotul II,  $p < 0,001$ ) (Tab. 5.1).

Tabelul 5.1. Evoluția raportului E/A în funcție de medicație

Raportul E/A					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot I	0,67±0,16	0,72±0,13* +7,46%	0,76±0,09* +13,43%	0,87±0,16* +29,85%	1,12±0,22* +67,16%
Lot II	0,69±0,29	0,76±0,23* +10,14%	0,84±0,15* +21,64%	1,00±0,19* +44,93%	1,21±0,27* +75,36%
	Valoare $p$ între loturi				
	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,001$

**Legendă:** \* -  $p < 0,001$  de la inițial

Menționăm o reducere semnificativă a  $TD_E$  la analiza de cohortă pentru fiecare etapă comparativ cu etapa precedentă ( $p < 0,001$ ) în ambele loturi de pacienți, iar la compararea între loturi a fost consemnată superioritatea ARA II Eprosartan în reducerea acestui parametru începînd cu luna a 6-a de medicație ( $p < 0,05$ ), tendința respectivă persistînd pînă spre finele studiului (Tab.5.2).

Tabelul 5.2. Evoluția indicelui TD în funcție de medicație

TD, ms					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot I	253,03±27,59	234,73±26,94** -7,23%	220,35±25,36** -12,92%	204,02±22,45* * -19,37%	192,59±18,61* * -23,89%
Lot II	257,78±33,09	238,0±28,73* -7,67%	212,22±23,73** -17,67%	197,67±16,15* * -23,31%	183,33±14,78* * -28,88%
	Valoare $p$ între loturi				
	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

**Legendă:** \*  $p < 0,05$  comparativ cu inițial ; \*\*  $p < 0,001$  comparativ cu inițial

La analiza de cohortă a evoluției timpului de relaxare isovolumetrică (TRIV) s-a notat reducerea acestuia chiar după 3 luni de medicație în ambele loturi de pacienți ( $p < 0,001$ ), menținîndu-se pînă la sfîrșitul studiului. Totuși, superioritatea ARA II Eprosartan față de IEC

Ramipril a fost consemnată statistic după 6 luni de tratament (-21,26% vs -14,64%,  $p < 0,05$ ), cu atingerea unei diferențe maxime în favoarea medicației cu Eprosartan către luna a 12-a (-30,46% vs -22,97%,  $p < 0,001$ ) (Tab. 5.3).

Tabelul 5.3. Evoluția indicelui TRIV în funcție de indicație

TRIV, ms					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot I	130,54±13,74	120,09±26,94* -8,01%	111,43±9,84* -14,64%	105,54±8,77* -19,15%	100,56±8,4* -22,97%
Lot II	135,33±18,01	118,89±9,29* -12,15%	106,56±7,67* -21,26%	99,22±7,15* -26,68%	94,11±6,15* -30,46%
	Valoare $p$ între loturi				
	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

**Legendă:** \*  $p < 0,001$  comparativ cu inițial

Superioritatea medicației cu Eprosartan față de cea cu Ramipril s-a adeverit printr-un număr mai mare de pacienți care pe parcursul studiului au prezentat pattern normal de umplere ventriculară: 43 subiecți (64,29%) în lotul I vs 36 (95,56%) în lotul II către finele perioadei de cercetare (Fig. 5.1).

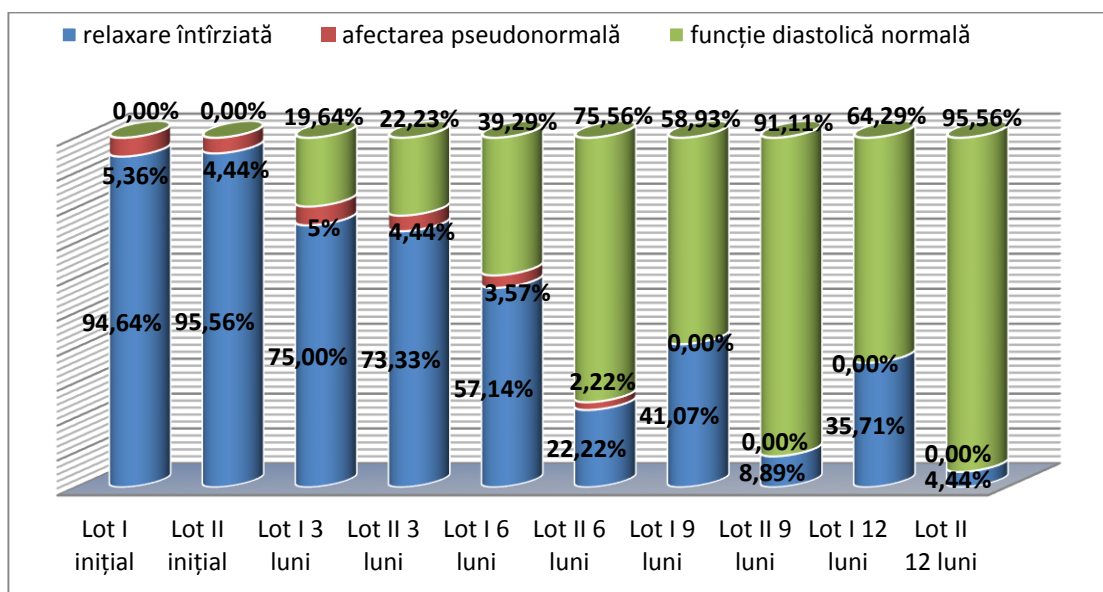


Fig. 5.1. Repartiția pacienților după tipul difuncției diastolice VS în funcție de medicație

Concomitent cu ameliorarea lusitropiei VS, tratamentul cu Ramipril și Eprosartan a determinat regresia remodelării patologice, induse de HTA. Ameliorarea IMM VS s-a realizat chiar de la prima etapă de control, obținând și veridicitate statistică ( $p < 0,05$ ) dar cu maxim de

efect spre finele studiului și cu o superioritate a Eprosartanului:  $117,09 \pm 25,75 \text{ g/m}^2$  (-35,1% de la inițial) în lotul I față de  $97,38 \pm 22,43 \text{ g/m}^2$  (-45,52%) în lotul II,  $p < 0,001$  ( Tab. 5.4).

Tabelul 5.4. Evoluția indicelui IMM VS în funcție de medicație

IMM VS, g/m <sup>2</sup>					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot I	180,42±45,54	170,66±39,95* -5,41%	152,64±29,85** -15,38%	136,27±25,59** -24,47%	117,09±25,75** -35,1%
Lot II	178,76±40,93	151,43±35,99** -15,29%	139,91±28,18** -21,73%	118,43±22,92** -33,75%	97,38±22,43** -45,52%
Valoare <i>p</i> între loturi					
	<i>p</i> >0,05	<i>p</i> <0,05	<i>p</i> <0,001	<i>p</i> <0,001	<i>p</i> <0,001

**Legendă:** \* - *p*>0,05 de la inițial; \*\* - *p*<0,001 de la inițial

Remodelarea miocardului VS a fost influențată benefic de ambele scheme de tratament, dar administrarea Eprosartanului a determinat prezența unui număr mai mare de subiecți care manifestau geometrie normală a camerei ventriculare: 33,93% în lotul I vs 60% în lotul II către finele studiului (Tab.5.5).

Tabelul 5.5. Repartiția pacienților după tipul de remodelare a miocardului VS

Tip Remodelare	Inițial		3 luni		6 luni		9 luni		12 luni	
	Lot I	Lot II	Lot I	Lot II	Lot I	Lot II	Lot I	Lot II	Lot I	Lot II
<b>Remodelare concentrică</b>	1 1,79%	1 2,22%	0 0%	0 0%	1 1,79%	1 2,22%	3 5,36%	4 8,89%	4 7,14%	5 11,11%
<b>HVS concentrică</b>	52 92,85%	42 93,33%	50 89,28%	39 86,66%	44 78,57%	34 75,56%	37 66,07%	21 46,67%	32 57,14%	13 28,89%
<b>HVS excentrică</b>	3 5,36%	2 4,45%	3 5,36%	2 4,45%	5 8,93%	4 8,89%	4 7,14%	0	1 1,79%	0
<b>VS cu aspect normal</b>	0	0	3 5,36%	4 8,89%	6 10,71%	6 13,33%	12 21,43%	20 44,44%	19 33,93%	27 60%

Ameliorarea indicilor lusitropici și de remodelare a VS au contribuit la îmbunătățirea capacității fizice apreciate la testul de efort fizic dozat, care s-a realizat chiar începând cu luna a 3-a de tratament în ambele loturi de pacienți, dar cu superioritate confirmată statistic la administrarea Eprosartanului ( $p < 0,001$ ). Cronologic, efectul a fost direct proporțional duratei medicației (Tab.5.6, 5.7, Fig. 5.2).

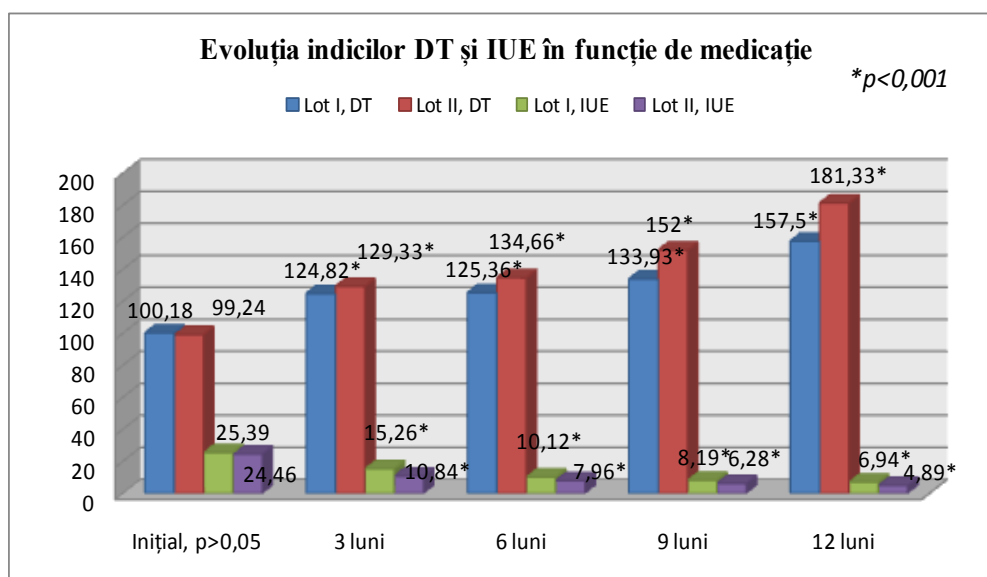
Tabelul 5.6. Evoluția indicelui PUT în funcție de medicație

PUT, kgm/min					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot I	508,33±35,66	599,33±34,56* +17,9%	689,00±43,64** +35,54%	799,71±48,59** +57,32%	845,02±53,05** +66,23%
Lot II	610,00±43,83	789,67±51,75** +29,45%	871,21±53,54** +42,82%	993,34±55,29** +62,84%	1051,38±57,33** +72,29%
Valoare <i>p</i> între loturi					
	<i>p</i> >0,05	<i>p</i> <0,05	<i>p</i> <0,001	<i>p</i> <0,001	<i>p</i> <0,001

**Legendă:** \*- *p*<0,05 de la inițial; \*\* - *p*<0,001 de la inițial

Tabelul 5.7. Evoluția indicelui VTL în funcție de medicație

VTL, kgm					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot I	1500,00±696,99	2000,00±732,76* +25,00%	2683,33±541,99* +78,89%	3066,67±526,03* +104,44%	3433,33±407,32* +128,89%
Lot II	1576,24±703,18	2633,33±809,39* +67,06%	3100,00±342,95* +96,67%	3554,00±378,39* +125,47%	3883,33±312,61* +146,37%
Valoare <i>p</i> între loturi					
	<i>p</i> >0,05	<i>p</i> <0,001	<i>p</i> <0,001	<i>p</i> <0,001	<i>p</i> <0,01

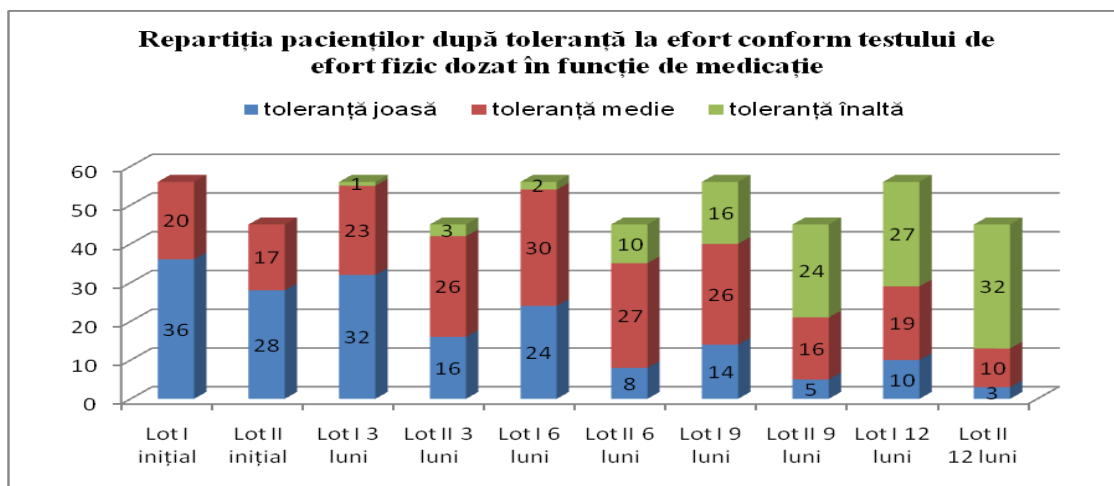


**Legendă:** \*- *p*<0,001 de la inițial

Fig.5.2. Evoluția indicilor DT și IUE în funcție de medicație

Aprecierea toleranței la efort fizic la etapa inițială a relevat toleranță "joasă" la 36 (64,29%) pacienți în lotul I și 28 (62,22%) pacienți în lotul II, "medie" la 20 (35,71%) pacienți în lot I și la

17 (37,78%) în lotul II. Tratamentul de durată s-a soldat cu creșterea toleranței la efort în ambele loturi, dar cu o superioritate la administrarea IEC Eprosartan. Astfel, spre finele studiului toleranță "joasă" a fost documentată la 10 (17,86%) pacienți în lotul I vs 3 (6,67%) în lotul II, "medie"- la 19 (33,93%) vs 10 (22,22%) , "înaltă" – la 27 (48,21%) vs 32 (71,11%), respectiv ( Fig. 5.3).



.Fig.5.3. Repartiția pacienților după toleranța la efort conform testului de efort fizic dozat în funcție de medicație

Distanța parcursă timp de 6 minute la testul "mers 6 minute" a demonstrat o creștere progresivă chiar după 3 luni de medicație în ambele loturi cu veridicitate statistic autentică atât la analiza comparativă de cohortă cât și între loturi ( $p < 0,001$ ), dar spre finele perioadei de monitorizare acest indice a sporit practic dublu față de inițial în lotul II comparativ cu lotul I, constituind +83,21%, vs +49,44% ,  $p < 0,001$ .

Analiza comparativă a indicilor biochimici precum ureea, creatinina, profilul lipidic, glicemia, ionograma efectuați la etapa inițială și la finele studiului nu a prezentat discrepante statistice, valorile oscilând minor pe parcursul perioadei de cercetare și neatingând veridicitate statistică. Totuși, a fost notată o tendință spre reducerea nivelelor de trigliceride și LDL-C, fapt determinat de intervențiile non-farmacologice asupra stilului de viață și regimului dietetic, în contextul în care atât IEC, cât și ARA II sunt medicamente metabolice neutre.

Evoluția proteinuriei diurne și filtrației glomerulare ca markeri ai afectării rinichiului în HTA a înregistrat o ameliorare progresivă cu atingerea semnificației statistice deja după 3 luni de tratament, fapt relevat la compararea de cohortă. Totuși, filtrația glomerulară a sporit echipotent în ambele loturi, indiferent de medicația aplicată, astfel neatingând veridicitate statistică la analiza comparativă între grupuri ( $p > 0,05$ ). Inițial 84,16% pacienți prezentau un grad variabil de

proteinurie diurnă, cu valori medii de  $0,085 \pm 0,05$  g/L/24 ore în lotul I și  $0,081 \pm 0,05$  g/L/24 ore în lotul II,  $p > 0,05$ . Reducerea gradului de proteinurie s-a realizat progresiv în ambele loturi de studiu, dar către luna a 6-a de medicație cu Eprosartan această reducere a devenit statistic autentică ( $0,031 \pm 0,06$  g/L/24 ore în lotul I vs  $0,019 \pm 0,05$  g/L/24 ore în lotul II,  $p < 0,05$ ) cu persistența acestui beneficiu și către luna a 12-a de tratament ( $0,014 \pm 0,06$  g/L/24 ore vs  $0,003 \pm 0,03$  g/L/24 ore, respectiv,  $p < 0,001$ ). Totodată, s-a redus considerabil și numărul de pacienți la care persista proteinuria diurnă peste limitele considerate normale (7,14% în lotul I vs 2,22% în lotul II,  $p < 0,05$ ).

În rezultatul analizei corelative s-a constatat un grad mediu-înalt de corelare între variabilitatea tensiunilor arteriale sistolice medii de zi și noapte și raportul E/A și TRIV ( $r = \pm 0,54$ ,  $r = \pm 0,56$ ;  $p < 0,05$ ); variabilitatea tensiunii diastolice de noapte și aceeași indici ai funcției diastolice ( $r = \pm 0,52$ ,  $r = \pm 0,53$ ), GMTAN TAS și indicii funcției diastolice ( $r = \pm 0,51$ ,  $r = \pm 0,54$ ), un grad înalt de corelare între tensiunile sistolice medii de zi, noapte și 24 ore și indicii hipertrofiei VS ( $r = 0,74$ ); un grad înalt de corelare între indicii disfuncției diastolice apreciate prin ecocardiografie transtoracică ( $r = \pm 0,73$ ) și indicii remodelării patologice a miocardului ventriculului stâng ( $r = 0,74$ ) și un grad mediu de corelare între parametrii raportul E/A și indicii capacității de efort ( $r = 0,59$ ).

În final, disfuncția diastolică și hipertrofia ventriculară stângă reprezintă manifestările cardinale ale afectării cordului în HTA. Disfuncția diastolică a VS poate precede apariția HVS, dar prezența lor sprește considerabil riscul cardiovascular și total al pacientului hipertensiv. Controlul adecvat al valorilor tensionale este metoda cea mai eficientă de corijare a lusitropiei alterate și inducerii revers-remodelării miocardului VS, aceasta ameliorând atât calitatea vieții hipertensivului, cât și ameliorând pronosticul de durată.

## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

### CONCLUZII GENERALE

1. În studiul nostru, profilurile diurne patologice "*non-dipper*", "*night-picker*" și "*over-dipper*" pentru tensiunea arterială sistolică au fost consemnate la 83,2% pacienți și pentru tensiunea arterială diastolică – la 80,2% pacienți și s-au asociat cu o pondere sporită a HVS concentrice la 93,1% și a relaxării întârziate la 95,04% din hipertensivii înrolați în studiu.
2. Atât Ramiprilul, cât și Eprosartanul, au demonstrat o acțiune benefică asupra indicilor variabilității tensiunilor arteriale. În eșantionul nostru de cercetare, după 12 luni de medicație ponderea pacienților cu profil diurn "*night-picker*" și "*non-dipper*" a fost mai redusă la

administrarea Eprosartanului comparativ cu Ramiprilul (pentru tensiunea arterială sistolică- 11% versus 16% și pentru tensiunea arterială diastolică - 31% versus 34%).

3. Conform datelor parvenite din studiul nostru, efectul antihipertensiv se documentează deja după primele 3 luni de medicație atât la administrarea Ramiprilului, cât și Eprosartanului. Totodată, antagonistul receptorilor de angiotensină II Eprosartan a redus mai potent comparativ cu inhibitorul enzimei de conversie Ramipril tensiunile arteriale sistolice medii și maxime ( $p < 0,05$ ).
4. Pe parcursul perioadei de cercetare, funcția lusitropică a ventriculului stîng a înregistrat o dinamică pozitivă continuă, direct proporțională cu durata administrării indiferent de remediul administrat. Eprosartanul s-a dovedit a fi mai eficient comparativ cu Ramiprilul în ameliorarea funcției diastolice, fenomen instaurat mai timpuriu și mai convingător ( $p < 0,05$ ).
5. În studiul nostru, atât Ramiprilul cât și Eprosartanul au determinat o cardioprotecție eficientă (reducerea gradului de hipertrofie ventriculară stîngă), dar tratamentul cu Eprosartan a prezentat dovezi importante în favoarea sa, fiind documentată inducerea mai precoce și completă a revers-remodelării VS ( $p < 0,05$ ).
6. Capacitatea fizică a evoluat pozitiv sub influența ambelor regimuri farmacoterapice. Totuși, administrarea Eprosartanului a fost asociată cu performanțe superioare ale capacității fizice și toleranței la efort. Totodată, pacienții supuși medicației cu Eprosartan au fost capabili spre finele studiului să dubleze distanța parcursă la testul "mers 6 minute".
7. Tensiunile sistolice medii au corelat înalt cu parametrii funcției diastolice ventriculului stîng ( $r = \pm 0,76$ ;  $p < 0,01$ ) și indicii hipertrofiei ventriculare ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,01$ ). Raportul E/A fost cel, care a corelat mediu-înalt cu indicii testului de efort fizic dozat ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,05$ ).
8. Problema științifică soluționată în teză constă în stabilirea particularităților clinico-hemodinamice (variabilitatea tensiunii arteriale) și paraclinice (afectarea cordului în hipertensiunea arterială esențială, evaluarea funcției diastolice) ale pacienților hipertensivi fără comorbidități, dar și conturarea unor scheme farmacoterapice bine definite și cu eficiență antihipertensivă și cardioprotectoare confirmată. Astfel, prezentul studiu a demonstrat superioritatea Eprosartanului comparativ cu Ramiprilul în reducerea tensiunilor arteriale sistolice și variabilității tensionale circadiene, inducerea regresiei semnelor de hipertrofie ventriculară stîngă și ameliorarea funcției diastolice compromise.

#### RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Efectuarea monitorizării ambulatorii automate a tensiunii arteriale este recomandată tuturor pacienților cu hipertensiune arterială esențială, în special în prezența semnelor de afectare

- subclinică de organe-țintă (cord, rinichi, retină). Prezența profilului diurn patologic ("non-dipper", "night-picker", "over-dipper") necesită un tratament adecvat, care ar restaura variabilitatea fiziologică circadiană a valorilor tensionale în scopul ameliorării pronosticului.
2. Disfuncția diastolică a ventriculului stâng frecvent acompaniază hipertrofia ventriculară stângă de geneză hipertensivă și predispune spre dezvoltarea insuficienței cardiace cu fracția de ejeecție păstrată cu o rată a mortalității similară cu cea din insuficiența cardiacă cu fracția de ejeecție redusă. Din aceste considerente ecocardiografia rămîne a fi metoda cea mai utilă în aprecierea statutului lusitropic la pacientul hipertensiv, iar evidențierea ecocardiografică a semnelor de disfuncție diastolică determină necesitatea unui tratament mai agresiv în vederea prevenirii progresiei spre insuficiența cardiacă.
  3. În lipsa contraindicațiilor, medicația activă asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron este recomandată în hipertensiunea arterială asociată cu activarea în exces a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (hipertrofie ventriculară stângă, afectare renală, insuficiență cardiacă) și asigură ameliorarea pronosticului pacientului hipertensiv dincolo de reducerea *per-se* a valorilor tensionale.
  4. Antagonistul receptorilor de angiotensină II Eprosartan este un remediu farmacologic eficient în controlul tensiunii arteriale, inducerea regresiei hipertrofiei ventriculare stângi, ameliorarea funcției diastolice compromise a ventriculului stâng și se va administra preferențial la pacienții cu afectarea cordului de geneză hipertensivă.
  5. Recomandările practice formulate în baza datelor obținute de prezentul studiu sunt adresate medicilor de familie, medicilor interniști și cardiologi.

#### BIBLIOGRAFIE

1. Kumar J. Epidemiology of hypertension. In: Clinical Queries: Nephrology, 2013, vol. 2, nr. 2, p. 56–61.
2. Popovici M. ș.a. Prevalența HTA și a factorilor de risc care o determină în populația rurală a R.M. În: Curierul Medical, 2005, vol. 4, p. 5-10.
3. World Health Organisation – *Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profile, Republic of Moldova, 2014*; [http://www.who.int/nmh/countries/mda\\_en.pdf](http://www.who.int/nmh/countries/mda_en.pdf) (vizitat 15.07.2015).
4. Cuspidi C., et all. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. In: J Hum Hypertens., 2012, vol. 26, p.34-349.
5. Radu R., Arsenescu-Georgescu C. Disfuncția diastolică la pacienții cu hipertensiunea arterială. În: Progrese în cardiologie. București: Media Med Publicis, 2010, p. 201-211.
6. Laribi S., et all. Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe. In: Eur J Heart Fail., 2012, vol.14, p.234-239.



7. Braunwald E. Heart Failure. In: JACC: Heart Failure, 2013, vol 1, nr.1, p.1-20.
8. Askoxylakis V., et al. Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: a systematic review. In: BMC Cancer, 2010, vol.10, p.105.
9. Cleland J., Pellicori P., Dierckx R. Clinical Trial in Patients with Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. In: Heart Failure Clin, 2014, vol.10, p. 511-523.
10. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Editors National High Blood Pressure Education Program. In: Source Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US), 2004. <http://www.medscape.com/viewarticle/5467349> (vizitat 13.06.2014).
11. Alan S., et al. An Effective Approach to High Blood Pressure Control A Science Advisory From the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. In: J Am Coll Cardiol., 2014, vol.63, nr.12, p.1230-1238.
12. Gübner R., Ungerleider H. Electrocardiographic criteria of left ventricular hypertrophy. In: Arch Intern Med., 1943, p.831-836.
13. Buchner S., et al. Electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy in aortic valve disease: evaluation of ECG criteria by cardiovascular magnetic resonance. In: J Cardiovasc Magn Res., 2009, p.11-18.
14. Okin P. et al. Regression of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy by Losartan Versus Atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) Study. Clinical Investigation and Reports. In: Circulation, 2003, vol.108, p.684-690.
15. Casale P., et al. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. In: Circulation, 1987, vol.75, nr.3, p.565-572.
16. Devereux R., et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. In: Am J Cardiol., 1986, vol.57, p.450-458.
17. Du Bois D, Du Bois E. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. In: Nutrition, 1989, vol.5, nr.5, p.303-311.
18. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. In: Am J Respir Crit Care Med, 2002, vol 166, p. 111–117.
19. Rizzoni D., Muiesan M. Retinal vascular caliber and the development of hypertension: a meta-analysis of individual participant data. In: J Hypertens, 2014, vol.32, p.225-227.

### **Lista lucrărilor științifice publicate la tema tezei**

#### **. Articole în diferite reviste științifice din străinătate recunoscute**

1. Carauș A., Calenici O., Batyraliev T., Avshar O., Popescu L., **Sapojnic N.** Effect of combination with beta blocker and alpha blocker or thiazide diuretic in hypertensive

patients with high concomitant risk. In: The Turkish Journal of Cardiology, 2007, nr.3, vol.10, p.121-124.

**Articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil (cu indicarea categoriei):**

2. **Sapojnic N.** Hipertensiunea și perimenopauza: prejudiciile trecutului, contradicțiile prezentului și provocările viitorului. În: Curierul Medical, 2007, nr.4, vol.298, p.20-26 (Categorია B).
3. **Sapojnic N.** Remodelarea ventriculului stîng de geneză hipertensivă. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2008, nr.4, vol.18, p. 206-208 (Categorია B).
4. Misheva E., **Sapojnic N.**, Caraus A., Calenici O. Systemic lupus erythematosus, antyphospholipidic syndrome and heart failure. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2008, nr.4, vol.18, p.147-150 (Categorია B).
5. **Sapojnic N.** Funcția diastolică a ventriculului stîng și rolul său în performanța cardiacă. În: Arta Medica, 2009, nr.4, vol.37, p.35-38 (Categorია C).
6. Marina A., Carauș A., Rudi V., Negru-Cemortan R., Marina I., **Sapojnic N.**, Calenici O. Hipertensiunea sistolică izolată la vîrstnici. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2013, nr.1, vol.37, p.104-108 (Categorია B).
7. **Sapojnic N.**, Moiseeva A., Bitca A., Carauș A. Desimpatizarea arterelor renale în tratamentul pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă. În: Curierul Medical, 2014 nr.4, vol.57, p. 67-69 (Categorია B).
8. **Sapojnic N.**, Carauș A., Popescu L. Endoteliul- o integrală cu mai multe funcții. În: Arta Medica 2014, nr.2, vol.53, p.126-127 (Categorია C).

**Materiale/ teze la conferințe internaționale (peste hotare)**

9. **Сапожник Н.К.**, Попеску Л.Ф., Карауш А.П. Влияние Эпросартана на уровень микроальбуминурии и индекс эластичности сосудов у больных с эссенциальной гипертонией. Материалы Российского Национального Конгресса Кардиологов "Повышение качества и доступности кардиологической помощи", 2008. В: Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2008, nr.7, том 6, Приложение 1, стр. 125.
10. **Сапожник Н.К.**, Сасу Д.Б., Дурня А.С., Карауш А.П. Сравнительное исследование влияние Эпросартана и Рамиприла на показатели диастолической функции левого желудочка при эссенциальной артериальной гипертонии. Материалы Российского Национального Конгресса Кардиологов "Повышение качества и доступности

кардиологической помощи", 2008. В: Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2008, нр.7, том 6, Приложение 1, стр. 327.

- 11. Сапожник Н.К.,** Попеску Л.Ф., Дурня А.С., Карауш А.П. Влияние Тимолола и Амлодипина на экскрецию катехоламинов у больных с диастолической дисфункцией гипертонического генеза. Материалы Российского Национального Конгресса Кардиологов "Повышение качества и доступности кардиологической помощи", 2008. В: Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2008, нр.7, том 6, Приложение 1, стр.297.
- 12. Popescu L., Sapojnic N.,** Carauş A., Calenici O. Influence of long term therapy with Valsartan, Eprosartan or Losartan on diastolic dysfunction and NT-proBNP level in hypertensives. Abstracts of The International Academy of Cardiology from the 19<sup>th</sup> World Congress on Heart Disease, Boston, MA, SUA, 25-28 July, 2014. The J Heart Disease, vol.11, Nr.1, p.38. **IF(6,171).**
- 13. Sapojnic N.,** Popescu L., Carauş A. Improvement in diastolic function and functional class of heart failure with preserved ejection fraction in hypertensive patients: ramipril versus eprosartan. 2<sup>nd</sup> World Congress on Acute Heart Failure, Sevilla, Spania 23-26 mai, 2015. EJHF, 2015, nr. **17**, Suppl. 1, p. 49. **IF (6,57).**
- 14. Sapojnic N.,** Popescu L., Carauş A. Влияние длительной терапии Рамиприлом и Эпросартаном на функциональное состояние больных с гипертоническим фенотипом хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. 3-й международный образовательный форум "Российские Дни Сердца", 15-17 апреля, 2015, Москва. Российский кардиологический журнал, 2015, нр.4, Приложение 1, стр.86.
- 15. Sapojnic N.,** Popescu L., Carauş A. Influence of long-term therapy with losartan, valsartan and eprosartan on left ventricular hypertrophy and NT-proBNP level in hypertensives. European Society of Cardiology Working Group on Development, Anatomy & Pathology, Amsterdam Cardiovascular Development Meeting 2015 Amsterdam, Olanda, 5-6 noiembrie 2015, p.41.
- 16. Sapojnic N.,** Caraus A., Ciobanu N. Influence of long term therapy with eprosartan versus ramipril on BP variability and LV remodeling in essential hypertension ". The 4th International Conference on PreHypertension, Hypertension & Cardio Metabolic Syndrome of European Society of Hypertension, 3-6 martie 2016, Veneția, Italia, p.21 .

**Teze la conferințe internaționale în republică:**

17. **Sapojnic N., Ciobanu N., Carauș A.** The influence of Ramipril and Eprosartan on artery elasticity indices in hypertensive diastolic dysfunction of left ventricle during 12-month following. In: Archives of the Balkan Medical Union. The Official Journal of the Balkan Medical Union, 2013, vol 48, Suppl 3, p. 95-96.

## ADNOTARE

**Nadejda Sapojnic. Efectele antihipertensive și cardioprotectoare ale eprosartanului și ramiprilului.** Teza de doctor în științe medicale. Chișinău, 2016.

Lucrarea este relatată pe 131 pagini tehnoredactate, fiind alcătuită din introducere, 5 capitole, concluzii generale, recomandări practice, 221 surse bibliografice. Rezultatele obținute sunt publicate în 17 lucrări științifice și prezentări orale naționale și internaționale.

**Cuvinte cheie:** hipertensiune arterială, disfuncție diastolică, hipertrofie ventriculară stângă.

**Domeniul de studiu:** cardiologie

**Scopul studiului:** Evaluarea efectului antihipertensiv și cardioprotector la tratamentul de durată cu Eprosartan versus Ramipril la pacienți cu HTA esențială.

**Obiectivele studiului:** Studiul profilului diurn al TA, remodelării ventriculului stâng și funcției diastolice la pacienți cu HTA esențială. Efectul medicației antihipertensive (Eprosartan versus Ramipril) asupra variabilității și profilului diurn al TA. Acțiunea medicației antihipertensive (Eprosartan versus Ramipril) asupra remodelării și funcției diastolice a ventriculului stâng. Evaluarea dinamicii capacității fizice în funcție de medicație. Determinarea corelației dintre tipul profilului diurn, indicii variabilității TA, remodelare și funcția diastolică a ventriculului stâng.

**Noutatea și originalitatea științifică:** a fost documentat impactul pozitiv al tratamentului cu un ARA II Eprosartan asupra: variabilelor tensiunii arteriale (prin utilizarea celei mai moderne tehnici precum este MAATA), indicilor de remodelare cardiacă și funcției diastolice a ventriculului stâng.

**Problema științifică soluționată** constă în stabilirea efectelor antihipertensiv și cardioprotector ale Eprosartanului comparativ cu Ramipril pentru a defini schema terapeutică mai eficientă în controlul TA, inducerea regresiei hipertrofiei și disfuncției diastolice a ventriculului stâng.

**Semnificația teoretică:** dovezile obținute de prezentul studiu au desemnat eficiența IEC Ramipril și ARA II Eprosartan în controlul valorilor tensionale, asociate cu regresia remodelării patologice și normalizarea lusitropiei VS. Totodată, tratamentul cu ARA II Eprosartan a fost superior IEC Ramipril în controlul TA sistolice, restaurarea unui profil circadian fiziologic al TA, reducerea HVS și disfuncției diastolice.

**Valoarea aplicativă a lucrării:** Rezultatele studiului vor putea fi aplicate la perfecționarea tacticii de tratament a HTA asociate cu remodelarea patologică a ventriculului stâng și alterarea statutului lusitropic.

**Implementarea rezultatelor științifice:** Valoarea științifică a rezultatelor studiului au fost aprobate și implementate în Institutul de Cardiologie, Spitalul clinic municipal "Sfânta Treime", (Filiala Disciplinei Cardiologie), Departamentul Medicină Internă a USMF "N. Testemițanu" (Disciplina Cardiologie).

## РЕЗЮМЕ

**Надежда Сапожник. Антигипертензивный и кардиопротекторный эффект Эпросартана и Рамиприла при эссенциальной артериальной гипертензии.** Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук, Кишинев, 2016.

Работа выполнена на 131 страницах печатного текста, состоит из введения, 5 глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографии из 221 источников. Результаты исследования были опубликованы в 17 научных работах.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, диастолическая дисфункция, гипертрофия миокарда левого желудочка.

**Область исследования:** кардиология.

**Цель исследования:** Сравнительная оценка антигипертензивного и кардиопротекторного эффекта АРА II Эпросартана и ИАПФ Рамиприла при эссенциальной гипертензии.

**Задачи исследования:** Изучение профиля артериального давления, показателей диастолической функции и ремоделирования левого желудочка (ЛЖ). Оценка антигипертензивного эффекта Рамиприла и Эпросартана и их влияния на процесс ремоделирования ЛЖ и показателей диастолической функции. Определение толерантности к физической нагрузке в зависимости от лечения. Определение корреляционной связи между вариабельностью артериального давления, диастолической функцией и ремоделировании ЛЖ.

**Новизна и оригинальность исследования:** Данное исследование документировало положительное и стойкое воздействие АРА II Эпросартан на вариабельность артериального давления, ремоделирование ЛЖ и диастолическую функцию ЛЖ.

**Разрешенная научная проблема:** определено антигипертензивное и кардиопротекторное влияние Эпросартана в сравнении с Рамиприлом с целью усовершенствования фармакотерапии для контроля АД, регрессии гипертрофии левого желудочка и улучшения диастолической функции ЛЖ.

**Теоретическое и прикладное значение:** Полученные данные документируют эффективность ИАПФ Рамиприла и АРА II Эпросартана в контроле артериального давления, регрессии гипертрофии ЛЖ и улучшении диастолической функции. В то же время, Эпросартан более эффективно чем Рамиприл воздействовал на систолическое артериальное давление, процесс ремоделирования ЛЖ и показателей диастолической функции ЛЖ.

**Результаты внедрения:** Результаты исследования были внедрены в текущую деятельность Института Кардиологии, Клинической муниципальной больницы "Sfinta Treime" (Филиал Дисциплины Кардиологии) и Государственного Университета Медицины и Фармации им. Николае Тестемицану (Дисциплина Кардиологии) .

## SUMMARY

**Nadejda Sapojnic. Antihypertensive and cardioprotective effects of Eprosartan and Ramipril in essential hypertension.** PhD thesis. Chisinau, 2016.

The thesis consist of 131 pages, beginning with introduction, 5 chapters, general conclusion, practical recommendations and bibliography from 221 sources. The results of this original research are published in 17 scientific papers.

**Key words:** essential hypertension, diastolic dysfunction, left ventricular hypertrophy.

**Field of research:** cardiology.

**Purpose of research:** To evaluate the antihypertensive and cardioprotective effect of ARB II Eprosartan and ACE inhibitor Ramipril in essential arterial hypertension.

**Objective of research:** To study the diurnal blood pressure pattern in hypertensives. To establish the influence of long-lasting therapy (Eprosartan versus Ramipril) on blood pressure, diastolic function and left ventricular remodeling. To determine the correlation between diurnal blood pressure profiles, diastolic dysfunction and left ventricular remodeling.

**Innovation and originality of research:** The study certificates the beneficial influence of Eprosartan on blood pressure variability, cardiac remodeling and diastolic dysfunction.

**Scientific problem solved:** to establish the antihypertensive and cardioprotective efectiveness of Eprosartan versus Ramipril in order to complete the existing pharmacological strategy with efficient scheme of blood pressure control, inducing left ventricular remodeling and diastolic dysfunction.

**Academic value:** The results of study emphasize the efficacy of both Ramipril and Eprosartan on blood pressure control, left ventricular remodeling and diastolic dysfunction in hypertensive patients. However, datas from this research report a better reduction in systolic blood pressure, more potent regression of left ventricular remodeling and left ventricular lusitropy's normalization in patients randomized to treatment with ARB II Eprosartan.

**Practical value:** The results of this research will be applied to improve treatment strategy in patients with essential hypertension and subclinical target-organ damage - cardiac remodeling and diastolic dysfunction of left ventricle.

**Practical implementation:** The results of the research gained academic appreciation and have been implemented in the clinic of the Institute of Cardiology, Clinical hospital of municipality "Sfinta Treime"(Afiliation of Department of Cardiology), and State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu" (Department of Cardiology).

**NADEJDA SAPOJNIC**

**EFECTELE ANTIHIPERTENSIVE ȘI CARDIOPROTECTOARE  
ALE EPROSARTANULUI ȘI RAMIPRILULUI**

**321.03. –CARDIOLOGIE**

**Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale**

Aprobat spre tipar: 19.04.2016

Hîrtie ofset. Tipar Riso.

Coli tipar: 2,0

Formatul hîrtiei 60x84 1/16

Tiraj 50 ex.

Comanda nr. 41

---

2004, UTM, Chișinău, bd.Ștefan cel Mare și Sfânt, 168

Editura "Tehnica-UTM"

2068, Chișinău, st. Studenților, 9/9