

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

Teza de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Carauș Alexandru,
doctor habilitat în științe medicale,
profesor cercetător

Consultant științific:

Ciobanu Nicolae,
Doctor habilitat în științe medicale,
conferențiar cercetător

Autor :

Sapojnic Nadejda

CHIȘINĂU, 2016

© Sapojnic Nadejda, 2016

CUPRINS	Pag.
ADNOTARE (română, rusă, engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	9
1. HIPERTENSIUNEA ÎN CONTINUUMUL CARDIOVASCULAR	
1.1. Hipertensiunea arterială – conceptul socio-economic și medical	17
1.2. Monitorizarea ambulatorie automată a TA (MAATA): argumente și dovezi	18
1.3. Remodelarea miocardului de geneză hipertensivă	23
1.4. Disfuncția diastolică/ Insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată: pronostic, semnificație clinică și evaluare diagnostică	32
1.5. Strategii terapeutice în HTA	39
1.6. Concluzii la capitolul 1.	42
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	
2.1. Caracteristica loturilor de studiu la etapa inițială	44
2.2. Metode de investigare	46
2.3. Metode de prelucrare statistică	50
2.4. Concluzii la capitolul 2	51
3. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-HEMODINAMICE ALE PACIENȚILOR CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ESENȚIALĂ ȘI DISFUNCȚIE DIASTOLICĂ	52
3.1. Concluzii la capitolul 3	56
4. EFECTUL ANTIHIPERTENSIV AL MEDICAȚIEI CU EPROSARTAN VERSUS RAMIPRIL	57
4.1. Concluzii la capitolul 4	72
5. ANALIZA EFECTULUI CARDIOPROTECTOR AL EPROSARTANULUI VERSUS RAMIPRIL	73
5.1. Evoluția parametrilor funcției distolice și hipertrofiei ventriculare stîngi în funcție de medicație	73
5.2. Evoluția indicatorilor testului de efort fizic dozat în funcție de medicație	82
5.3. Influența medicației asupra rezultatelor testului cardiopulmonar "mers 6 minute"	87
5.4. Evoluția indicilor electrocardiografici de hipertrofie ventriculară stîngă (Sokolow-Lyon și Cornell) la tratament de durată	88
5.5. Modificările vasculare retinene în funcție de medicație la supraveghere de durată	89

5.6. Evoluția indicilor biochimici sub influența medicației de durată	91
5.7. Analiza corelativă între variabilele tensiunii arteriale, indicii remodelării ventriculare, parametrii funcției diastolice VS și indicii capacității fizice	94
5.8. Concluzii la capitolul 5.	99
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	101
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	110
BIBLIOGRAFIE	112
ANEXE	
ANEXA 1. Acte de implimentare	127
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	130
CURRICULUM VITAE	131

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.

Problema științifică 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 inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei II (IEC) Ramipril și antagonistului receptorilor de angiotensină II tip1 (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).

Аннотация

Надежда Сапожник. Оценка антигипертензивного и кардиопротекторного эффекта Эпросартана и Рамиприла при эссенциальной артериальной гипертензии. Диссертация на степень доктора медицины, Кишинев, 2016.

Работа выполнена на 131 страницах печатного текста, состоит из введения, 5 разделов, 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 антагониста рецепторов ангиотензина II (АРА II) Эпросартана и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) Рамиприла при эссенциальной гипертензии.

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

Научная проблема: установить антигипертензивное и кардиопротекторное влияние Эпросартана против Рамиприл и определить эффективные фармакологические схемы дозировок в плане контроля АД, регрессии гипертрофии левого желудочка и диастолической дисфункции.

Теоретическое и прикладное значение: Полученные данные выделяют 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, на процесс ремоделиции 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 angiotensin II receptor blocker (ARB II) Eprosartan and angiotensin-converting enzyme (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: to establish the antihypertensive and cardioprotective effectiveness 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 these 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 Cardiolgy).

Abrevieri

ARA II -	antagonist al receptorilor de angiotensină II
AVC -	accident cerebrovascular
AS -	atriul stîng
AT II -	angiotensina II
AT1-	receptorii de angiotensină II tip 1
AT2 –	receptorii de angiotensină II tip 2
BCV –	boli cardiovasculare
CPI -	cardiopatie ischemică
DD-	disfuncția diastolică a ventriculului stîng
DZ –	diabet zaharat
FCC –	frecvența contracțiilor cardiace
FE-	fracția de ejecție
FR -	factori de risc
GMTAN –	gradul micșorării tensiunii arteriale nocturne
GRPP VS –	grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stîng
HTA -	hipertensiune arterială esențială
HVS-	hipertrofie ventriculară stîngă
IMA –	infarct miocardic acut
IC -	insuficiență cardiacă
IEC-	inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei II
IC FEp-	insuficiență cardiacă cu fracția de ejecție păstrată
IC FER-	insuficiență cardiacă cu fracția de ejecție redusă
IMC -	indicele masei corporale
MAATA–	monitorizare ambulatorie automată a tensiunii arteriale
MEC-	matrice extracelulară
MMP _s –	metaloproteinaze matriceale
PPVS –	peretele posterior al ventriculului stîng
SIV –	septul interventricular
SRAA –	sistemul renină-angiotensină-aldosteron
TIMP _s –	inhibitorii tisulari ai metaloproteinazelor matriceale
TA -	tensiune arterială
TAS –	tensiune arterială sistolică
TAD –	tensiune arterială diastolică
6MWT-	testul mers 6 minute
VS -	ventriculul stîng

INTRODUCERE

Actualitatea temei

Hipertensiunea arterială (HTA) este unul din factorii majori de risc cardiovasculari și concomitent afecțiunea cardiovasculară cea mai frecventă, fiind întâlnită la circa 25% din populația adultă și la 60% din persoane cu vîrsta 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].

Relația dintre HTA și riscul cardiovascular a fost demonstrată în ultimii 50 de ani și s-a dovedit că este independentă de alți factori de risc cardiovasculari și continuă pentru toate formele de modificări: cardiace - hipertrofia ventriculară stîngă (HVS), disfuncție diastolică (DD) și sistolică a miocardului VS; vasculare - accident vascular cerebral, boală coronariană aterosclerotică, boală vasculară periferică; renale – microalbuminurie, proteinurie, insuficiența renală [1]. Rămîne a fi extrem de actuală problema remodelării patologice a miocardului, inclusiv și DD, 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. O metaanaliză, care a inclus circa 30 de studii efectuate în perioada 2000-2010 asupra incidenței HVS, a raportat prezența acesteia la 36-41% din populația generală și la 75% dintre hipertensivi cu dovezi electrocardiografice de HVS [3]. Asocierea HVS este un factor de risc independent pentru mortalitate și morbiditate cardio/cerebro-vasculară, fiind un biomarker fiabil al leziunilor multiple de organe-țintă. Riscul dezvoltării infarctului miocardic, accidentului cerebrovascular și 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). HVS secundară HTA este un fenotip cardiac complex și reprezintă răspunsul maladadaptiv al cardiomiocitului și matricei extracelulare la stimulii mecanici și neuro-humoralii [4]. Mecanismele moleculare, responsabile pentru remodelarea miocardului VS, sunt mediate de stressul mecanic, activarea simpatică și neurohumorală (sistemul endocrin, paracrin, autocrin) și apoptoză. Elementul-cheie, care declanșează remodelarea camerei ventriculare, este stimularea baroreflexelor ca răspuns la suprasolicitarea cronică cu presiune și activarea simpatică consecutivă. Eliberarea catecolaminelor este urmată de stimularea β -adrenoreceptorilor, cuplați cu proteina G, activarea integrinelor, numeroaselor proteinkinaze intracelulare și micro ARN (miR). La nivel renal, hiperstimularea simpatică este triggerul major al eliberării de renină din aparatul juxtaglomerular, aceasta determinînd hiperactivarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA). Angiotensina II (AT II), peptidul efector de bază al SRAA, ar fi implicată în perpetuarea acestor mecanisme prin inducerea proliferării celulare și hiperplaziei (sporirea

producerii aldosteronului, endotelinei-1, factorului de creștere trombocitar – PDGF, factorului de creștere insulenic – IGF-, factorului de necroză tumorală-TNF- α , factorului de transcripție nuclear -NF- $\kappa\beta$, interleukina IL-6, moleculelor de adeziune celulară ICAM-1, VCAM ș.a.). Remodelarea matricei extracelulare (MEC) se manifestă prin sinteza excesivă a colagenului fibrilar, inversarea raportului collagen tip I/III și disechilibru între metaloproteinazele tisulare (MMPs) și inhibitorii tisulari ai MMPs (TIMPs). Apoptoza este inițiată de diverși stimuli, dar perpetuată de stressul oxidativ și moartea celulară, care determină pătrunderea citokinelor inflamatorii în ambianța extracelulară.

La pacientul hipertensiv, alterarea funcției diastolice poate precede apariția HVS [4], iar prezența acesteia identifică hipertensivii cu risc cardiovascular crescut independent de masa VS și de valorile TA [6]. Disfuncția diastolică (DD) rămâne asimptomatică pentru multe decenii, dar avansarea în vârstă, HTA și comorbiditățile determină evoluția ei spre sindromul de IC clinic manifestă. Fenotipul hipertensiv al remodelării VS este substratul morfologic fundamental al apariției insuficienței cardiace cu fracție de ejeție păstrată (IC FEp). Pe parcursul mai multor decenii a existat conceptul iluzoriu despre evoluția și pronosticul mai benign al IC FEp comparativ cel al IC FEr. Datele parvenite din registru ADHERE au demonstrat, că din cei >100 000 pacienți spitalizați pe motiv de IC în SUA, 40% prezentau IC FEp, iar rata mortalității intraspitalicești a fost similară cu cea în IC FEr [7]. Astfel, odată spitalizați pentru decompensarea IC, pacienții cu IC FEp au 50% șanse de reinternare în următoarele luni, rata mortalității anuale - 5-6%, iar supraviețuirea la 5 ani fiind similară cu cea a pacienților cu IC sistolică [5,8,9]. În contrast cu managementul IC FEr, care pe parcursul ultimilor 30 ani a înregistrat perfecționări spectaculoase cu ameliorarea dramatică a speranței de viață și a calității acesteia, IC FEp reprezintă o excepție notabilă din tendința generală, supraviețuirea pe termen lung înregistrând o ameliorare nesemnificativă, iar mortalitatea la 5 ani fiind de circa 50% - mai înaltă comparativ cu majoritatea formelor de cancer [10]. Fenomenul creșterii paradoxale a incidenței IC în pofida ameliorării pronosticului majorității patologiilor cardiovasculare constituie "paradoxul IC ", explicat prin (1) pacienții nu sunt completamente "vindecați", ci redus riscul de mortalitate; (2) *switch*-ul demografic al populației spre senescență și asocierea comorbidităților; (3) sporirea vigilenței medicale. La momentul actual nu există o strategie farmacoterapeutică unanim acceptată, iar studiile asupra utilității diversilor agenți farmacologici furnizează date conflictuale. Eficiența blocării SRAA în IC FEp a fost evaluată de 3 studii mari: CHARM (Candesartan Cilexetil in Heart Failure Assesment of Reduction in Mortality and Morbidity) [10], PEP-CHF (Perindopril in Eldery People with Chronic Heart Failure) [12] și I-PRESERVE (Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction) [13] ,

care nu au înregistrat diferențe statistic semnificative între loturile tratate medicamentos vs placebo în reducerea mortalității generale de cauză cardiovasculară sau respitalizării pe motiv de decompensare a IC. Totodată, studiul PEP-CHF a relevat ameliorarea simptomelor și distanței parcurse la testul de mers 6 minute (6MWT) [14]. În contrast, studiul HYVET a demonstrat reducerea cu 30% a riscului de AVC, cu 28% a mortalității și cu 72% a riscului de dezvoltare a IC clinic manifeste [15]. Efectele cardioprotectoare „de clasă” ale IEC, dar și în particular ale Ramiprilului, au fost demonstrate de numeroase studii multicentrice mari. Primele care au încercat să dovedească beneficiul medicației antihipertensive au fost studiile HOPE [16] cu Ramipril și PROGRESS [17] cu Perindopril confirmând faptul că acești IEC reduc evenimentele cardiovasculare majore la pacienții hipertensivi și normotensivi aflați la risc cardiovascular înalt. Studiile clinice INSIGHT (2000), VALUE (2004), MOSES (2003), EUROPA (2003) ș.a. au descris impactul diferitor remedii antihipertensive asupra structurii vaselor și albuminuriei, evidențiind efectul favorabil asupra tuturor acestor parametri [18].

Suntem la momentul definirii conceptelor, prin care strategia veche "*one-size-fits-all*" nu mai e actuală. Noul concept de abordare a IC FEp se bazează pe considerarea fenotipului IC [19]. Odată cu elaborarea conceptului de fenomapping al IC FEp, a fost evidențiată necesitatea diferențierii tratamentului în funcție de condiția clinică subiacentă. Astfel s-a actualizat imperativitatea instaurării precoce a tratamentului HTA, pînă ca aceasta să ajungă la stadiul final al continuumului cardiovascular cu apariția modificărilor structurale ireversibile și instalarea complicațiilor. Controlul eficient al valorilor TA este cel mai important mijloc prin care se poate ameliora sau chiar normaliza funcția diastolică VS și în acest fel să se îmbunătățească pronosticul legat de progresia HTA spre IC [20]. Tabloul farmacoterapic al fenotipului hipertensiv al IC FEp este mai puțin favorabil, iar absența unor strategii bine definite și bazate pe dovezi necesită implementarea unor cercetări riguroase.

Considerînd dirijarea ansamblului de modificări neurohumorale de către SRAA, elecția IEC și ARA II în tratamentul HTA ar prezenta unele avantaje față de alte grupe de preparate antihipertensive atît prin efectul antihipertensiv, cît și cardioprotector. În prezent Ramiprilul este un remediu bine studiat, fiind de elecție la pacienții cu risc cardiovascular crescut. Deoarece hiperactivarea SRAA și simpatică joacă roluri echiimportante 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 atît cu SRAA, cît și cu sistemul nervos simpatic ar fi de o utilitate deosebită și ar reprezenta așa-numitul "*happy-marriage*" 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 (unical) 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 [21]. Asocierea terapiei diuretice este argumentată prin:

- (1) monoterapia reduce valorile TA doar în 50% cazuri [22],
- (2) studiul Hong Kong diastolic HF a notat ameliorarea rapidă a simptomelor și calității vieții la utilizarea diureticelor [14],
- (3) ghidurile americane de management HTA recomandă tratamentul diuretic ca fiind de elecție atât în monoterapie, cât și asociat altor grupuri de medicamente pe motiv de synergism farmacologic [22].

În concluzie, deoarece HTA rămîne a fi rău controlată, incidența IC FEp este în continue ascensiune, iar tratamentul acestui sindrom rămîne a fi unul empiric în absența unor scheme terapeutice bine stabilite, studiile care ar compara în confruntare directă IEC și ARA II ar fi de o utilitate deosebită. Ne-am propus studierea eficienței antihipertensive ale IEC Ramipril vs un ARA II Eprosartan și impactul acestor regimuri farmacoterapice asupra remodelării VS și IC FEp.

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 HTA 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

Noutatea științifică

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 ambulatorii automate (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 VS și clasei funcționale a IC FEp.

Problema științifică soluționată

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.

Importanța 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 Ramiprilul și ARA II Eprosartanul pot fi utilizați cu siguranță la pacienții hipertensivi cu disfuncție diastolică, în vederea unui control adecvat al valorilor TA, inducerea revers-remodelării și corecției anomaliilor de relaxare a VS.

Implementarea rezultatelor științifice

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

Aprobarea rezultatelor

Materialele tezei au fost expuse la : Congresul Național al Cardiologilor din Russia (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 Cardiovasculare 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 (23 mai 2015, Sevilla, Spania), 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).

Aprobarea tezei

Teza a fost examinată și aprobată la ședința Consiliului științific IMSP Institutul de Cardiologie (process- verbal nr.4 din 14.02.2008), la ședința laboratorului "Hipertensiuni arteriale" (proces verbal nr. 5 din 19.06.2015), la ședința Seminarului științific de profil la specialitatea Cardiologie și Reumatologie (proces- verbal nr. 3 din 02.07. 2015).

Sumarul compartimentelor tezei:

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

Capitolul 1 al tezei "**Hipertensiunea în continuumul cardiovascular**" sumarizează importanța medicală și dimensiunea problemei hipertensiunii arteriale în contextul extinderii vertiginoase ale acesteia, prezentînd determinativele unei veritabile "pandemii globale". În acest capitol se

face o sinteză a publicațiilor din literatura de specialitate care se referă la managementul modern al HTA, la metodele actuale de diagnostic și evaluare a eficienței tratamentului, precum și impactul acestora asupra diminuării riscurilor de morbiditate și mortalitate generală și cardiovasculară. Totodată, se subliniază pronosticul nefast determinat de afectarea cordului în HTA și rolul acesteia în progresia spre insuficiența cardiacă. Beneficiul utilizării diverselor regimuri farmacoterapice în controlul valorilor TA, inducerea revers-remodelării cordului și ameliorarea funcției diastolice compromise de suprasolicitarea cronică cu presiune a mușchiului cardiac au fost argumentate de numeroasele studii multicentrice, descrise detaliat în acest compartiment al lucrării. Ipoteza de lucru pentru realizarea prezentului studiu a reieșit din faptul, că literatura de specialitate subliniază absența unor scheme terapeutice bine definite de abordare a fenotipului hipertensiv al ICFEp, iar informațiile fragmentare referitoare la posibilitatea utilizării unui preparat antihipertensiv din clasa ARA II Eprosartan în scopul unei cardioprotecții eficiente au stimulat intenția de realizare a unei cercetări mai ample sub acest aspect.

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 pacienții (Ramipril și Eprosartan), indicii de eficiență a tratamentului (atingerea valorilor-țintă a TAS<140 mmHg și TAD<90 mmHg). Protocolul investigațional a inclus un studiu de anchetă și metodele de examinare: MAATA, electrocardiografia în 12 derivații, ecocardiografia transtoracică în regim Doppler și pulsatil, quantificarea dereglărilor funcționale limitante ale activității fizice prin testul de efort cardiopulmonar "mers 6 minute" cu aprecierea clasei funcționale NYHA, aprecierea toleranței la efort fizic prin intermediul cicloergometriei, evaluarea dereglărilor metabolismului lipidic și funcției renale.

În capitolul 3 "**Particularitățile clinico-hemodinamice ale pacienților cu hipertensiune arterială esențială și disfuncție diastolică**" au fost analizați din punct de vedere clinico-hemodinamic și paraclinic pacienții din ambele loturi de cercetare, evaluându-se caracteristicile comune întregului esantion de pacienți, dar și particularitățile acestora. Totodată, a fost demonstrată omogenitatea statistică a ambelor loturi de cercetare.

În capitolul 4 "**Efectul antihipertensiv al medicației cu Eprosartan versus Ramipril**" au fost analizate datele explorărilor complexe ale TA determinate prin tehnica MAATA la pacienți cu HTA și afectare a cordului de etiologie hipertensivă. Aceștea administrau 2 scheme distinse de tratament cu remedii din clase farmacologice diferite- IEC Ramipril și ARA II Eprosartan. Efectul antihipertensiv a fost atestat deja după 3 luni de administrare a ambelor regimuri farmacoterapice, dar cu o superioritate netă în reducerea valorilor tensiunilor arteriale sistolice la

utilizarea ARA II Eprosartan, fapt documentat prin tehnica MAATA. Continuarea tratamentului a determinat fortificarea efectului antihipertensiv cu maxim de eficiență spre finele perioadei studiului, când superioritatea Eprosartanului în controlul TA a atins semnificație statistică. Restaurarea unui profil diurn fiziologic al TA s-a realizat în ambele loturi de pacienți, dar cu un grad net superior în cel tratat cu ARA II Eprosartan, efectul fiind direct proporțional cu durata administrării.

În prezentul studiu, atât Ramiprilul cât și Eprosartanul au concurat pentru inducerea revers-remodelării miocardului VS și instaurarea unei funcții diastolice normale al VS, dar ARA II Eprosartanul a demonstrat o acțiune cardioprotectoare mai potentă la toate etapele de examinare. Aceeași superioritate a Eprosartanului a fost atestată și prin ameliorarea modificărilor vasculare retiniene, traduse prin reducerea gradului angiopatiei hipertensive. Totodată, terapia de durată cu IEC Ramipril și ARA II Eprosartan nu a avut impact negativ asupra funcției renale. Studiul a concluzionat și o bună complianță a subiecților la tratamentul farmacologic și non-farmacologic, tradus prin reducerea concentrației de trigliceride și colesterol plasmatic care sunt mult influențate de comportamentul alimentar al pacientului. Aceste date au fost relatate detaliat în capitolul 5 " **Analiza efectului cardioprotector al Eprosartanului versus Ramipril** ".

În ultimul compartiment intitulat "**Sinteza rezultatelor obținute**", se face o generalizare a rezultatelor proprii obținute, confruntându-le cu cele din literatura de specialitate.

Deduțiile studiului și importanța lor sunt expuse în capitolul "**Concluzii**" și "**Recomandările practice**".

1. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ÎN CONTINUUMUL CARDIOVASCULAR

1.1. Hipertensiunea arterială – conceptul socio-economic și medical

Hipertensiunea arterială afectează 1/4 din populația globală (50 mln în SUA și 1 mlrd pe glob), iar către 2025 estimativ 1.5 mlrd de oameni vor fi hipertensivi [23,24,25], astfel că afirmația că HTA este „necontrolată și cucerește lumea” nu este o hiperbolizare. Incidența HTA variază între 5-10% în țările slab dezvoltate și 10-30% în țările industrializate [26, 27]. În Republica Moldova circa 40.4% din populație suferă de HTA [2, 3]. O serie de studii epidemiologice și observaționale efectuate de National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) între anii 1976-2004 și care au inclus persoane cu vârsta cuprinsă între 18-74 ani, a demonstrat că prevalența HTA printre adulții din SUA este de 28.9% în 2004 cu o pondere mai mare printre femeile non-hispanice [28]. Astfel, proporția hipertensivilor în populația umană variază în dependență de:

- ✓ statut socioeconomic: este un atribut al modului de viață și corelează cu prevalența morbidității și mortalității prin HTA. Suferința hipertensivă este mai frecventă în societățile moderne de tip occidental, în care supraalimentația, inactivitatea fizică și stressul sunt o caracteristică a vieții moderne;
- ✓ rasă: fiind mai înaltă printre afro-americani (35%) și mai mică printre reprezentanții rasei albe non-hispanice și mexicani (20%) [29]. Studiul Bogalusa Heart Study a înregistrat valori tensionale mai elevate la copiii de rasă negroidă comparativ cu cei de rasă europeană chiar de la vârsta școlară [29];
- ✓ vîrstă: incidența HTA după vîrsta de 60 ani constituie circa 60% [30]. Persoanele care dezvoltă valori tensionale elevate pînă la vîrsta de 50 ani prezintă în mod tipic HTA combinată sistolo-diastolică. TA diastolică crește gradual pînă la vîrsta de 50 ani, după care descrește, producînd o sporire dramatică a tensiunii pulsatile. Astfel, după vîrsta de 60 ani, incidența înaltă a HTA printre vîrstnici este determinată de HTA sistolică izolată [29,30,31, 32];
- ✓ sex: pînă la vîrsta de 50 ani prevalența HTA este mai înaltă printre bărbați. Odată cu instalarea menopauzei are loc inversarea acestui raport, astfel că după această vîrstă prevalența HTA devine mai înaltă printre femei [33]; . Datele studiului NHANES III au demonstrat că pentru femeile hispanice și de rasă negroidă cu vîrstă după 60 ani, incidența HTA era similară cu cea pentru bărbați [34];
- ✓ determinanta genetică: agregarea familială a HTA documentează prezența unui component genetic important. Factorului ereditar i se atribuie 70% din excesul tensional, în timp ce

influențelor de ambianță – celelalte 30% [35,36]. Deci, HTA este o interacțiune maladaptivă între genomul uman și societatea modernă.

HTA este un factor de risc independent pentru AVC, CPI, insuficiență cardiacă, insuficiență renală, boli arteriale periferice și este cea mai importantă determinantă a morbidității și mortalității în țările industrializate [25, 37]. HTA sporește riscul de dezvoltare a AVC de 4 ori, în special pentru infarct ischemic decât hemoragic (aproximativ 85% din AVC sunt de tip ischemic, iar 15% - tip hemoragii intracerebrale sau subarahnoidiene [37]), depășind riscul de dezvoltare a IMA (risc CPI sporește de 2 ori) [38]. Acest concept a fost relevat în analiza efectuată de către Kjeldsen și studiul LIFE [27]. Astfel, ridicarea TA cu 6 mmHg induce majorarea incidenței AVC cu 60% și riscului de IMA cu 20% [25]. Riscul morbidității/mortalității cardiovasculare corelează direct și continuu cu depășirea pragului tensional de 115/75 mmHg [25]. Meta-analiza PSC bazată pe 61 studii prospective observaționale, a confirmat că riscul de dezvoltare a BCV începe după TA de 115/75mmHg și se dublează pentru fiecare majorare cu 20 mmHg sistolică și 10 mmHg diastolică [39,40,41]. TAS pare să fie un predictor mai exact comparativ cu TAD al evenimentelor cardio/cerebro vasculare, în special la persoane vârstnice, la care frecvent este depistată hipertensiunea sistolică izolată [33,42,43, 44]. În profilaxia primară, reducerea TAS și TAD periferice diminuează riscul de AVC mai mult (40%) decât pe cel al evenimentelor coronariene (14%) [38]. În ultimele comunicări ale Congresului European de Cardiologie dedicat HTA, se menționează influența TA centrale asupra funcției endoteliale cu repercursiuni importante asupra afectării organelor țintă [42]. Majorarea TA centrale pare să fie un factor primordial declanșator al remodelării arterelor cerebrale de calibru mare și mic, sporind riscul de AVC. Suprasolicitarea presională a VS, remarcată în această situație, este asociată cu sporirea masei miocardului VS și o diminuare concomitentă a perfuziei tisulare miocardice. Presiunea pulsatilă centrală majorată se asociază cu disfuncție renală. În consecință, TA centrală corelează semnificativ cu riscul evenimentelor cardiovasculare [42].

Atunci când hipertensiunea arterială coexistă cu alți factori de risc pentru boli cardiovasculare, ei se potențează reciproc determinând ca riscul cardiovascular total să fie mai înalt decât simpla însumare a fiecărui component [45, 46].

1.2. Monitorizarea ambulatorie automată a TA (MAATA): argumente și dovezi

Cu 30 ani în urmă, Millar Graig și coautorii primii au descris patternul circadian al TA atât la persoane normotensive, cât și la hipertensivi [47]. Folosind monitorizarea continuă intraarterială a TA, ei au observat o descreștere tipică cu 10-20% a TA în timpul nopții, atingând valori minime către orele 03⁰⁰, cu o majorare gradată până la orele 06⁰⁰, când aceasta brusc

prezintă o ascensiune cu atingerea peak-ului său către orele 08⁰⁰-10⁰⁰ - "*morning surge*". Peak-ul ascensiunii matinale al TA diferă de la o persoană la alta, fiind dependent de activitatea și comportamentul fiecărui subiect [48]. Instalarea frecventă a evenimentelor CV adverse în orele matinale, imediat după trezire, este explicată prin ascensiunea matinală a TA [49, 50]. Astfel, incidența cea mai înaltă a IMA, AVC și morții subite coronariene se remarcă între orele 06⁰⁰-10⁰⁰ [49]. Numeroase mecanisme fiziopatologice sunt antrenate în geneza acestor evenimente. Ascensiunea matinală este determinată de activarea neurotransmiterii simpatice cu majorarea valorilor TA și FCC, creșterea rezistenței vaselor coronariene, eliberarea masivă a substanțelor vasoconstrictoare, potențarea agregabilității plachetare și vîscozității sîngelui cu micșorarea activității fibrinolitice. În orele matinale are loc reducerea activității activatorului tisular al plasminogenului și sporirea concentrației inhibitorului activatorului tisular al plasminogenului (PAI-1) [51,52], care se asociază în mod independent cu infarctele cerebrale silențioase printre hipertensivi [53]. Un rol aparte în dezvoltarea evenimentelor cardiovasculare majore îl joacă SRAA. Astfel, concentrațiile plasmatice de renină, angiotensină și aldosteron demonstrează o variabilitate circadiană, caracterizată prin peak-ul activității în orele matinale și activitate plasmatică minimă în orele vespérale [52]. SRAA este implicat în majorarea riscului de tromboză, contribuind la patogenia IMA ș.a. evenimente trombotice.

Astăzi se știe că măsurarea TA tradițională de oficiu nu aduce informații suficiente pentru diagnostic, stratificarea riscului și tratamentul adecvat al pacienților hipertensivi [54, 55]. Peste 30% din pacienți cu valori ale TA de oficiu elevate au valori tensionale normale, determinate la domiciliu [29]. Măsurarea de rutină în oficiul medicului a TA la pacienți cu istoric cunoscut de HTA poate diagnostica incorect 20% din pacienți cu HTA necontrolată [56, 57,58]. MAATA documentează în mod cert un control adecvat sau chiar excesiv al HTA la 30% din pacienți tratați cu valori tensionale de oficiu persistent elevate [29]. Întroducerea de rutină a MAATA în practica clinică a necesitat adaptarea unor criterii care să definească normalitatea TA la MAATA. Conform multiplelor argumente parvenite din numeroasele baze de date internaționale [58], centre de cercetare, studiul PAMELA [59,60], valorile TA normale determinate prin tehnica MAATA diferă de valorile considerate normale, determinate prin alte metode de măsurare [42, 58, 61]:

TA de oficiu $\leq 140/90$ mmHg

TA medie 24 h $\leq 130/80$ mmHg

TA medie zi $\leq 135/85$ mmHg

TA medie noapte $\leq 120/70$ mmHg

TA domiciliu $\leq 135/85$ mmHg

Interpretarea datelor MAATA și stabilirea tipului de profil diurn al pacienților hipertensivi se realizează în baza următorilor indicatori: TA medie diurnă, medie nocturnă, TA medie 24 h, diferența zi/noapte, variabilitatea TA, ascensiunea matinală a TA [42,61,62], presiunea pulsului, sarcina presională, indexul diurn [63].

Datele MAATA permit desemnarea următoarelor tipuri de profil diurn [64]:

1. profil diurn normal (optim, în literatura anglosaxonă „dipper”), $10\% < \text{GMTAN} < 20\%$;
2. „Non-dipper”- grad insuficient de micșorare a TA în orele nocturne, $0\% < \text{GMTAN} < 10\%$;
constituie profilul patologic cel mai frecvent întâlnit printre hipertensivi (peste 25% dintre hipertensivii adulți și la peste 50% dintre hipertensivii cu vîrsta înaintată) [38]. Prevalența acestui profil circadian al TA este mai elevată la diabetici, în sleep-apnoe, boli renale și afro-americieni [54,62]. La moment există dovezi elocvente, care demonstrează că profilul patologic „non dipper” este asociat cu afectări substanțiale ale organelor țintă, inclusiv hipertrofia ventriculară stîngă, anomalii de structură carotidiană, disfuncție renală, boli cerebrovasculare silențioase și este un predictor independent al evenimentelor cardiovasculare [54,62].
3. „Night peaker” – majorare constantă a TA în orele nocturne $0\% < \text{GMTAN}$;
prevalența acestui profil patologic este mai înaltă în unele grupuri de hipertensivi: senili, IC congestivă, insuficiență renală, HTA secundară, disfuncții ale sistemului nervos autonom (DZ, b.Parkinson), administrarea glucocorticoizilor, rasa negroidă, sleep-apnoe. Numeroase studii au demonstrat că hipertensivii, care dezvoltă majorări constante ale TA pe parcursul nopții au un pronostic cardiovascular nefavorabil atît pentru dezvoltarea evenimentelor cardiovasculare, cît și AVC și acest pattern circadian este un puternic predictor pentru AVC hemoragic fatal [64,65].
4. „Over dipper” - diminuare excesivă a valorilor tensionale în orele nocturne, $\text{GMTAN} > 20\%$;
este primar depistat la pacienți senili și la cei cu hipotensiune ortostatică, iar rigiditatea arterială sporită este inculpată de dezvoltarea acestui tip de profil circadian [64]. Kario și Shimada au raportat faptul, că indivizii cu o descreștere excesivă a TA în orele nocturne prezintă un risc sporit de dezvoltare a AVC ischemice non-fatale și ischemie miocardică silențioasă [49,65, 66]. Statutul „over dipper” este ferm asociat cu ascensiunea matinală excesivă a TA și hipotensiunea ortostatică [38, 64].

Dovezile clinice și experimentale acumulate au demonstrat:

1. Datele MAATA sunt strîns corelate cu afectarea hipertensivă de organe-țintă comparativ cu măsurarea clinică a TA [67-71].

2. Datele MAATA sunt predictorii mai exacți ai pronosticului pacientului și reprezintă un instrument clinic util pentru stratificarea riscului cardiovascular [72-79]. Deși nu definește complet profilul de risc al pacientului hipertensiv, în baza unor parametri MAATA se poate face o stratificare simplistă a riscului cardiovascular.
3. MAATA evaluează mai exact decât măsurarea clinică ocazională amplitudinea reducerii medicamentoase a TA, datorită absenței efectului de „*blouse blanche*” [80,81].
4. Corelare pozitivă între regresia semnelor de afectare a organelor țintă și parametrii MAATA [69,70,71,82].

Recunoscând importanța practică a MAATA în HTA, numeroase organizații naționale și internaționale au introdus această metodă în ghidurile lor de practică medicală (European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology, British Hypertension Society, American Society of Hypertension, National Heart, Lung, and Blood Institute, Canadian Hypertension Society) [61,63,83], având clasa IIb de recomandări și nivelul C de dovezi și fiind justificată de următoarele argumente [62]:

- Excluderea HTA de „halat alb” și TA „mascată”
- Decizia despre tratamentul vîrstnicilor
- Facilitarea diagnosticului HTA „de limită”
- Identificarea HTA nocturne
- Evaluarea HTA rezistente
- Evaluarea eficienței tratamentului antihipertensiv timp de 24 ore
- HTA de sarcină
- Suspecție la hipotensiune arterială ortostatică

Valoarea pronostică a datelor MAATA este următoarea:

1. Majorarea TAS medie 24 ore cu 1 mmHg este asociată unei creșteri a riscului mortalității cardiovasculare cu 4.7% [66];
2. Un pattern diurn anormal al MAATA a identificat 95% dintre pacienții, care vor dezvolta un eveniment cardiovascular în următorii 3.3 ani [66];
3. Valoarea predictivă negativă a MAATA este extrem de ridicată –98% [66].

Două studii prospective au raportat valoarea predictivă superioară a MAATA comparativ cu măsurarea clinică convențională a TA asupra complicațiilor cardiovasculare [66,84]. Primul studiu a inclus 1542 subiecți din Ohasama, Japonia, care au fost urmăriți 6.2 ani și s-a concluzionat, că MAATA a prezis în mod mai exact mortalitatea comparativ cu măsurarea de oficiu a TA [66,72,77,85]. Mai recent, un studiu pe 808 participanți cu vîrsta >60 ani cu HTA sistolică izolată a demonstrat că TAS ambulatorie a avut o valoare pronostică net superioară în

aprecierea probabilității dezvoltării evenimentelor cardiovasculare comparativ cu măsurarea convențională a TA [73,86,87].

La momentul actual există date contradictorii vis-à-vis de valoarea predictivă a diversilor indici MAATA. Astfel, doar valorile medii ale TA sunt cele care vor influența interpretarea, deoarece corelează înalt cu diagnosticul, afectarea organelor țintă și pronosticul cardiovascular al pacientului, fiind singurii parametri MAATA asociați clar cu mortalitatea [63,85,86]. Alte informații derivate din MAATA trebuie considerate încă în faza de cercetare și interpretați cu prudență.

- Valoarea pronostică a TA medie zi/noapte: unii cercetători afirmă, că TA nocturnă este un predictor mai puternic decât TA de zi al mortalității globale (nu doar cardiovasculare) [86,87]. În contrast, studiul SAMPLE nu a demonstrat valoarea pronostică superioară a TA de noapte față de TA de zi asupra regresiei HVS [67]. Mai mult ca atât, studiul Ohasama a relevat că TA medie de zi este un predictor mai exact al mortalității comparativ cu TA de noapte [77,84,85,88]. Măsurarea TA de zi pe parcursul perioadei active profesionale a pacientului cu tip de activitate „*high demand, low control*” este un predictor excelent al HVS [89].
- Variabilitatea TA: studii experimentale au demonstrat variabilitatea TA ca una din cele mai importante determinante a afectării organelor țintă [90]. Modificările patologice la nivelul arterelor mari corelează pozitiv cu TAS, iar pacienții cu valori tensionale sistolice elevate sunt supuși unui risc sporit de dezvoltare precoce a aterosclerozei, HVS, evenimentelor cardiovasculare, comparativ cu variabilitatea normală a TAS. Un studiu adițional recent a presupus că fluctuațiile marcate ale TA timp de 24 ore traumatizează în mod direct peretele arterial și astfel ar induce/perpetua remodelarea vasculară și ateroscleroza [91,92].
- Presiunea pulsului (TAS medie 24 ore-TAD medie 24 ore): are valoare predictivă pentru producerea evenimentelor cardiovasculare, iar valorile care depășesc 53 mmHg cresc de 5 ori incidența acestora [93].

Relația MAATA-afectarea organelor țintă

MAATA-HVS:

- Datele MAATA (TA medie 24 ore, TAS medie zi, TAS matinală, TAS de efort, variabilitatea tensională) corelează semnificativ cu gradul HVS, iar virarea spre un profil circadian mai fiziologic al TA determină regresia HVS [67];
- Reducerea sarcinii presionale la MAATA a fost mai importantă la acei hipertensivi, la care s-a găsit și o reducere a masei VS [67];
- Nivelul TA de cabinet nu corelează cu indicii masei miocardului VS [59,67];

- Lipsa reducerii presionale pe parcursul nopții este responsabilă de absența regresiei sau de o regresie parțială a HVS [66,94,95];
- Regresia HVS nu se însoțește de ameliorarea performanței sistolice, ci de îmbunătățirea umplerii diastolice [93,95].

MAATA – suferința cerebrovasculară:

- Prevalența înaltă a hipertensivilor cu profil patologic „non-dipper” și AVC suportat [85];
- Pacienții decedați prin evenimente cerebrovasculare prezintă valori ale TAS medii 24 ore mai mari decât supraviețuitorii [96];
- TAS medie 24 ore, variabilitatea TAS medie 24 ore și TAS medie nocturnă sunt mai ridicate la hipertensivii spitalizați pe motiv de AVC comparativ cu normotensivii [73,96];
- TAS medie 24 ore, TAS nocturnă – relație lineară cu riscul dezvoltării AVC [96] .

MAATA – microalbuminuria [62,97]:

- Microalbuminuria corelează cu severitatea HTA;
- Este un marker al disfuncției endoteliale glomerulare;
- Corelează cu: TAS, TAD, TA medie (diurnă, nocturnă, 24 ore);
- Valori mai mari la „non-dipper” față de „dipper”.

În concluzie, MAATA reprezintă o metodă utilă și sigură în evaluarea pacientului hipertensiv, stabilind relația între HTA și afectarea organelor țintă, facilitează stratificarea riscului cardiovascular și pronosticul acestuia.

1.3. Remodelarea miocardului de geneză hipertensivă

"Remodelarea ventriculară" descrie modificările structurale, de dimensiuni, geometrie și funcționale ale ventriculului stâng (VS) ca răspuns la alterarea cronică în condiții de hipersolicitare a mușchiului cardiac [98]. Termenul de "remodelare ventriculară" a apărut pentru prima dată în anii 1985. Janice Pfeffer, care studia cauzele și tipurile de alterare ventriculară ca răspuns la ligaturarea arterelor coronariene la șobolani, a aplicat acest termen pentru a descrie complexitatea modificărilor înregistrate [99].

Sunt descrise 4 tipuri de remodelare ventriculară [Lionel H Opie et al., 2006] [100]:

- **Remodelare concentrică** – se întâlnește la 6-13% din hipertensivi [101] cu apartenență la rasa europeană. În acest tip de remodelare suprasolicitarea de presiune induce sporirea grosimii cardiomiocitelor, cu menținerea volumului camerei ventriculare.
- **Hipertrofie excentrică** – se întâlnește la 22- 27% din hipertensivi, cu prevalență sporită printre afro-americiani și femei (42-61% femei vs 32-45% bărbați) [4,101,]. În acest pattern

geometric al remodelării suprasolicitarea de volum determină amplasarea „în serie” a cardiomiocitelor.

- **Hipertrofie concentrică**- reprezintă geometria remodelării cu o incidență de 15% , dar și cu cel mai nefast pronostic cardiovascular [35,98, 102], determinat de asocierea unei remodelări vasculare marcate, ceea ce compromite funcțiile organelor țintă și predispune spre evenimente cardiovasculare, cerebrovasculare și renale [103].
- **Remodelarea dilatativă**- un amalgam de modificări, în care suprasolicitarea de volum este asociată cu suprasolicitarea de presiune a VS (cel mai frecvent în infarctul miocardic) [99].

HVS de geneză hipertensivă este un fenotip cardiac complex, determinat de răspunsul cardiomiocitelor și componentelor non-miocitare la stimulii mecanici și neurohumorali [4,104]. Cu toate că mecanismele care stau la baza dezvoltării HVS nu sunt complet elucidate, datele acumulate în ultimile 2 decenii indică rolul suprasolicitării cronice cu presiune ca elementul-trigger, iar variabilele non-hemodinamice (genetice, etnice, de mediu și hormonali) ar modula extinderea și tipul răspunsului hipertrofic [105-109]. Masa VS este cel mai accesibil fenotip predispozant către morbiditate cardiovasculară și, mai ales, mortalitate. Astfel, studiul Framingham a relevat că HVS este cel mai puternic factor de risc pentru moarte subită, IC congestivă, IMA și ictus cerebral [110-112]. Studiul Framingham a demonstrat implicațiile prognostice ale HVS, determinate ecocardiografic. Pentru fiecare majorare cu 50 g/m^2 a masei miocardului VS, riscul relativ de morbiditate cardiovasculară (după ajustarea altor factori de risc cardiovasculari) a sporit cu 50% la ambele sexe. Pentru aceeași sporire a masei miocardului VS corijată după talie, incidența mortalității cardiovasculare a sporit cu peste 75% printre bărbați și 100% la femei, iar mortalitatea generală a crescut cu 50% la bărbați și 100% la femei [113]. Studiul efectuat de Levy asupra 3220 subiecți care au fost incluși în studiul Framingham și care au fost urmăriți timp de 4 ani, a demonstrat că prezența HVS detectată ecocardiografic dublează riscul de morbiditate cardiovasculară indiferent de sex [113]. Un studiu pe 436 pacienți efectuat de Liao Y și coautorii a demonstrat că chiar la pacienții asimptomatici cu valori normale ale TA, creșterea masei VS reprezintă un factor de risc pentru CPI, purtând un risc relativ mai mare la femei decât la bărbați (2.0 față de 1.5 pentru fiecare 50 g/m^2 de creștere a masei VS) [114]. Sporirea masei miocardului VS cu 100 g crește riscul de moarte subită de 2.1 ori, iar majorarea PPVS cu 0.1 cm – de 7 ori [114]. Riscul de AVC sau eveniment coronarian la pacienții hipertensivi cu HVS este de 5 ori mai mare decât la pacienți fără HVS [113,115].

Incidența HVS determinată electrocardiografic depinde de criteriile utilizate, severitatea și durata HTA, intensitatea tratamentului, complianța pacientului. Astfel, reeșind din cele enumerate, HVS a fost notată la 1-8% din populația generală [4]. 30 de studii, care au inclus

37700 pacienți hipertensivi tratați și netratați, au demonstrat o prevalență a HVS de 36-41%, fără diferențe între sexe [4,116]. Prevalența HVS evaluată ecocardiografic, este mai înaltă comparativ cu HVS depistată electrocardiografic, cu o rată de 17.4% vs. 2.4%, respectiv [117]. Totodată, aceasta depinde și de severitatea HTA: în HTA gr I-II incidența HVS constituie 15-20%, în HTA gr III – 50% , iar în prezența factorilor de risc – aproape 90% din pacienți vor prezenta semne ecocardiografice sugestive HVS [113].

HTA este determinanta cea mai importantă a pattern-ului geometric al HVS. Astfel, o serie de studii au demonstrat incidența mai mare a HVS în caz de absență a diminuării nocturne fiziologice a TA [79,80]. Alți factori, implicați în dezvoltarea HVS sunt: rasa, obezitatea, vârsta, consumul de Natriu și lichide, DZ, rigiditatea arterială, insulinorezistența, factori neurohumorali, factorul genetic.

Incidența HVS variază în dependență de rasă, constituind printre reprezentanții rasei albe 16%, 21% - indienii americani și 33-34% - afro-americani [103]. Masa VS este mai mare printre femeile aflate în menopauză comparativ cu bărbații [103]. HVS este frecvent asociată cu insulinorezistența [46]. Astfel, se remarcă o prevalență deosebit de înaltă a HVS (>70%) printre diabetici [103]. Implicarea IGF-1 ar putea elucida linkajul dintre obezitate, TA elevată, HVS și sindrom metabolic [118]. Leptina este o altă determinantă neuroendocrină a HVS, iar studiile experimentale sugerează posibilitatea implicării receptorilor miocardici pentru leptină în remodelarea cardiacă [103,119]. Studiul Framingham a demonstrat o corelare strânsă între masa miocardului VS la rudele de gradul I comparativ cu cele de gradul II, sugerînd faptul, că ~30% din variabilitatea masei miocardului VS este genetic predeterminată [103,120].

La etapa inițială a istoriei naturale a HTA, creșterea compensatorie a masei miocardului VS constituie o reacție de adaptare structurală benefică a mușchiului cardiac la suprasolicitarea de presiune și stressul parietal. Ulterior, odată cu persistența stimulului stressor, aceasta obține caracteristici maladaptive. Stimulul mecanic inițiază cascada evenimentelor biochimice prin intermediul modificării transcripției genelor din nucleu. Un candidat excelent pentru rolul de transductor este complexul moleculelor de adeziune, confirmat și de acțiunea integrinelor, proteine de conectare a citoscheletului către matrixul extracelular, unde pot fi găsite cantități sporite de tirokinaze și serikinaze, care sunt implicate în activarea căilor de semnalizare declanșatoare de HVS [121]. În hipersolicitare cronică are loc modificarea expresiei integrinelor și o eventuală „scurgere” a acestora în matrixul extracelular cu potențarea disechilibrului transducerii semnalului biomecanic. Transducerea rapidă a semnalului biomecanic necesită recrutarea neurohormonilor, acțiunea cărora este cuplată cu proteina G (angiotensina II, endotelina 1), iar activarea lor servește la amplificarea creșterii celulare [122]. Endotelina este o peptidă

vasoactivă puternică, sintetizată de celulele endoteliale și posedă atât efecte vasoconstrictorii, cât și vasodilatatorii [122]. Concentrații sporite de endotelină circulantă sunt înregistrate la afro-americieni și la hipertensivii post-transplant, tumori endoteliale și vasculite. Ea acționează printr-un mecanism paracrin asupra celulelor musculare, cauzând vasoconstricție și valori tensionale elevate, neatingând neapărat concentrații sporite în circulația sistemică. Conform unor opinii, AT II, hormonul efector de bază al SRRA, declanșează hipertrofia *via* receptorii tip1, astfel că acest hormon poate induce în mod direct evenimente moleculare specifice creșterii cardiace [123]. Căutarea avidă a unei molecule semnalizatoare primordiale în dezvoltarea HVS a determinat suspectarea calcineurinei, o fosfatază calcium-calmodulin-dependentă, în inducerea acestei remodelări structurale a miocardului [117,124]. Șoarecii transgenici, care exprimă excesiv componentele sistemului calcineurinic dezvoltă un fenotip hipertrofic, care poate fi suprimat prin administrarea inhibitorilor calcineurinei [125].

Atunci când inima înfruntă o suprasolicitare hemodinamică, ea este forțată să compenseze deficitul de debit cardiac prin :

1. aplicarea legii Frank-Starling: alungirea fibrelor miocardice duce la creșterea forței de contracție și, deci, a debitului cardiac;
2. creșterea masei musculare (hipertrofie) pentru a contracara suprasolicitarea;
3. implicarea mecanismelor neurohumorale cu potențarea contractilității.

La moment, există unele teorii și ipoteze, care explică parțial caracterul adaptiv/maladaptiv al HVS:

Teoria stressului parietal: Conform ipotezei Grossman, suprasolicitarea de presiune induce majorarea stressului parietal, iar acesta determină creșterea transversală a cardiomiocitelor cu sporirea grosimii peretelui camerei ventriculare, raza camerei ventriculare rămânând neschimbată, având ca consecință normalizarea tensiunii parietale [101]. Acest concept este fundamentat de legea lui Laplace, prin care tensiunea parietală este invers proporțională cu grosimea peretelui cameral, iar diminuarea stress-ului parietal se realizează prin creșterea grosimii peretelui ventricular [126]. Deoarece stressul parietal este determinanta majoră a performanței cardiace, o hipertrofie adecvată normalizează stressului parietal sistolic, iar inima devine compensată din punct de vedere mecanic. Studiile extensive asupra căilor intracelulare de semnalizare în dezvoltarea HVS au generat discuții referitoare la veridicitatea ipotezei „stressului parietal” [99].

Teoria activării căilor de semnalizare adaptive/maladaptive, induse de presiune: Conform ipotezei fundamentale, miocitul poate evolua în dependență de natura stimulului spre hipertrofie benefică cu supraviețuirea celulei sau spre apoptoză (moartea programată a celulei), care promovează insuficiența VS și dilatarea acestuia [111] (Fig.1.1.). Activarea anumitor căi

moleculare de semnalizare vor determina caracterul adaptiv sau maladaptiv al hipertrofiei. Odată cu eliberarea de angiotensină II (AT II) din miocard ca răspuns la o suprasolicitare mecanică brutală sau la creșterea stressului sistolic parietal, are loc fixarea acesteia de către receptorii săi specifici cu activarea proteinei Gq 11, apoi și a isoformei ϵ a proteinkinazei C. Acest complex activează proteinkinaza mitogen-activată (MAP-kinaza). Unele componente ale MAP-kinazei promovează supraviețuirea celulei, în timp ce altele stimulează apoptoza. Apoptoza excesivă poate cauza în mod direct disfuncție contractilă actino-miozinică. Angiotensina II, aldosteronul și factorul de transformare β (TGF β) vor activa fibroza. Unele citokine precum factorul de necroză tumorală (TNF α) par a avea o acțiune bidirecțională, astfel că la concentrații mici ele dezvoltă efect cardioprotectiv, iar la concentrații elevate – efecte maladaptive [112].

Deoarece collagenul fibrilar este un material relativ dur, care contactează intim cu celelalte componente ale miocardului, acesta joacă un rol crucial în menținerea formei, dimensiunilor și funcției VS. Degradarea collagenului miocardic va determina dilatarea și diminuarea rigidității ventriculare, în timp ce sporirea cantității de collagen interstițial și/sau cross-linking-ul determină un miocard mai rigid și disfuncție diastolică. Evaluarea morfometrică a unei inimi adulte normale indică o cantitate de collagen de 2-4% din masa miocardului. Collagenul fibrilar este reprezentat de tipurile I, III, V. Proporția cantitativă a tipului I de collagen constituie peste 50%, tipul III – 10-45%, iar tipul V – mai puțin de 5% [114]. Conform Gregory L. Brower și coautorilor alterarea raportului collagen tip I/III în favoarea collagenului tip III, remarcată în miocardul hipertensivilor, condiționează întârzierea relaxării ventriculare [114]. Studiile necrotice și biotice a pacienților cu HVS severă arată că fibroza la ei constituie ~30% [127]. Hiperproducția de collagen la pacienții hipertensivi, care prezintă disfuncție diastolică semnificativă în pofida unei majorări ne semnificative a masei VS, ar fi o explicație plauzibilă pentru acest fenomen. Se consideră, că prevalarea forțelor biologice maladaptive asupra celor benefic adaptive se realizează conform celor trei ipoteze, expuse de Meerson FZ [99].

1. Hiperactivarea metalloproteazelor 9 (MMPs) și diminuarea concentrației inhibitorilor tisulari ai metalloproteazelor matriceale (TIMP 1 și 2) induce cross-linking-ul collagenului, astfel că VS hipertrofiat va începe să se dilate (fig. 1.1.). MMPs reprezintă o familie de proteine zinc-dependente și care include stromalazine, collagenaze, gelatinaze, rolul cărora nu este complet elucidat, dar activarea lor este demonstrată de unele studii experimentale [117].
2. Teoria stressului oxidativ și a oxid nitric-sintazei (NOS): factorii de creștere, inclusiv AT II, α -agoniștii, TNF- α și factorul mecanic promovează formarea radicalilor superoxizi (ROS). Stimularea producției de ROS are consecințe atât adaptive, cât și maladaptive, cu virarea de la

hipertrofie la concentrații reduse spre fibroză și apoptoză la concentrații sporite. Formarea de ROS este stimulată și de NOS inductibilă (iNOS).

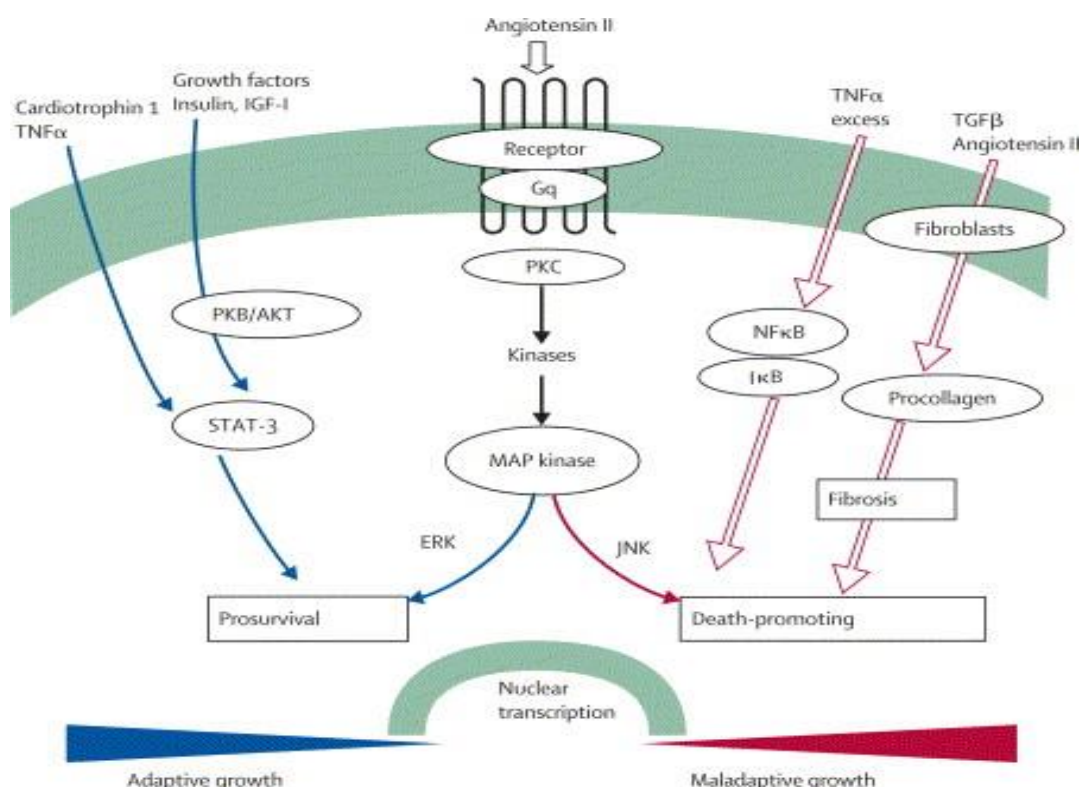


Fig. 1.1. Căile de semnalizare ale HVS. Opie Lionel H. et al. *Lancet*, 2006; 367:356-67

Căile de semnalizare situate la stînga conduc spre supraviețuirea miocitului (hipertrofie adaptivă); cele din dreapta - spre apoptoză și fibroză (hipertrofie maladaptivă). Calea de semnalizare este inițial comună, de la AT II spre proteinkinaze mitogen-activate (MAP), după care, în dependență de care membru al familiei kinazelor mediază stimulul, aceasta promovează efecte de “pro-supraviețuire” via kinazele extracelular-reglate (ERK) sau “pro-apoptoză”, via Jun N-terminal kinaza (JNK). AT II mai determină și fibroză. Citokine, precum cardiotrofina 1, factorul necrozei tumorale α (TNF) pot avea efecte de “pro-supraviețuire” la concentrații reduse sau “pro-apoptoză”, la concentrații sporite. PKC=protein kinaza C, PKB=protein kinaza B, IGF-I=factorul de creștere insulin-asemănător, TGF β =factorul de transformare β , NF κ B= factor nuclear κ B, I κ B=inhibitorul NF κ B

3. Activarea neurohumorală: activarea adrenergică și a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) sunt sistemele neurohumorale fundamentale în fiziopatogenia HTA, remodelării miocardului și determină tranziția spre insuficiență cardiacă clinic manifestă. Eliberarea reninei din aparatul juxtaglomerular este eliberată la intervenția unor stimuli: scăderea presiunii de perfuzie în arteriola aferentă, stimularea β -adrenoreceptorilor sau scăderea concentrației de sodiu în tubul contort distal. Nivelul de renină (și nu cel al

angiotensinogenului) determină rata de scindare a angiotensinogenului [128]. Cuplarea reninei și a proreninei cu receptorul de renină/prorenină (RER) a fost cercetată în ultimii ani. Această interacțiune induce o translocare la nivelul nucleului celular prin intermediul unui factor de transcripție denumit *promyelocytic leukemia zinc finger* (PLZF), care se soldează cu activarea fosfatidilinozitol-3-kinazei (PI3K) și cu alte căi patogenice, care conduc la creșterea celulară (fig. 1.2.) [129].

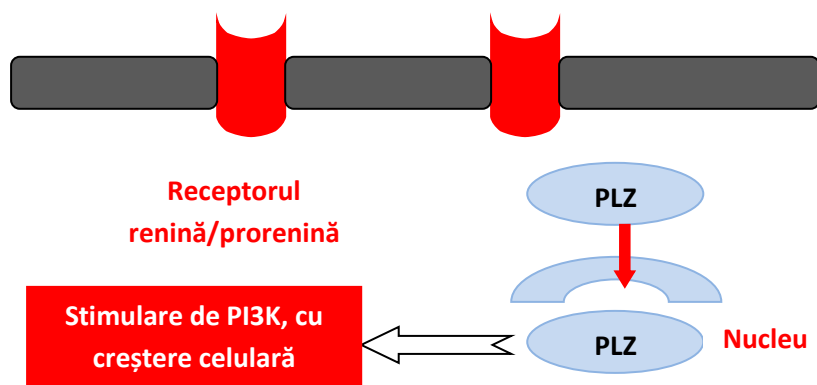


Fig. 1.2. Semnalizarea prin receptorul de renină/prorenină. Darabont RO, Cintează M.

Progrese în Cardiologie, 2010: 169.

PLZF= *promyelocytic leukemia zink finger*; PI3K= *fosfatidilinozitol-3-kinaza*.

Generarea AT II rezultă din clivarea unui dipeptid C-terminal din AT I sub acțiunea enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) . Aceeași ECA metabolizează în sens de degradare și alte substanțe: bradikina, substanța P, hormonul de eliberare a LH (*luteinizing hormone*), encefaline și lanțul β al insulinei [129]. ECA este țintă farmacologică a medicației antihipertensive, organoprotective și în IC, constituind un grup farmacoterapic major- inhibitorii ECA (IEC). În anul 2000 s-a publicat identificarea unui omolog al ECA- ECA2, insensibil la acțiunea IECA [130]. ECA2 catalizează AT I la AT (1-9) și AT II la AT (1-7) (Fig.1.3). AT II își exercită efectele biologice prin 2 tipuri de receptri: AT1 și AT2, care fac parte din familia receptorilor cuplați cu proteina G. Ei se cuplează cu următoarele căi de semnalizare: fosfolipazele A,C și D, inozitolfosfații, canalele de calciu și kinazele [131,132]. AT II și sistemul nervos simpatic se potențează reciproc atât la nivel central, cât și periferic, prin intermediul receptorilor AT 1 situați pe membranele presinaptice [133].

Odată cu inițierea răspunsului hiperadrenergic celular, are loc „*down-regulation*”- reglarea reductivă la nivel jos a β -adrenoreceptorilor miocardici și fosforilare, cu inhibiția

canalelor de Ca^{2+} sarcolemici, ceea ce va condiționa disfuncția ventriculară mecanică prin supraîncărcarea cardiomiocitelor cu Ca^{2+} .

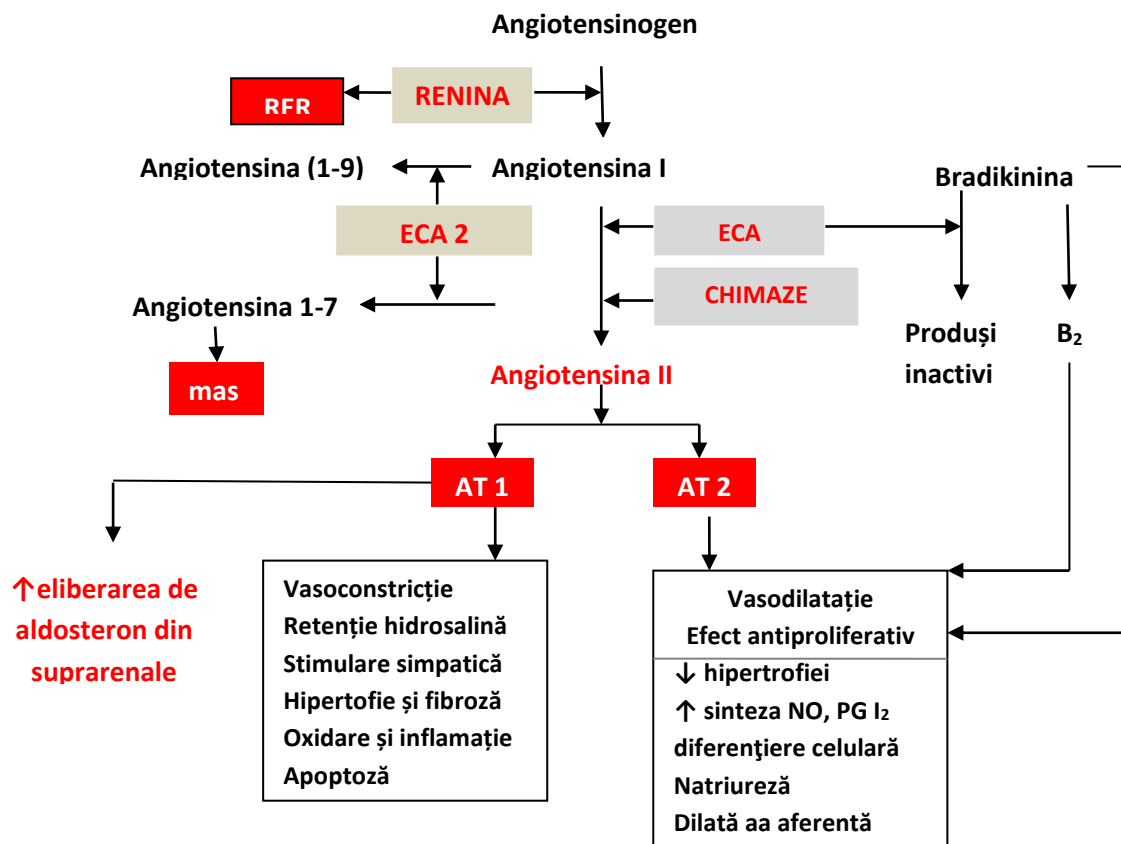


Fig.1.3. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Darabont RO, Cintează M. *Progrese în Cardiologie*, 2010:168.

RER=receptorul de renină; ECA= enzima de conversie a angiotensinei; AT=receptorul de angiotensină; B₂ – receptorii tip 2 ai bradikininei; NO= oxid nitric; PG I₂=prostaciclina.

Adițional, creșterea concentrației de AT II în miocitele cardiace amplifică formarea de ROS prin stimularea NAD(P)H oxidazei. Acestea, la rândul său, amplifică disfuncția endotelială și promovează inflamația. AT II promovează expresia mediatorilor profibrotici, activarea metaloproteinazelor și TGF- β . Combinarea dintre fibroză și apoptoză conduce spre un miocard hipocontractil și dissincronic (Fig.1.1). GMP ciclic combate efectul adrenergic nefast asupra sistemului cardiovascular. Sporirea concentrației de GMP ciclic genetic determinată, inhibă remodelarea maladativă a miocardului VS. Pentru preservarea cordului hipertrofic de insuficiență cardiacă clinic manifestă, activitatea metaloproteinazelor poate fi diminuată prin stimularea TIMPs sau prin restricția producției de ROS (fig.1.4). Rămâne o problemă prezența numeroaselor izoforme de metaloproteinaze și TIMPs, precum și multiplele surse de formare

ROS. Din aceste raționamente, aplicarea umană a remediilor care ar influența aceste verigi ale lanțului de mecanisme fiziopatologice este încă dificilă.

Deoarece sensibilitatea diverselor criterii electrocardiografice este redusă (7-35% în HTA gr II și 10-50% în HTA gr III), examenul ecocardiografic este procedura de elecție [117].

Într-un raport al studiului Treatment of Mild Hypertension, nici unul din cei 844 pacienți incluși nu au prezentat criterii ECG certe de HVS, în timp ce prezența ecocardiografică a fost documentată la 13% bărbați și 20% femei [134,135]. Criteriile ecocardiografice curente definesc $HVS \geq 95 \text{ g/m}^2$ pentru femei și $\geq 115 \text{ g/m}^2$ pentru bărbați [42,62].

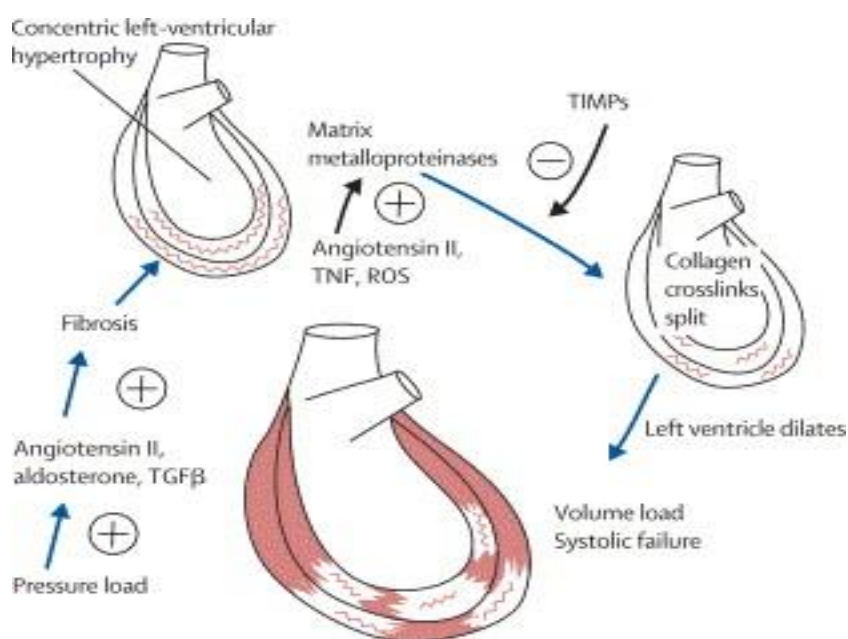


Fig. 1.4. Tranziția de la HVS concentrică spre un VS dilatat și insuficient. Lionel H Opie et al., *Lancet*, 2006; 367:356-67.

Metaloproteinazele (MMPs) clivează collagenul, iar TIMPs au rol opus. AT II reprezintă stimulul primar în formarea collagenului. MMPs dereglează crosslink-ul collagenului, determinând restructurarea celulară și dilatarea VS. ROS= radicali superioxi.

În concluzie, coordonarea SRAA este caracterizată de o dinamică a contrariilor. Într-un context patologic precum HTA, componentele SRAA se activează preferențial în direcția promovării creșterii celulare, fibrozei interstițiale, creșterii stress-ului oxidativ și inflamației. HVS apare ca efect adaptiv la valorile tensionale excesive dar, în timp, prin modificări structurale și funcționale aberante, devine un fenomen patologic, care se autoîntreține. HVS este una din cele mai frecvente complicații ale HTA, fiind substratul anatomic al disfuncției

diastolice de geneză hipertensivă cu implicații prognostice nefaste, alterând și calitatea vieții hipertensivului, iar corijarea acestor condiții patologice prezintă ținte terapeutice majore.

1.4. Disfuncția diastolică/ Insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată: pronostic, semnificație clinică și evaluare

Funcția diastolică a VS și rolul ei în performanța cardiacă.

Funcția diastolică a ventriculului stîng joacă un rol important în fiziologia și performanța cardiacă. Funcția diastolică normală presupune umplerea suficientă a VS pentru a produce un debit cardiac adecvat necesităților tisulare periferice, în condițiile menținerii unei presiuni medii în atriul stîng sub 12 mmHg [136,137, 138]. Lusitropia este abilitatea cardiomiocitului de a se relaxa. Statutul lusitropic este determinat atît de influențe biochimice și biomecanice (relaxarea activă), cît și de proprietățile biofizice ale inimii (rigiditatea pasivă) [137, 138, 139].

Conceptual, diastola ventriculară poate fi divizată în 4 faze [137,138, 139]:

1. *Relaxarea isovolumetrică*- perioada de la închiderea valvei aortice (VAo) pînă la deschiderea valvei mitrale (VM). Este ergodependentă și nu contribuie la umplerea ventriculară.
2. *Umplerea rapidă*- survine imediat după deschiderea VM și este responsabilă pentru 80-85% din umplerea VS. Este determinată de gradientul transmitral de presiune.
3. *Umplerea lentă sau diastasis*- determină doar 5% din capacitatea de umplere ventriculară și reprezintă perioada de umplere pasivă.
4. *Contractia atrială*- contribuția reprezintă doar 15% din volum ventricular restant, dar rolul devine crucial în menținerea debitului cardiac în timpul efortului fizic, tahicardiei, funcției sistolice/diastolice compromise și la vîrstnici, la care umplerea ventriculară pasivă precoce se alterează, dar umplerea globală este menținută datorită unei importante contribuții ale sistolei atriale. La ei, 30% din debitul cardiac depinde de această contracție.

În timpul depolarizării membranei celulare, are loc influxul unei concentrații mici de Ca^{2+} prin canalele de Calciu (Ca^{2+}) tip L, care sunt localizate la nivelul tubulilor transversși transmembranari în vecinătate cu reticulul sarcoplasmatic (RS). Acest influx stimulează eliberarea unei cantități mult mai semnificative de Ca^{2+} din RS în citoplasma celulei prin intermediul canalelor de Ca^{2+} -eliberatoare, cunoscute sub numele de ryanodine receptori (RyR2). După atingerea unei concentrații critice în citoplasmă, Ca^{2+} interacționează cu troponina C sarcomerică și permite astfel cuplarea actino-miozinică. În final, Ca^{2+} este recuperat din

citoplasmă în RS împotriva gradientului de concentrație prin intermediul pompei de Ca^{2+} -adenozintrifosfat- dependente (SERCA2a), localizată la nivelul RS. Această diminuare a nivelului de Ca^{2+} citoplasmatic determină sistarea contracției și inițierea relaxării (Fig. 1.5) [7,124,140]. Relaxarea miocardică are loc în mai multe etape ergodependente care încep prin disocierea Ca^{2+} de troponina C, detașarea actino-miosinică, fosforilarea fosfolambanului cu sechestrarea Ca^{2+} în reticulul sarcoplasmatic. Fosfolambanul (PLN) este o proteină reglatoare a activității pompei SERCA2a: în stare defosforilată PLN inhibă SERCA2a. Stimularea β -adrenergică determină fosforilarea PLN și activarea SERCA2a, care realizează recaptarea Ca^{2+} în RS. Disfuncția pompei SERCA2a determină reducerea vitezei și cantității de Ca^{2+} recaptate din citoplasmă, astfel alterând relaxarea ventriculară. În IC are loc reducerea activității atât a PLN, cât și a SERCA2a [8, 125]. O altă proteină reglatoare a nivelului intracelular de Ca^{2+} cu rol important în alterarea funcție diastolice este S100A1, care inhibă activitatea RyR și SERCA2a, iar în IC expresia ei este considerabil redusă [125].

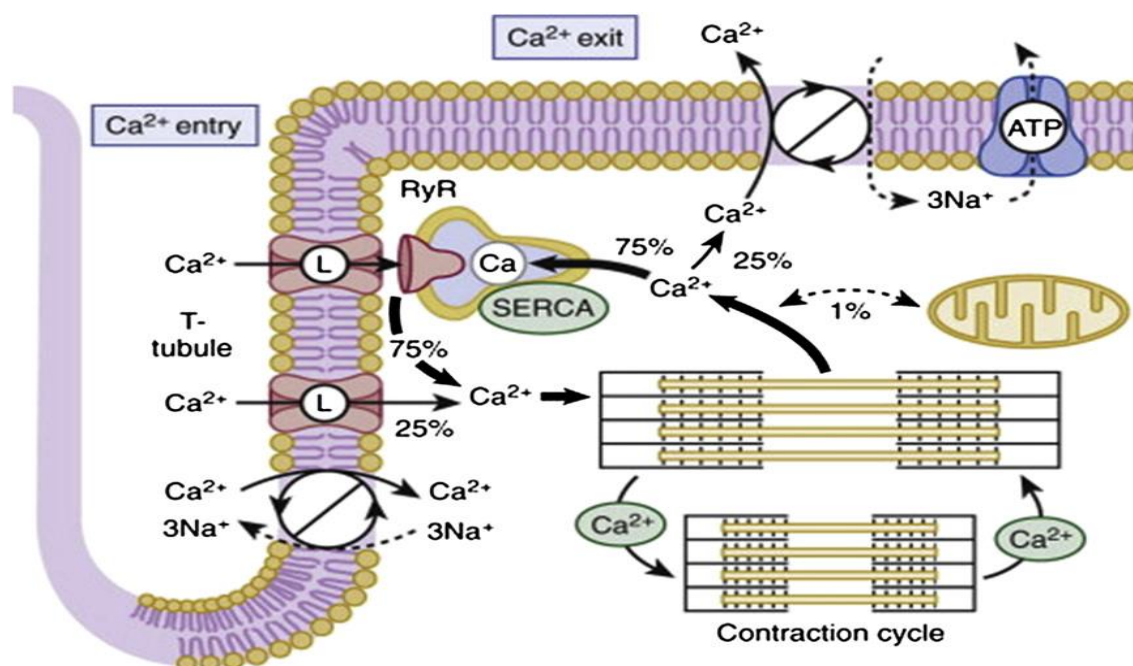


Fig.1.5. Fluxul de Calciu în miocard. Opie Lionel H et al., *Braunwald's Heart Disease*, 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012:459–86.

Ionii de Calciu (Ca^{2+}) intră în celulă prin canalele tip L de Ca^{2+} , care declanșează eliberarea de Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmatic (RS) cu inițierea contracției. Ca^{2+} părăsește miocitul via pompa $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. RyR=receptorul ryanodine; SERCA=pompa reticulară sarcoplasmatică adenosintrifosfat- dependent.

Troponina I, proteină care reglează cuplarea excitației-contracție, este vitală pentru realizarea normală a funcției diastolice; depleția de troponină I poate induce disfuncție diastolică.

La nivel cameral, acest proces rezultă în declinul presiunii în VS la un volum constant al camerei ventriculare (relaxare isovolumetrică), apoi urmează umplerea ventriculară, care se realizează la presiuni variabile (relaxare auxotonică). Relaxarea auxotonică este influențată de rigiditate. Relaxarea pasivă (rigiditatea) reprezintă modificarea presiunii intracamerale indusă de modificările de volum (dP/dV), invers proporțional distensibilității. Ea este determinată de proteinele miofilamentare (titina) și matricea extracelulară (MEC), care include collagen, fibronectină și elastină, dar mai este și o sursă de factori de creștere [141,142]. Adeziunea cardiomiocitului către matricea extracelulară este realizată via integrine - receptori membranari, care transduc excitația mecanică din ambianța celulei într-o cascadă de evenimente enzimatice intracelulare. Matricea de collagen este determinanta majoră a rigidității miocardului, iar excesul acesteia cauzează disfuncție diastolică.

Disfuncția diastolică (DD) este definită ca anomalii de umplere și relaxare ventriculară [138, 139].

Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (IC FE_p) este un sindrom clinic caracterizat prin semne și simptome tipice IC (semnele pot fi absente în stadiile precoce a IC sau în condițiile tratamentului diuretic), FE VS păstrată sau redusă neînsemnat (FE-45-50%), VS nedilatată și afectare structurală relevantă (HVS/AS dilatată) și/sau disfuncție diastolică (afectarea relaxării VS și umplerii ventriculare) [42,136, 143].

DD poate anticipa apariția HVS și precede instalarea disfuncției sistolice [141]. DD este notată la 25% din hipertensivii asimptomatici fără HVS și la 90% în prezența acesteia [143,144]. Riscul de tranziție de la DD spre IC FE_p este de 5.1%-10.5% per an [145]. Studiile recente care au evaluat ecocardiografic pacienții diagnosticați cu IC, au raportat o incidență a IC FE_p de 40%-70% [146,147]. Studiile bazate pe explorarea ecocardiografică au consemnat că pacienții cu disfuncție diastolică asimptomatică a VS au o incidență mai înaltă a mortalității generale, ajustate după vîrstă, sex și fracția de ejeție a VS, astfel DD fiind un factor de risc independent pentru mortalitate [148]. DD ușoară a fost asociată cu creșterea de 8.3 ori a riscului de mortalitate, iar DD moderată-severă – de 10.2 ori [148]. Studiile recente au demonstrat că pronosticul pacienților cu semne de IC FE_p ar fi în cele din urmă similar cu cel al IC FE_r [149] și corelează cu clasa funcțională a IC. La pacienții cu clasa funcțională II-III NYHA, rata mortalității anuale constituie 3.8% [11]. Odată spitalizați pe motiv de decompensare a IC, rata decesului la 1 an a constituit 27% în grupul pacienților cu IC FE_p vs 36% în grupul cu IC FE_r [150]. Rată similară a mortalității prin IC FE_p și IC FE_r a fost demonstrată de studiul Olmsted County, Minnesota, care a evaluat 6076 pacienți spitalizați în Mayo Clinic Hospitals pe motiv de

IC decompensată. Mortalitatea la 1 an a constituit 32% în grupul cu IC FEr și 29% în grupul IC FEp [151].

Prevalența și pronosticul IC FEp este dependentă de vîrstă, sex și rasă. Astfel, prevalența ei constituie 15% la persoanele cu vîrstă < 50 ani, 33% - în categoria de vîrstă 50-70 ani și mai mare de 50% la persoane peste 70 ani, iar după 80 ani aceasta o depășește pe cea a IC sistolice [152,153]. În acest grup de persoane, îmbătrînirea favorizează apariția unei forme particulare de insuficiență cardiacă în raport cu anomaliile relaxării ventriculare. DD la vîrstnici se explică prin diverse modificări în raport cu senescența, cînd coexistă modificări ale geometriei VS cu creșterea raportului grosime/raza cavității VS [154]. Creșterea rigidității marilor trunchiuri arteriale se comportă ca o supraîncărcare de presiune pentru VS la vîrstnici. La scară celulară, miocitele sunt mai puțin sensibile la acțiunea catecolaminelor, schimbările calcice sunt de calitate precară, cu o prelungire a timpului de contracție și de relaxare miocardică. Aceste alterări sunt determinate de o rarefacție a reticulului sarcoplasmatic și de o diminuare a activităților enzimatică și pompelor, care guvernează schimburile calcice [154]. Dovezile existente demonstrează că la această categorie de pacienți rata mortalității prin IC FEp este virtual similară cu cea prin IC sistolică [138, 139]. Femeile suferă de IC FEp mai frecvent (65-75%) decît bărbații (35-40%) din cauza longevității sporite a primelor și deci, a probabilității sporite de dezvoltare a fibrozei VS [152]. Afro-americanii prezintă o prevalență semnificativ mai înaltă comparativ cu alte rase din cauza incidenței sporite a HTA [152].

În tabloul clinic, semnul cel mai precoce al IC FEp este dispneea de efort. Rigiditatea camerală sporită determină impotența creșterii volumului telediastolic la efort. Ca rezultat, volumul-bătăie nu va spori adecvat necesităților și se va instala congestia venoasă pulmonară, care poate să se manifeste prin dispnee paroxistică nocturnă, ortopnee în caz de puseu hipertensiv, tahidisritmii. Examenul fizical evidențiază distensie venoasă cervicală (50%), fibrilație atrială (peste 75% din pacienți cu ICD), zgomotul III-IV cardiac (45%), raluri pulmonare (72%), deplasarea apexului cardiac (72%) [137,138,141].

IC FEp se caracterizează printr-o creștere a presiunii de umplere a VS, coexistînd cu o funcție sistolică păstrată [154]. În primul timp, VS se umple prin creșterea presiunii în amonte (atriul stîng, apoi capilarul pulmonar) cu apariția semnelor congestive și riscului de disritmii atriale. Într-un stadiu mai evoluat, VS nu se poate umple complet în telediastolă, deoarece volumele telediastolic și sistolic sunt reduse. Se cunosc 3 stadii ale DD [138,139]:

Stadiul I: reducerea umplerii ventriculare în protodiastolă în prezența unei presiuni normale în VS și AS cu complianță nealterată. Complianța reprezintă distensibilitatea VS sau modificările de volum față de variațiile de presiune (dV/dP). Clinic, pacientul este asimptomatic în repaus, dar poate prezenta reducerea capacității de efort, datorită umplerii ventriculare anormale.

Stadiul II (pseudonormalizare): presiunea de umplere a AS și VS sporesc, iar complianța VS scade semnificativ. Clinic pacienții prezintă dispnee de efort.

Stadiul III (final): alterare restrictivă severă a umplerii ventriculare și complianță ventriculară redusă sever. Clinic, pacienții prezintă diminuarea marcată a capacității funcționale, disritmii atriale (fibrilație atrială, aritmii supraventriculare). Acest stadiu reprezintă, de fapt, insuficiența cardiacă diastolică.

Evaluarea funcției diastolice

Evaluarea funcției diastolice VS trebuie să reprezinte o parte integrală a examenului de rutină a pacientului cu dispnee. Conform recomandărilor pentru evaluare ecocardiografică a funcției diastolice elaborate de Asociația Europeană de Ecografie/Societatea Europeană de Cardiologie 2009, ECO-CG transtoracică este recomandată pentru evaluarea funcției și structurii cardiace, inclusiv a funcției diastolice și FE VS pentru a putea stabili diagnosticul de IC, planifica și monitoriza tratamentul sau obținerea informațiilor referitoare la pronosticul pacientului cu clasa de indicație clinică I și nivel de dovezi C [9,155, 156, 157]. ECO-CG este o metodă neinvazivă și sigură de evaluare a funcției diastolice. Parametrii ECO-CG care se referă la anomaliile funcției diastolice, au fost întruniți în termenul „diastologie”. Acesta caracterizează dinamica relaxării și umplerii ventriculare și integrarea lor în practica clinică. Indicatorii ECO-CG de bază ai funcției diastolice sunt: mișcarea valvei mitrale (VM); dilatarea AS (indexarea volumului AS la suprafața corporală; $N < 28 \text{ ml/m}^2$, AS dilatat $> 34 \text{ ml/m}^2$), pattern-ul fluxului transmitral; fluxul venos pulmonar. Tsang și co., au înaintat un simplu și util indice al DD, afirmând că volumul AS în evaluarea DD prezintă aceeași semnificație, precum „FE în caracterizarea funcției sistolice” [158]. Examenul Doppler al fluxului diastolic transmitral este explorarea cea mai utilizată pentru evaluarea funcției diastolice, care poate fi divizată în: determinarea parametrilor relaxării active și rigidității pasive [138, 152]. Parametrii relaxării active sunt:

➤ *Viteza maximă a fluxului mitral (E)* – viteza fluxului transmitral în protodiastolă. Pe parcursul relaxării ventriculare, odată cu descreșterea presiunii în VS, viteza fluxului transmitral crește, generând unda E la examenul Doppler ecocardiografic. În mod normal, viteza cea mai mare a fluxului transmitral se înregistrează în diastola precoce (protodiastolă), imediat după deschiderea valvei mitrale (VM). Creșterea treptată a presiunii în VS determină descreșterea

gradientului presional transmitral. Rata descreșterii gradientului presional este denumită *timpul de decelerare a undei E (TD)*, care este un indicator al complianței ventriculare; cu cât presiunea în VS crește mai rapid, cu atât devine mai scurt TD (N – 180-240 ms) [138,139].

➤ *Contrația atrială (unda A)*- reprezintă gradientul presional transmitral în telediastolă, produs de contrația atrială. Presiunea în AS crește odată cu contrația atrială în faza IV a diastolei (telediastolă), sporind gradientul presional transmitral și producând o nouă deflecție la examenul Doppler ecocardiografic, determinând viteza undei A mitrale. Contrația atrială depinde de complianța, volumul și contractilitatea AS, deoarece aceasta are loc în mod normal după relaxarea completă a VS. Dat fiind faptul, că contribuția contracției atriale la umplerea VS în diastolă reprezintă ~ 30%, la examenul ecocardiografic unda A mitrală are o amplitudine mai mică comparativ cu unda E mitrală, iar raportul $E/A > 1$, fiind dependent de vîrstă și sex (N – 0.75-1.5). Inversarea raportului E/A este asociat cu o sporire semnificativă a riscului de evenimente cardiovasculare, fapt demonstrat de studiul PIUMA [103,159].

Mai recent, relaxarea activă isovolumetrică este quantificată prin calculul:

- Peak-ului descreșterii instantanee a presiunii VS imediat după închiderea VAo ($-dp/dt$);
- Timpului de relaxare isovolumetrică (TRIV) – intervalul de timp de la închiderea VAo și pînă la deschiderea VM (N – 80-110 ms);
- Timpului descreșterii presiunii isovolumetrice a VS (τ). Acesta este cel mai utilizat parametru de evaluare a relaxării isovolumetrice și reflectă timpul necesar descreșterii presiunii în VS cu 2/3 de la inițial.

Modificările ecocardiografice conform stadiilor de progresie a DD sunt [138,140, 160, 161]:

Stadiul I (relaxare întârziată) - dimensiunile AS sunt normale, dar la examenul ecocardiografic poate apărea „hipocontractil”. Funcția sistolică este normală. Viteza fluxului transmitral în protodiastolă (unda E) e puțin redusă, viteza undei A puțin majorată, raportul $E/A \leq 1$ și TD prelungit > 240 ms, TRIV prelungit > 110 ms.

Stadiul II (pseudonormalizare) – viteza fluxului transmitral apare normală (creșterea vitezei undei E și diminuarea vitezei undei A), $1 < E/A < 2$ iar TD e normal din cauza sporirii presiunii în AS în contrapondere descreșterii presiunii în VS în protodiastolă. Această pseudonormalizare poate condiționa erori de diagnostic ai DD. AS este mărit în dimensiuni, iar presiunea telediastolică în AS și VS sunt crescute. Pentru diferențierea pattern-ului normal al fluxului transmitral de cel „ pseudonormal”, este evaluat fluxul venos pulmonar. În sistola atrială are loc un flux retrograd minim în venele pulmonare, determinat de creșterea presiunii în timpul contracției atriale. În normă, viteza fluxului venos pulmonar este mai înaltă în sistolă decît în

diastolă. În DD, atunci când presiunea AS este majorată, fluxul venos este maxim în diastolă, când VM e deschisă.

Stadiul III(restrictiv) – presiunile de umplere sunt marcat majorate, AS hipocontractil, mărit în dimensiuni. Presiunea în AS e mărită, dar viteza fluxului transmitral protodiastolic scade brusc din cauza majorării rapide a presiunii în VS necompliant, astfel că telediastola produce o umplere minimă sau chiar absența ei, $E/A > 2$, TRIV, TD sunt scurtate. Prezența pattern-ului restrictiv este asociat cu o mortalitate mai înaltă [162].

Algoritmul clasificării ECO CG a DD este prezentat în figura 1.6 [163].

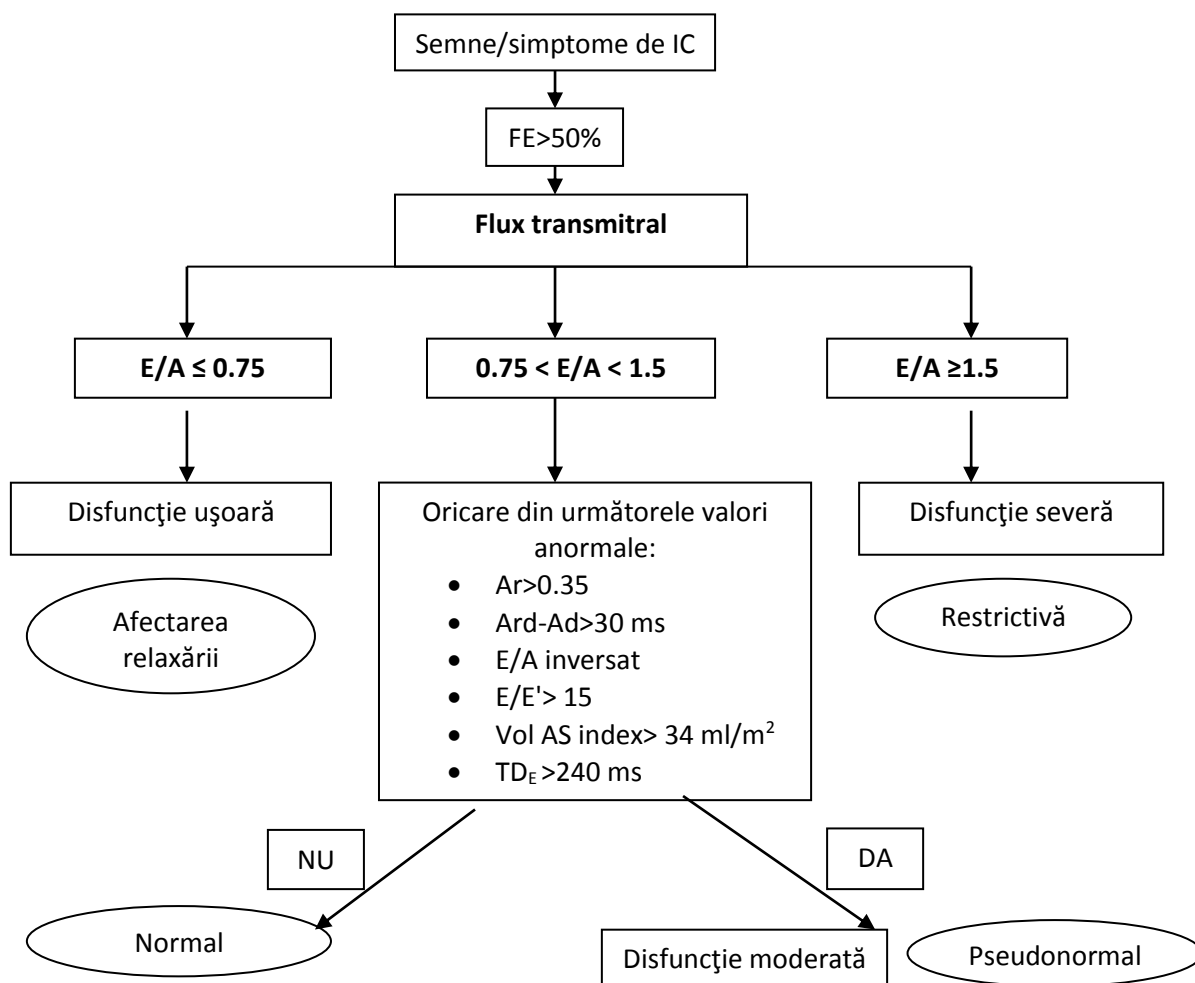


Fig. 1.6. Algoritmul clasificării ecocardiografice a IC FEp. Wachter R., *Heart Failure Clin* 10(2014):403

E – fluxul transmitral protodiastolic; *A*- fluxul transmitral presistolic; *E/A inversat*- *E/A* în timpul efectuării manevrei Valsalva ≥ 0.5 ; *Ar* – viteza fluxului venos pulmonar retrograd în AS; *Ar* – durata undei A; *Ard* – durata fluxului venos pulmonar retrograd în AS.

1.5. Strategii terapeutice în HTA

Deoarece HTA este foarte frecventă, deseori asimptomatică și evoluează tacit pentru timp îndelungat, ea mai este numită "ucigașul silențios". În pofida recunoașterii unanime a HTA ca celui mai răspândit factor de risc cardiovascular, precum și avantajul tratării acesteia, HTA rămîne a fi slab depistată și controlată în majoritatea țărilor lumii, inclusiv în cele cu un sistem avansat de ocrotire a sănătății [164, 165]. În acest sens, The World Hypertension League (WHL) a recunoscut, că peste 50% din populația globală nu este avertizată despre existența acestei suferințe. Conform studiului NHANES III, atingerea valorilor-țintă a TA la hipertensivii din SUA în vîrstă de 18-74 ani a fost realizată doar la 24.4% subiecți [166]. Un studiu efectuat timp de 2 ani în 5 spitale ale Veterans Administration Hospitals în nord-estul SUA, a demonstrat o rată joasă a controlului TA, rămînînd $>160/90$ mmHg la 40% pacienți [167]. Studiul PHARE 1, efectuat în Franța, a demonstrat că doar 24% din hipertensivii tratați aveau valori TA normale; 5 ani mai tîriu această rată a sporit la 31.5% în studiul PHARE 2 [39,168].

Tratamentul antihipertensiv îmbunătățește pronosticul cardiovascular direct proporțional reducerii nivelului tensional, fapt demonstrat de studiile HDFP, HOT și BBB [168]. Meta analiza BTLTTC a evidențiat reducerea riscului relativ de AVC cu 20%, CPI – 19%, al evenimentelor cardiovasculare majore cu 15%, fără modificarea riscului mortalității generale sau de cauză cardiovasculară la administrarea unor programe terapeutice mai intense comparativ cu unele mai moderate [39, 166, 169]. Datele meta-analizei efectuate de Collins și coautorii, au arătat că orice tratament antihipertensiv apt să reducă TAD cu 5-6 mmHg, diminue riscul de AVC cu 50%, iar al evenimentelor coronariene – peste 20% [39,165]. În studiul Framingham, tratamentul HTA timp de 20 ani a redus mortalitatea cardiovasculară și totală cu 60% [62]. Strategiile terapeutice moderne vizează nu doar controlul valorilor TA, dar și ameliorarea profilului de risc cardiovascular [170]. Studiile epidemiologice și practica clinică au demonstrat clusterizarea înaltă a FR cardiovasculari: mai puțin de 20% din hipertensivi nu prezintă nici un alt FR, iar 80% - 1 și mai mulți FR asociați [169]. În acest sens, numeroase studii au atenționat asupra faptului că beneficiul diminuării TA este proporțional nivelului de risc adițional. Studiul VALUE indică o reducere semnificativă a evenimentelor cardiovasculare la un control strict și prompt al TA la pacienții cu risc înalt [171]. Aceleași rezultate se observă și la analiza post-hoc al studiului HOT, care a demonstrat un beneficiu net superior al reducerii TAS/TAD la pacienți cu risc adițional înalt/ foarte înalt, dar nu și la cei cu un nivel de risc mai redus [172]. Totodată, prezența FR determină dificultăți suplimentare în atingerea valorilor-țintă. Astfel, chiar dacă rata „responderilor” (reducerea TAS și TAD ≥ 20 mmHg și 10 mmHg, respectiv) pentru orice agent este de ~50% [62], abilitatea de a atinge valorile țintă la utilizare în monoterapie nu depășește 20-30% (cu

excepția subiecților cu HTA st I) [173]. Pentru celelalte cazuri, inclusiv în prezența FR asociați, este necesară indicarea terapiei combinate pentru atingerea valorilor țintă. Astfel, terapia combinată a fost necesară la ~60% pacienți incluși în studiul LIFE, la ~80% - în studiul INVEST și la ~ 50% din studiul SAMPLE [174].

Obiectivul tratamentului HTA constă în reducerea valorilor TA și corectarea anomaliilor metabolice cu diminuarea riscului de boli cardiovasculare și afectarea organelor-țintă, fără a compromite calitatea vieții pacientului. Deoarece SRAA este „piatra de temelie” în perpetuarea HTA și afectarea organelor-țintă, blocarea SRAA are efecte benefice precum: antihipertensiv, antiproliferativ, antiinflamator, antiischemic și de diminuare a stress-ului oxidativ [175, 176, 177] (Fig. 1.3) În ultimii ani se adresează din ce în ce mai frecvent următoarea întrebare: terapiile active asupra SRAA pot contribui la protecția cardiovasculară și prin efecte specifice de clasă ori de moleculă sau acționează numai prin controlul TA? La prima vedere răspunsul ar fi unul negativ referitor la efectul de clasă și asta pentru că multiplele analize ale studiilor clinice care au comparat medicamente antihipertensive din clase diferite au demonstrat beneficiul reducerii *per-se* a TA. Meta-analiza lui Law și coautorilor a 147 studii a demonstrat că, pentru o scădere similară a valorilor TA, protecția față de mortalitate și morbiditate cardiovasculară este identică [178]. La o analiză mai aprofundată însă, devine relevant faptul că IEC și ARA II sunt mai eficienți decât alte clase de antihipertensive în prevenirea sau regresia afectării subclinice de organ. Un exemplu l-ar putea constitui eficiența ARA II și IEC în reducerea HVS. Cel mai valoros argument în favoarea unei acțiuni dincolo de reducerea TA derivă din protecția pe care IEC și ARA II o conferă în IC, după IMA sau boală coronariană stabilă, inclusiv la pacienți cu valori TA în limite normale [179]. Reșind din biologia SRAA, efectele „dincolo” de reducerea TA ale IEC/ARA II, constau în exercitarea unei potente organoprotecții. Efectele cardioprotective ale IEC au fost demonstrate de numeroase studii multicentrice mari (HYCAR, RACE, HOPE, SECURE) [167]. În studiul Australian Blood Pressure Study, pacienții randomizați pentru administrarea IEC au demonstrat o reducere a numărului de evenimente cardiovasculare comparativ cu grupul, care administra diuretice tiazide [180]. Aceste rezultate concordă cu observațiile clinice și experimentale care susțin că activarea SRAA depinde de context, după cum o relevă și comportamentul diferit al receptorilor AT1 și AT2 în miocardul patologic față de cel sănătos. În consecință, medicația care blochiază specific SRAA ar fi utilă, îndeosebi, la pacienții la care SRAA este intens activat: în HTA asociată cu HVS sau nefropatie, IMA, IC și la persoanele cu risc cardiovascular înalt, chiar în absența disfuncției sistolice VS sau HTA [129]. Totuși, experiența clinică și datele experimentale au evidențiat unele dezavantaje ale acestui grup de medicamente. Enzima de conversie a AT II este responsabilă de formarea doar a

15-20% din totalul de AT II circulantă, iar la nivel cardiac, 90% din AT II este sintetizată prin mecanisme non-ACE-dependente (locale: chimaze, catepsina G, tonine). Prezența acestor „căi alternative” explică fenomenul „de scăpare a IEC”, când sinteza AT II și aldosteronului are loc în prezența IEC. Această particularitate biologică a SRAA sugerează unele diferențe între IEC și ARA II [181]:

- IEC nu afectează generarea AT II prin căi non-ACE-dependente, în timp ce ARA II antagonizează quasitotal efectele tuturor receptorilor tip 1 a AT II ;
- IEC afectează ambele tipuri de receptori ai AT II în mod egal, în timp ce ARA II își exercită efectul prin blocare selectivă a receptorilor de AT1 și păstrează efectele benefice de stimulare a receptorilor de AT2.
- IEC interferează cu sistemul kallikrein-kininic, în timp ce ARA II– nu, determinând o incidență mai mică a reacțiilor adverse.

Astfel, ARA II ar prezenta unele avantaje față de IEC, care ar reieși din diferențele în mecanismul de acțiune. Datele acumulate din multitudinea de studii efectuate, demonstrează acțiunea antihipertensivă, organoprotectoare, dar și efectele pleiotrope ale ARA II (antiaterosclerotic, antidiabetic, antiagregant, hipuricemic și antiaritmie) [182].

Semnificația clinică și prognostică a tratamentului convențional activ asupra SRAA și relația cu HVS

Într-un studiu de cohortă al unui grup de hipertensivi, care niciodată nu au administrat tratament specific, masa VS a fost strâns asociată cu concentrații înalte de AT II [176]. Analiza subsecventă a demonstrat că activitatea sporită și supresia insuficientă a SRAA corespunde unei HVS excesive [181,183]. Numeroase studii raportează asocierea dintre diverse genotipuri ale SRAA și gradul remodelării miocardului VS [184,185]. Astfel, variabilitatea genei receptorilor tip 1 AT II modulează gradul HVS la bărbați hipertensivi și este un predictor al evenimentelor coronariene.

Regresia HVS este asociată cu numeroase beneficii [185,186]. Masa VS poate fi redusă și prin intervenții non-farmacologice, în special scăderea ponderală care este efectivă la hipertensivii obezi independent de nivelul TA [103]. Studiul THOMS a monitorizat electrocardiografic masa VS la 819 subiecți cu HTA gr I-II timp de 4 ani și a demonstrat, că modificarea stilului de viață reduce semnificativ TA și diminuează masa VS la 30% pacienți [103, 187]. Numeroase studii demonstrează reversibilitatea HVS la reducerea TA. Determinantele majore sunt durata tratamentului și gradul diminuării TA. Studiul SAMPLE a arătat, că modificarea masei VS la administrarea IEC corelează cu gradul de control al TA medii/24 ore,

dar nu și cu valorile TA de oficiu [67]. Numeroasele studii terapeutice demonstrează regresia HVS la administrarea IEC și ARA II: LIFE, HYCAR, CATCH, RACE, SILVHIA, SILVER, TELMAR, PRESERVE, ELVERA [37,103,173]. La moment se remarcă sporirea interesului clinic față de tratamentul fibrozei miocardice. Pentru același nivel de descreștere a TA după 6 luni de tratament, Brilla și co., au demonstrat că lisinoprilul diminue cantitatea colagenului și hidroxiprolinei în miocard și îmbunătățește parametrii funcției diastolice, în timp ce hidroclorotiazida nu a prezentat astfel de efecte, ci doar a redus diametrul cardiomiocitelor [188]. Dovezile experimentale și umane recente demonstrează regresia fibrozei sub acțiunea ARA II [189]. Studiul ANBP 2 a comparat IEC vs diuretice în tratamentul persoanelor vîrstnice cu risc cardiovascular relativ redus. La subiecții de sex masculin tratamentul cu IEC a fost mai eficient decît cel diuretic în prevenirea evenimentelor cardiovasculare, inclusiv IMA, dar nu și AVC, în pofida unei reduceri similare a TA în ambele grupuri de pacienți [180, 190].

1.6. Concluzii la capitolul 1.

1. Ultimul ghid de management al Hipertensiunii arteriale (2013), emis de Societatea Europeană de Hipertensiune și Societatea Europeană de Cardiologie, a stipulat unificarea valorilor-țintă a tensiunii arteriale sistolice atît la hipertensivii aflați la risc cardiovascular înalt, cît și redus, fiind sub 140 mmHg sistolic.
2. Monitorizarea ambulatorie automată reprezintă o metodă simplă și reproductibilă de evaluare a pacientului hipertensiv. Dovezile existente fortifică valoarea pronostică superioară și acuratețea stabilirii riscului cardiovascular al MAATA comparativ cu măsurarea de oficiu a tensiunii arteriale.
3. Ecocardiografia este o tehnică utilă și sigură în evaluarea afectării subclinice a cordului în HTA și trebuie efectuată la toți pacienții în scopul stratificării riscului cardiovascular. Aprecierea ecocardiografică a HVS este un factor de risc independent pentru mortalitate și morbiditate cardio/cerebro-vasculară și renală, fiind un biomarker fiabil al leziunilor multiple de organe-țintă.
4. La pacientul hipertensiv alterarea funcției diastolice poate precede apariția remodelării miocardice, iar prezența acesteia identifică hipertensivii categorizați la risc cardiovascular sporit independent de masa miocardului VS și de valorile TA.
5. Abordarea terapeutică liberă a pacientului în sensul inițierii monoterapiei cu oricare din clasele de agenți antihipertensivi recomandați. Totuși, luînd în considerare rolul hotărîtor al SRAA în declanșarea HTA și progresiei spre afectarea de organe-țintă, terapiile convențional active asupra SRAA ar prezenta unele avantaje față de alte clase de remedii antihipertensive. Dicolu de reducerea *per-se* a TA, IEC și ARA II asigură ameliorarea pronosticului într-o serie de

condiții patologice caracterizate de activarea în exces SRAA: HVS, nefropatie hipertensivă, insuficiență cardiacă.

6. Ameliorarea profilului de risc cardiovascular al pacientului hipertensiv prin intermediul blocării SRAA este cauzată de reducerea TA, dar și de efectele non-hemodinamice adiționale. IEC și ARA II au demonstrat cea mai eficientă intervenție în reducerea afectării hipertensive de organe-țintă. Noi aspecte ale modulării farmacologice a SRAA continue să fie cercetate. În acest sens, rămân actuale studiile de calibru mic, care sunt bazate pe studiile de mare amploare, dar care ajută la perpetuarea noilor cunoștințe bazate pe dovezi, fapt care ar facilita dezvoltarea strategiilor medicamentoase noi în scopul perfectării tacticii terapeutice.

Problema de cercetare a prezentei lucrări rezidă în absența unor scheme terapeutice eficiente în controlul valorilor TA, regresiei HVS, ameliorării funcției diastolice și clasei funcționale NYHA a IC FEp, în contextul în care strategia veche "*one-size-fits-all*" nu mai e actuală. Odată cu elaborarea conceptului de fenomapping al IC FEp, a fost evidențiată necesitatea diferențierii tratamentului în funcție de condiția clinică subiacentă. Astfel, scopul și obiectivele acestui studiu au vizat determinarea eficienței antihipertensive și cardioprotectoare a două grupuri farmacoterapice diferite cu mecanisme distincte de acțiune- IEC versus ARA II. Eficiența antihipertensivă și organoprotectoare a Ramiprilului este dovedită de numeroase studii multicentrice randomizate. Eprosartanul este singurul ARA II care modulează activitatea SRAA și hiperactivarea simpatică, fapt care ar sugera beneficii potențiale și adiționale efectelor antihipertensiv și cardioprotector de clasa specifice atât IEC, cât și altor reprezentanți ai ARA II.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica loturilor de studiu la etapa inițială

În perioada 2008-2011 au fost supuși screening-ului 162 pacienți spitalizați în IMSP "Institutul de Cardiologie", departamentul "Hipertensiuni arteriale". Pe parcurs, 61 pacienți au decăzut din studiu din diverse motive: 2 pacienți au decedat (1 pacient- AVC hemoragic, 1 pacient- cancer pancreatic); 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. Astfel, au finalizat studiul 101 pacienți cu HTA gr II-III, disfuncție diastolică, IC FEp și fără condiții clinice asociate.

La vizita primară și aprecierea eligibilității pentru înrolare în programul de evaluare și tratament, pacienții au semnat un acord informativ pentru participare în studiu. Medicația antihipertensivă anterioară a fost suspendată pentru o perioadă de 3 săptămâni (*wash-out period*), timp în care pacienților li s-a recomandat controlul TA cu preparate cu durată scurtă de acțiune. După aceasta perioadă pacienții au venit la a 2-a vizită, când li s-a confirmat prezența valorilor tensionale excesive. Durata de supraveghere și tratament a constituit 1 an cu dinamica reexaminărilor – 3,6, 9 și 12 luni.

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,
- vîrsta 18-60 ani

Criteriile de excludere au fost:

- HTA secundară,
- cardiomiopatia hipertrofică,
- boli ale pericardului
- cardiopatie ischemică,
- diabet zaharat
- fibrilație atrială,
- insuficiență cardiacă cu fracția de ejeecție redusă
- blocuri fasciculare,
- dislipidemii, ce necesită tratament cu statine

- valvulopatii dobândite/congenitale
- insuficiență renală cronică (BCR st IV-V K/D.O.Q.I.)

Pacienții au fost examinați conform unui chestionar special, care prevedea:

1. examenul clinic general cu determinarea indicelui masei corporale (Quetelet);
2. examen de laborator: hemoleucograma, examen biochimic (ureea, creatinina, glicemia, bilirubina, transaminazele, ionograma, colesterolul total, trigliceride, lipoproteidele cu densitate înaltă și joasă), sumarul urinei, probele funcționale renale, proteinuria diurnă;
3. examene instrumentale: electrocardiografia de repaus în 12 derivații, testul de efort fizic dozat (cicloergometria), radiografia de ansamblu a cutiei toracice, ecocardiografia transtoracică în regim Doppler color și pulsatil, ultrasonografia organelor cavității abdominale+ suprarenalele, retinoscopia, monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale;
4. la necesitate s-au efectuat: coronarografia, aortografia supraselectivă a arterelor renale, examinarea activității hormonale serice și urinare (metanefrinele, cortisolul, aldosteronul), tomografie computerizată abdominală.

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

Lotul I- 56 pacienți (29 bărbați, 27 femei), cărora li s-a administrat medicația combinată: Indapamid (2,5 mg/zi) + Ramipril (5-20 mg/zi). La necesitate a fost majorată doza de Ramipril de la 5 mg inițial până la 20 mg/zi la fiecare 7-14 zile (doza medie $15,3 \pm 1,2$ mg/zi).

Lotul II- 45 pacienți (20 bărbați, 25 femei), care au administrat Indapamid (2,5 mg/zi) + Eprosartan (600-1200 mg/zi, doza medie - $850 \pm 12,4$ mg/zi). Majorarea dozei de Eprosartan a fost efectuată la necesitate de la 600 mg/zi la 1200 mg/zi pe parcurs de 7-14 zile.

Criteriul de bază al eficienței tratamentului a constituit atingerea valorilor-țintă a tensiunii arteriale TAS<140 mmHg și TAD<90 mmHg.

Design-ul studiului este prezentat în figura 2.1.

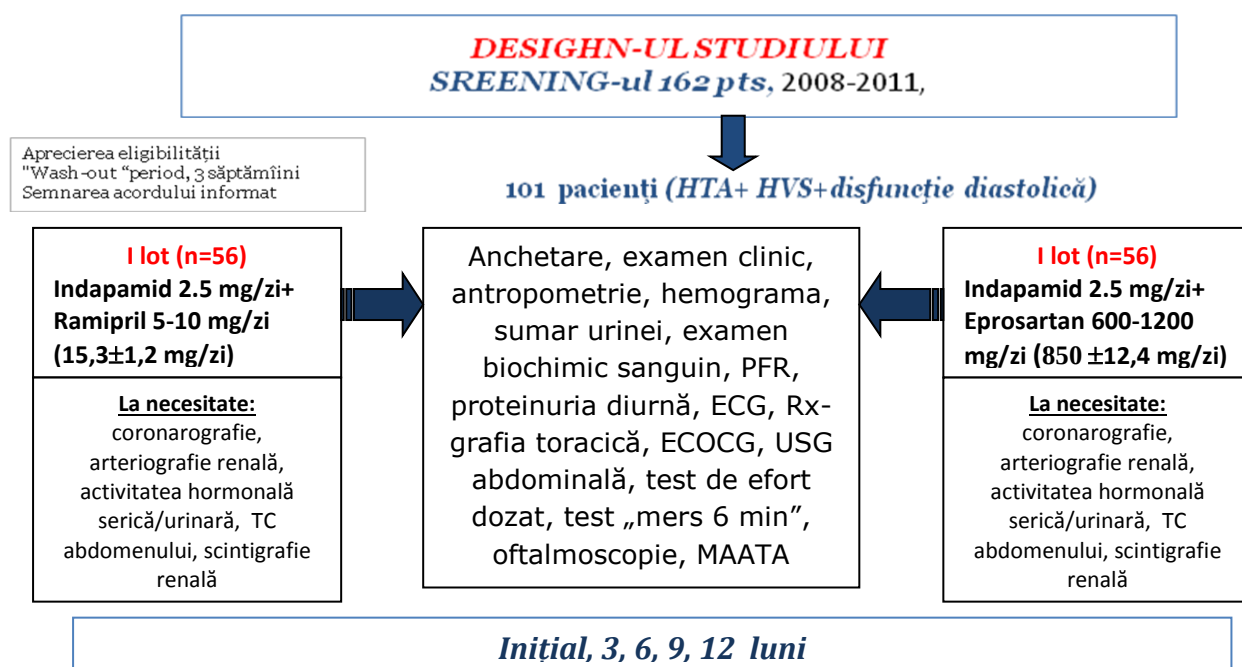


Figura 2.1. Design-ul studiului

2.2. Metode de investigare

Anchetarea

La înrolarea în studiu, dar și la fiecare etapă de evaluare, pacienții au fost examinați conform unui chestionar, care a inclus referințe la modul de viață, mediul de ambianță, regimul alimentar, anamnesticul eredo-colateral, prezența FR cardiovasculari, durata afecțiunii, starea subiectivă a pacientului la inițial și pe parcursul tratamentului, apariția reacțiilor adverse.

Examenul clinico-fizical

A fost efectuat la toate etapele de cercetare și a prevăzut: aprecierea particularităților sistemului cardiovascular, pulmonar, renal, endocrin și altor sisteme de organe; determinarea indicilor antropometrici (înălțimea, greutatea, indicele masei corporale), parametrii hemodinamici vitali – frecvența contracțiilor cardiace, tensiunea arterială sistolică și diastolică, frecvența excursiilor respiratorii. Aprecierea tensiunii arteriale a fost efectuată după 5 min de repaus conform metodei standard: cu ajutorul sfigmomanometrului osciloscopic s-a determinat tensiunea arterială sistolică (TAS) și diastolică (TAD) în corespundere cu prima și a cincea fază a zgomotelor Korotkoff, atât în poziție clinostatică, cât și în ortostatism, fiind efectuate minimum 2 determinări la intervale de 1-2 minute la ambele brațe.

Metode instrumentale

Examenul ECG

A fost efectuat după metoda standard cu ajutorul aparatului Fukuda Denshi Cardimax FX-326 U cu 3 canale. Voltajul electrocardiografic a fost calculat în conformitate cu:

1. Indicele Sokolow- Lyon: **$S(V1) + R(V5 \text{ or } V6) > 35 \text{ mm (3.5mV)}$** [191, 192];
2. Criteriul Cornell: **$S(V3) + R(avl) > 28 \text{ mm la bărbați}$**
 $S(V3) + R(avl) > 20 \text{ mm la femei}$ [193].

Examenul Ecocardiografic:

A fost efectuat în regim M, B-mode, Doppler-color și pulsatil la aparatul "Siemens Sono" LineVersa Plus (Germania) cu frecvența emiterii de 3,5 MHz. Conform recomandărilor Societății Americane de Ecocardiografie/ Societății Europene de Cardiologie (2009) [143, 157], s-au determinat parametrii principali care descriu funcția diastolică și remodelarea VS:

- **aprecierea patternului fluxului transmitral:** raportul E/A (valori de referință- $0,75 < E/A < 1,5$), timul de decelerare a undei E (TD_E , - 180-220 ms), fluxul venos pulmonar,
- **estimarea relaxării VS:** timpul de relaxare isovolumetrică (TRIV - 80-110ms), unda E (0.5-0.9 m/s), unda A (0.45-0.7 m/s).
- **evaluarea hipertrofiei miocardului VS și geometriei remodelării ventriculare:**

1. Masa miocardului VS (MMVS, g), calculată după formula Devereux (Formula 2.1) [194]:

$$\text{MMVS(ASE)} = 0.8 (1.04 ([\text{DTD VS}_{\text{CM}} + \text{SIV}_D + \text{PPVS}_D]^3 - [\text{DTD VS}]^3)) + 0,6 \text{ g. (2.1)}$$

2. Indicele masei miocardului VS (IMMVS, g/m²), calculată după formula **Dubois** (Formula 2.2) [195]:

$$\text{IMMVS(Dubois)} \text{ g/m}^2 = \text{MMVS} / \text{aria S corp (2.2)} \text{ (valori de referință- } 43\text{-}95 \text{ g/m}^2 \text{ femei, } 49\text{-}115 \text{ g/m}^2 \text{ la bărbați; patol cut-off } \geq 110 \text{ g/m}^2 \text{ pentru femei și } \geq 116 \text{ g/m}^2 \text{ pentru bărbați).}$$

3. Grosimea relativă a peretelui posterior al VS (**GRPP VS**) (Formula 2.3):

$$\text{GRPPVS} = \frac{2 \times \text{PPVS}}{\text{DTD VS}} \text{ (2.3)} \quad (\text{N - } 0.22\text{-}0.42\text{- femei, } 0.24\text{-}0.42 \text{ –barbati})$$

DTD VS

În baza IMMVS și GRPP VS poate fi categorizată geometria remodelării ventriculare în cele 4 tipuri (Tab. 2.1):

Tabelul 2.1. Aprecierea tipului de remodelare VS

	HVS concentrică	HVS excentrică	Remodelare concentrică	VS normal
IMMVS	$\geq 110 \text{ g/m}^2$ la femei $\geq 116 \text{ g/m}^2$ la bărbați	$\geq 110 \text{ g/m}^2$ $\geq 116 \text{ g/m}^2$	$< 95 \text{ g/m}^2$ $< 115 \text{ g/m}^2$	$< 95 \text{ g/m}^2$ $< 115 \text{ g/m}^2$
GRPPVS	> 0.42	< 0.42	> 0.42	< 0.42

În baza patternului fluxului transmitral și indicilor relaxării ventriculare, s-a apreciat stadiul disfuncției diastolice VS (Tab. 2.2)

Tabelul 2.2. Aprecierea tipului de disfuncție diastolică a VS

Stadiul disfuncției diastolice VS	Parametrii ecocardiografici
Relaxare întârziată	$E/A \leq 0,75$ $TD > 240$ ms, $TRIV > 110$ ms
Afectare pseudonormală	$0,75 < E/A < 1,5$ $TD, TRIV - N$. Pentru diferențiere de funcție diastolică normală se utilizează fluxul venos pulmonar
Afectare restrictivă	$E/A > 2$, $TD, TRIV$ scurtate
Funcție diastolică păstrată	$0,75 < E/A < 1,5$ $TD_E - 180-220$ ms, $TRIV - 80-110$ ms

Monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale (MAATA)

MAATA a fost realizată cu aparatul "Travel Press" ATESMEDICA SOFT, (Italia). Metodologia aplicată a fost cea recomandată de Societatea Europeană de Hipertensiune [61]. Măsurările TA au fost efectuate la fiecare 15 min în perioada de zi (de la 7⁰⁰ până la 22⁰⁰) și fiecare 30 min în perioada de noapte (de la 22⁰⁰ - 7⁰⁰). În rezultatul MAATA au fost apreciați următorii indici: TAS (tensiunea arterială sistolică, mmHg) medie/zi, TAD (tensiunea arterială diastolică, mmHg) medie/zi, TAS medie/noapte, TAD medie/noapte, TAS medie/24ore, TAD medie/24 ore, TAS maximal/zi, TAS maximal/noapte, TAD maximal/zi, TAD maximal/noapte, GMTAN TAS (gradul micșorării TAS în perioada de noapte, %), GMTAN TAD (gradul micșorării TAD în perioada de noapte, %).

GMTAN TAS și GMTAN TAD au fost calculați după formulele (Formula 2.4; 2.5):

$$\text{GMTAN TAS (\%)} = \frac{\text{TAS medie/zi} - \text{TAS medie/noapte}}{\text{TAS medie/zi}} \times 100\% \quad (2.4)$$

unde: GMTAN TAS- gradul de micșorare a tensiunii arteriale sistolice pe perioada nopții

TAS medie/zi – tensiunea arterială sistolică medie/zi

TAS medie/noapte- tensiunea arterială sistolică medie/noapte;

$$\text{GMTAN TAD (\%)} = \frac{\text{TAD medie/zi} - \text{TAD medie/noapte}}{\text{TAD medie/zi}} \times 100\% \quad (2.5)$$

unde: GMTAN TAD- gradul de micșorare a tensiunii arteriale diastolice pe perioada nopții

TAD medie/zi – tensiunea arterială sistolică medie/zi

TAD medie/noapte- tensiunea arterială sistolică medie/noapte.

Conform gradului de micșorare a TA în orele de noapte (pentru TAS și TAD), pacienții au fost clasificați în următoarele tipuri de profil diurn[59]: „dipper”, „non dipper”, „over dipper”, „night picker”:

- „dipper” – profil diurn normal $10 < \text{GMTAN} < 20\%$;
- „non dipper” – grad insuficient de micșorare a TA în orele nocturne $0 < \text{GMTAN} < 10\%$;
- „over dipper”- micșorare excesivă a TA în orele nocturne $\text{GMTAN} > 20\%$;
- „night picker” – majorare constantă a TA în orele nocturne $\text{GMTAN} \leq 0\%$.

Testul de efort fizic dozat- cicloergometria

Testul de efort a fost efectuat în conformitate cu protocolul standard: dimineața, cu cel puțin 2 ore după un dejun ușor, cu suspendarea medicației antihipertensive pentru cel puțin 24 ore până la investigație. Pentru înregistrarea ECG s-a utilizat electrocardiograful Fucuda Denshi Cardimax FX-326 U cu 3 canale, cicloergometrul KE-12 "Medicar" și osciloscopul ECG Hewlett Packard. Cicloergometria s-a executat după metoda neîntreruptă cu viteza de pedalare 60 rotații/minut, începând cu 150 kgm/min (25Wts), fiecare treaptă îndeplinindu-se pe parcursul a 3 minute. Inițial și la fiecare treaptă de efort au fost înregistrate ECG, TA și FCC. Criteriile de întrerupere au fost cele standard. În baza cicloergometriei au fost calculați următorii parametri: durata testului (DT,s), puterea ultimei trepte (PUT, kgm/min) (Formula 2.6), volumul total de lucru (VTL, kgm) (Formula 2.7), dublu – produs (DP) (Formula 2.8), indicele utilizării energiei (IUE) (Formula 2.9).

$$\text{PUT (kgm/min)} = \text{Wts} \times \text{DT(min)} \times 6; \quad (2.6)$$

$$\text{VTL (kgm)} = \text{Wts} \times 6 \times 5; \quad (2.7)$$

$$\text{DP} = \text{TAS max} \times \text{FCC max} \times 0.01; \quad (2.8)$$

$$\text{IUE} = \text{DP} \times 100/\text{VTL} \quad (2.9).$$

Toleranța la efort fizic a fost apreciată în conformitate cu PUT:

- toleranță joasă: PUT - < 300 kgm/min (50 Wts);
- toleranță medie: PUT - 450- 600 (75-100 Wts);
- toleranță înaltă: PUT - > 750 (125 Wts).

La pacienții cu valorile $\text{TA} > 160/100 \text{ mmHg}$ până la efectuarea testului de efort s-a administrat tab.Captopril 25-50 mg sublingual.

Testul "mers 6 minute" - six minute walk test (6MWT)

Pentru aprecierea toleranței la efort fizic și gradului de insuficiență cardiacă a fost efectuat **testul " mers 6 minute "** [196]: 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).

Retinoscopia

Fundoscopia a fost efectuată după metoda standard, modificările vasculare fiind evaluate la începutul studiului și la fiecare etapă de cercetare. Pentru examinare a fost utilizat oftalmoscopul portativ al firmei germane "Reister". A fost documentat gradul retinopatiei hipertensive conform clasificării Kieth-Wagner-Barker [197]:

stadiul 1- îngustarea segmentară minimală sau difuză a arterelor și arteriolelor;

stadiul 2- îngustarea pronunțată a arterelor, îngroșarea pereților arteriali, încrucișare arterio-venoasă (semnul Salus I-III), dilatarea venelor;

stadiul 3 – scleroză exprimată și îngustarea arteriolelor, neregularitatea calibrului vaselor, hemoragii punctiforme și masive, exudate "moi" de tipul "*cotton wall spots*" - nourașii de bumbac;

stadiul 4 – include modificările stadiului 3, asociate cu edemul papilei nervului optic (PNO) bilateral, edemul retinian, exudate "dure", care fiind aglomerate în regiunea maculară capătă aspectul de "stea maculară".

Investigații de laborator

Hemoleucograma, glicemia a-jeun, sumar urinei, proteinuria diurnă, creatinina, ureea, ionograma, probele funcționale renale au fost efectuate după metoda standard în cadrul laboratorului clinic al Institutului de Cardiologie. Evaluarea profilului lipidic s-a realizat din proba de sânge recoltată în orele matinale a-jeun și după un interval de 12-14 ore de post alimentar. Au fost apreciați următorii parametri: colesterolul total (Co-total), HDL-lipoproteinele cu densitate înaltă, LDL- lipoproteine cu densitate joasă, trigliceridele. Modificările spectrului lipidic au fost apreciate, utilizând valorile de referință recomandate de ghidul Societății Europene de Cardiologie de management al dislipidemiilor [198].

2.3. Metode de prelucrare statistică

Datele au fost prelucrate computerizat în programul analitic StatSoft versiunea 8.1, prin metode 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 "TH²" (X²). 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.

2.4. Concluzii la capitolul 2

1. În studiul nostru pacienții au fost selectați după criterii de includere și excludere bine definite. În mod aleator pacienții au fost randomizați către 2 regimuri farmacoterapice diferite, evaluându-se efectele antihipertensiv și cardioprotector ale acestora.
2. Pacienții au fost examinați conform unui protocol bine stabilit, care a inclus metode și procedee clinice și paraclinice (de laborator, imagistice și funcționale), incluse în ultimile ghiduri de management al hipertensiunii arteriale și insuficienței cardiace (elaborate de Societatea Europeană de Cardiologie, Societatea Europeană de Hipertensiune, Asociația de Insuficiență Cardiacă, Societatea Americană de Ecocardiografie și Asociația Europeană de Imagistică Cradiovasculară).
3. Datele acumulate au fost analizate statistic, astfel permițând înlăturarea posibilelor erori la prelucrarea matematică a acestora, formularea unor concluzii veridice și elaborarea recomandărilor practice.

3. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-HEMODINAMICE ALE PACIENȚILOR CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ESENȚIALĂ ȘI DISFUNȚIE DIASTOLICĂ

La etapa inițială, loturile au fost comparabile după particularitățile clinico-hemodinamice (vîrstă, sex, durata hipertensiunii, TAS și TAD de oficiu, FCC, IMC). Astfel, vîrsta medie a constituit $50,11 \pm 0,79$ ani în lotul I și $52,04 \pm 0,63$ în lotul II, durata medie a maladiei fiind $13,00 \pm 1,95$ luni în lotul I și $13,41 \pm 2,01$ în lotul II. TAS și TAD înregistrate convențional nu au prezentat diferențe între loturi: în lotul I- $201,31 \pm 7,41$ mmHg și $106,25 \pm 5,54$ mmHg, în lotul II- $203,61 \pm 7,84$ mmHg și $107,17 \pm 6,02$ mmHg, respectiv. Analiza FCC a demonstrat o omogenitate comparabilă a acestui parametru ($74,5 \pm 5,39$ c/min în lotul I și $74,33 \pm 5,34$ c/min în lotul II), precum și a indicelui masei corporale IMC ($24,35 \pm 0,34$ pentru lotul I vs $24,41 \pm 0,36$ pentru lotul II) (Tab.3.1)

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

Variabila	Lot I (n= 56)	Lot II (n=45)
Vîrsta (ani)	$50,11 \pm 0,79$	$52,04 \pm 0,63$
Durata HTA (luni)	$13,00 \pm 1,95$	$13,41 \pm 2,01$
Bărbați	29 (51,79%)	20 (44,44%)
Femei	27 (48,21%)	25 (55,56%)
TAS (mmHg)	$201,31 \pm 7,41$	$203,61 \pm 7,84$
TAD (mmHg)	$106,25 \pm 5,54$	$107,17 \pm 6,02$
FCC (c/min)	$74,5 \pm 5,39$	$74,33 \pm 5,34$
IMC kg/m ²	$24,35 \pm 0,34$	$24,41 \pm 0,36$
	$p > 0,05$	$p > 0,05$

După indicii apreciați la ecocardiografie transtoracică, (AS, IMM VS, GRPP VS, TRIV, TD, E/A) loturile au fost omogene și comparabile. Astfel, diametrul AS a depășit valorile convențional normale în ambele loturi de pacienți (lotul I – $42,04 \pm 4,69$ mm vs lotul II- $41,69 \pm 2,48$ mm); raportul E/A redus: în lotul I- $0,67 \pm 0,16$, iar în lotul II- $0,69 \pm 0,29$; TD_E și TRIV prelungite – în lotul I $253,03 \pm 27,59$ ms și $130,54 \pm 13,74$ ms vs $257,78 \pm 33,09$ ms și $135,33 \pm 18,01$ ms în lotul II ($p > 0,05$). DTD VS și FE VS au prezentat valori normale în ambele grupuri de pacienți, fără diferențe statistic semnificative între ele: în lotul I DTD VS a constituit $54,54 \pm 5,36$ mm vs $53,02 \pm 5,18$ mm în lotul II, $p > 0,05$; FE în lotul I- $58,44 \pm 5,88\%$ vs $58,13 \pm 6,82\%$ în lotul II, $p > 0,05$) (Tab.3.2)

Tabelul 3.2. Caracteristica loturilor la etapa inițială după indicii ecocardiografici

Variabila	Lot I (n=56)	Lot II (n=45)	<i>p</i>
DTD VS, mm	54,54±5,36	53,02±5,18	<i>p</i> >0,05
FE, %	58,44±5,88	58,13±6,82	<i>p</i> >0,05
AS, mm	42,04±4,69	41,69±2,48	<i>p</i> >0,05
IMM VS, g/m ²	180,42±45,54	178,76±40,93	<i>p</i> >0,05
GRPP VS	0,48±0,06	0,49±0,06	<i>p</i> >0,05
TRIV, ms	130,54±13,74	135,33±18,01	<i>p</i> >0,05
TD, ms	253,03±27,59	257,78±33,09	<i>p</i> >0,05
E/A	0,67±0,16	0,69±0,29	<i>p</i> >0,05

După indicii lusitropici la etapa inițială, repartiția între loturi conform tipului disfuncției diastolice VS a fost următoarea: 53 pacienți din lotul I (94,64%) au prezentat disfuncție diastolică VS tip relaxare întârziată, iar 3 pacienți (5,36%) – tip pseudonormal de umplere ventriculară. În lotul II, 43 pacienți (95,56%) s-au prezentat la etapa inițială cu disfuncție diastolică tip relaxare întârziată, iar 2 pacienți (4,44%) – tip pseudonormal al patternului transmitral (Tab.3.3)

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

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

La etapa inițială de înrolare în studiu, toate tipurile de remodelare ventriculară stângă au avut o incidență comparabilă între loturi. În acest context, s-a remarcat prevalarea pacienților cu geometria ventriculară tip hipertrofie concentrică: 52 pacienți (92,85%) în lotul I și 42 pacienți (93,33%) în lotul II; remodelarea concentrică - câte 1 pacient în lotul I (1,79%) și II (2,22%), hipertrofie excentrică – 3 pacienți (5,36%) în lotul I și 2 pacienți (4,45%) în lotul II (Tab.3.4)

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

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

Indicii hipertrofiei VS, apreciați electrocardiografic, s-au sincronizat modificărilor ecocardiografice. Astfel, indicele Sokolow-Lyon și Cornell au constituit $36,96 \pm 0,83$ mm și $25,93 \pm 3,77$ mm în lotul I și $36,95 \pm 0,79$ mm și $25,55 \pm 3,81$ mm în lotul II, fără a fi desemnate diferențe statistic semnificative la această etapă, *p*>0,05 (Tab. 3.5).

Tabelul 3.5. Repartiția pacienților după modificările electrocardiografice de HVS

Criteriile electrocardiografice de HVS		
	Cornell, mm	Sokolow-Lyon, mm
Lot I	$25,93 \pm 3,77$	$36,96 \pm 0,83$
Lot II	$25,55 \pm 3,81$	$36,95 \pm 0,79$
	<i>p</i> >0,05	<i>p</i> >0,05

În rezultatul monitorizării ambulatorii automate (MAATA) nu au fost constatate deosebiri importante între loturile I și II după tipul profilului diurn (GMTAN TAS și GMTAN TAD), *p*>0,05. Inițial a prevalat tipul de profil diurn "non-dipper" în ambele loturi atât pentru GMTAN TAS (51,79% în lotul I și 48,89% în lotul II) cât și pentru GMTAN TAD (71,43% vs 66,67%, respectiv). Concomitent, tipul de profil patologic "night-peacker" după GMTAN TAS a fost depistat la 13 subiecți (23,21%) în lotul I și 14 (31,11%) în lotul II, iar după GMTAN TAD - la 3 (5,36%) și 2 (4,44%), respectiv. Profilul "over-dipper" a avut cea mai redusă incidență, constatându-se la 6 pacienți (10,71%) în lotul I și 1 (2,22%) pacient în lotul II pentru GMTAN TAS și la 4 pacienți (7,14%) în lotul I vs 5 pacienți (11,11%) în lotul II pentru GMTAN TAD. Profilul fiziologic "dipper" după GMTAN TAS a fost documentat la 14,29% subiecți în lotul I și la 17,78% în lotul II, iar pentru GMTAN TAD acest tip de profil diurn s-a constatat la 16,07% vs 17,78% , respectiv (Tab. 3.6)

Tabelul 3.6. Repartiția pacienților după tipul profilului diurn (GMTAN TAS și TAD nr., %)

Tip profilului circadian	GMTAN TAS (Nr;%)		<i>p</i>	GMTAN TAD (Nr;%)		Tip profilului circadian
	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%	Night-picker
Non-dipper	29 51,79%	22 48,89%	$p>0,05$	40 71,43%	30 66,67%	Non-dipper
Dipper	8 14,29%	8 17,78%	$p>0,05$	9 16,07%	8 17,78%	Dipper
Over -dipper	6 10,71%	1 2,22%	$p>0,05$	4 7,14%	5 11,11%	Over -dipper

După indicii capacității fizice înregistrați la testul de efort fizic dozat la etapa inițială loturile au fost omogene și comparabile, prevalând pacienții cu toleranță joasă la efort (64,29% în lotul I și 62,22% lotul II) și medie (35,71% și 37,78%, respectiv, $p>0,05$). Efectuarea testului cardiopulmonar "mers 6 minute" a permis aprecierea distanței medii parcurse, care a constituit $286,07\pm75,47$ m în lotul I și $255,56\pm85,53$ m în lotul II. Acest test a quantificat clasa funcțională a insuficienței cardiace, care nu a relevat discrepante semnificative între loturi: în lotul I IC clasa funcțională I NYHA s-a apreciat la 2 (3,57%) pacienți vs 1 (2,22%) pacient în lotul II; clasa funcțională II NYHA -34 (60,71%) vs 27 (60,00%) ; clasa funcțională III NYHA – 20 (35,72%) vs 17 (37,78%) în lotul II (Tab. 3.7).

Tabelul 3.7. Particularitățile pacienților în funcție de toleranța la efort, distanța parcursă la 6MWT și clasa funcțională NYHA a insuficienței cardiace

	Toleranța la efort fizic			Distanța parcursă la 6MWT, m	Clasa funcțională IC (NYHA)		
	joasă	medie	înaltă		I	II	III
Lotul I	36 64,29%	20 35,71%	0	286,07±75,47	2 3,57%	34 60,71%	20 35,72%
Lotul II	28 62,22%	17 37,78%		255,56±85,53	1 2,22%	27 60,00%	17 37,78%
	<i>p>0,05</i>						

Fundoscopia a relevat următoarele tipuri de modificări vasculare retiniene: angiopatie hipertensivă gr II- 54(96,43%) pacienți în lotul I și 44 (97,78%) în lotul II; angiopatie hipertensivă gr I- 2 (3,57%) vs 1 (2,22%) în lotul I și II, respectiv.

Ureea, creatinina, rata filtrării glomerulare, ionograma, dar și indicatorii profilului lipidici și glicemia au fost de asemeni comparabile la inițierea studiului ($p>0,05$). Ureea plasmatică a constituit $6,89\pm1,29$ mMol/L în lotul I vs $6,77\pm0,94$ mMol/L în lotul II, creatinina- $77,10\pm11,62$ mcμ/L vs $78,93\pm10,21$ mcμ/L, respectiv, $p>0,05$, iar filtrația glomerulară indica o valoare inițială moderat redusă în ambele loturi de pacienți ($69,72\pm13,21$ ml/min/m² în lotul I vs $70,40\pm11,66$ ml/min/m² în lotul II, $p>0,05$). Inițial, 48 pacienți (85,71%) din lotul I și 37 pacienți (82,22%) din lotul II au prezentat proteinurie cu valori medii de $0,085\pm0,05$ g/L/24 ore și $0,081\pm0,05$ g/L/24 ore, respectiv. Colesterolul total și LDL-C au fost ușor elevați ($5,01\pm0,77$ mMol/L în lotul I și $5,05\pm0,51$ mMol/L în lotul II; LDL-C- $3,07\pm0,63$ și $3,09\pm0,57$ mMol/L, $p>0,05$), iar HDL-C și trigliceridele - la limitele considerate normale ($1,34\pm0,17$ mMol/L în lotul I și $1,34\pm0,16$ mMol/L în lotul II, $p>0,05$ pentru HDL-C și $1,34\pm 0,59$ și $1,32\pm0,44$ mMol/L, respectiv, $p>0,05$ pentru trigliceride). Nivelele glicemiei a-jeun ($4,78\pm0,47$ mMol/L în lotul I vs $4,81\pm0,39$ mMol/L în lotul II, $p>0,05$) și kaliemiei ($4,09\pm0,21$ mMol/L vs $4,11\pm0,14$ mMol/L, $p>0,05$) au fost comparabile în ambele loturi de cercetare și nu au depășit valorile considerate normale.

3.3. Concluzii la capitolul 3.

1. Respectînd criteriile de includere și excludere, loturile au fost comparabile și omogene conform indicilor clinico-hemodinamici (vîrstă, durata maladiei, sex, TAS, TAD, FCC, IMC)
2. S-a constatat o pondere sporită a pacienților cu profil circadian al variabilității TA tip "non-dipper", precum și a remodelării miocardului ventriculului stîng tip HVS concentrică și alterării funcției distolice tip relaxare întărziață în ambele loturi de cercetare.
3. La înrolarea în studiu au prevalat pacienții care au demonstrat toleranță joasă la testul de efort fizic dozat. Conform gradului de dereglări funcționale quantificate în clasa funcțională NYHA, fracția majoritară a fost constituită de pacienți ce se încadrau în clasa funcțională II NYHA a insuficienței cardiace.
4. Conform statutului biochimic, în ambele loturi a fost înregistrată o ușoară depășire peste normal a indicilor colesterolului total și LDL-C, dar și o reducere moderată a funcției renale de filtrare.

4. EFECTUL ANTIHIPERTENSIV AL MEDICAȚIEI CU EPROSARTAN VERSUS RAMIPRIL

La etapa inițială loturile au fost omogene după TAS medie/24h ($161,50 \pm 10,8$ mmHg lotul I vs $157,13 \pm 7,64$ mmHg în lotul II, $p > 0,05$). Pe parcursul întregii perioade de tratament s-a înregistrat ameliorarea TAS medie/24h statistic semnificativă în ambele loturi de pacienți. Astfel, în lotul I evoluția TAS medie/24 a fost următoarea: de la $161,50 \pm 10,8$ mmHg la inițial, la $155,89 \pm 9,33$ mmHg la 3 luni, $149,78 \pm 9,26$ mmHg la 6 luni, $142,36 \pm 11,00$ mmHg la 9 luni și $134,50 \pm 11,28$ mmHg la 12 luni, ($p < 0,001$); iar în lotului II: de la $157,13 \pm 7,64$ mmHg la inițial, $152,00 \pm 7,47$ mmHg la 3 luni, $145,87 \pm 8,73$ mmHg la 6 luni, $138,73 \pm 10,05$ mmHg la 9 luni și $127,67 \pm 17,38$ mmHg la 12 luni ($p < 0,001$). Chiar dacă la analiza comparativă între loturi nu a fost relevată diferență statistic semnificativă la 3 luni ($-3,47\%$ lotul I vs $-3,26\%$ în lotul II, $p > 0,05$), 6 luni ($-7,26\%$ lotul I vs $-7,16\%$ lotul II, $p > 0,05$) și 9 luni de tratament ($-11,59\%$ în lotul I vs $-11,75\%$ în lotul II, $p > 0,05$), cu atingerea semnificației statistic autentice doar către luna a 12 –a de medicație ($-16,71\%$ vs $-18,74\%$ respectiv, $p < 0,05$), tendința de ameliorare a TAS medie/24h în termeni de valori absolute a fost regăsită în ambele loturi de pacienți, cu o potență ușor superioară în reducerea TAS med/24 în grupul tratat cu Eprosartan (Tab. 4.1. Fig. 4.1)

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 general	$159,55 \pm 9,75$	$154,16 \pm 8,73$ -3,33%	$148,04 \pm 9,2$ -7,21%	$140,74 \pm 10,7$ -11,79%	$131,46 \pm 14,65$ -17,61%
	$p < 0,001$				
Lot I	$161,50 \pm 10,8$	$155,89 \pm 9,33^*$ -3,47%	$149,78 \pm 9,26^*$ -7,26%	$142,36 \pm 11,00^*$ -11,59%	$134,50 \pm 11,28^*$ -16,71%
Lot II	$157,13 \pm 7,64$	$152,00 \pm 7,47^*$ -3,26%	$145,87 \pm 8,73^*$ -7,16%	$138,73 \pm 10,05^*$ -11,75%	$127,67 \pm 17,38^*$ -18,74%
Valoare p între loturi					
	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$

Legendă: * $p < 0,001$ de la inițial

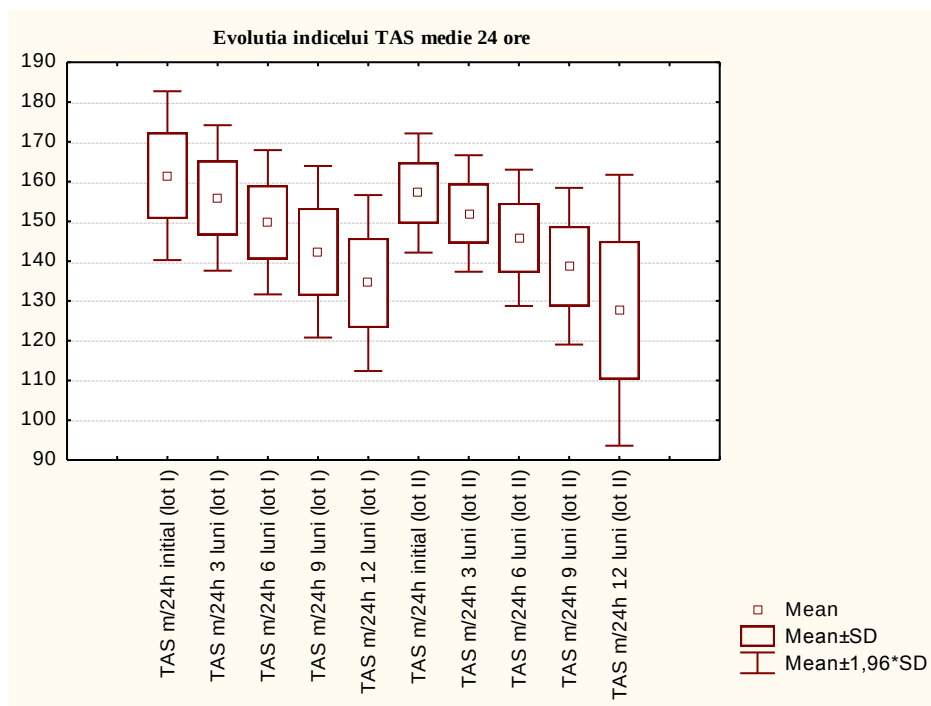


Fig.4.1. Evoluția indicelui TAS medie/24 h

La etapa inițială indicele TAS medie/zi nu a înregistrat diferențe statistic semnificative între lotul I și II ($165,05 \pm 10,79$ mmHg în lotul I și $159,93 \pm 7,85$ mmHg în lotul II, $p > 0,05$). În cadrul analizei statistice descriptive prin comparare de cohortă s-au obținut următoarele date: TAS medie/zi s-a redus în lotul I de studiu de la $165,05 \pm 10,79$ mmHg la etapa inițială la $138,91 \pm 9,1$ mmHg spre finele studiului, constituind o reducere de 15,32% de la inițial ($p < 0,001$). În lotul II reducerea TAS medie/zi a constituit -16,35% de la inițial ($159,93 \pm 7,85$ la etapa inițială și $133,78 \pm 7,60$ mmHg la 12 luni de tratament, $p < 0,001$). La compararea TAS medie/zi între loturi la 3 și 6 luni de medicație nu s-a determinat o diferență statistic semnificativă între lotul I și II (la 3 luni: $158,50 \pm 9,02$ mmHg vs $155,04 \pm 6,96$ mmHg, respectiv; -3,38% vs -3,06%, $p > 0,05$; la 6 luni: $148,95 \pm 7,42$ vs $153,06 \pm 8,84$ mmHg; -6,85% vs -6,67%, respectiv, $p > 0,05$), dar la 9 și 12 luni de tratament a fost relevantă o diferență statistic veridică a evoluției indicelui TAS medie/zi în favoarea lotului II vs lotul I: la 9 luni- $142,09 \pm 8,76$ vs $146,67 \pm 9,15$ mmHg; -11,15% vs -10,59%, respectiv, $p < 0,05$; 12 luni- $133,78 \pm 7,6$ vs $138,91 \pm 9,12$ mmHg, -16,35% vs -15,32%, respectiv, $p < 0,01$) (Tab. 4.2, Fig. 4.2)

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

TAS medie/zi, mmHg					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot general	162,21±9,78	156,96±8,31 -3,24%	151,21±8,44 -6,78%	144,62±9,22 -10,84%	136,62±8,82 -15,76%
	$p<0,001$				
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

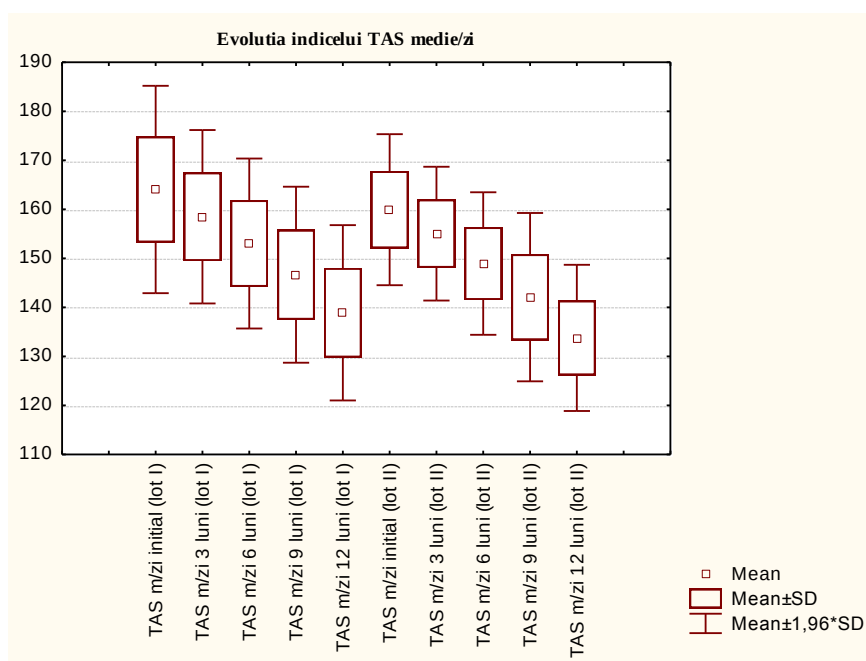


Fig. 4.2. Evoluția indicilor TAS medie/zi

În cohorta generală de pacienți, TAS medie/ noapte a înregistrat o dinamică pozitivă netă la toate etapele de cercetare (atât la compararea față de inițial- 153,74±13,20 mmHg, cât și la toate etapele de vizită: la 3 luni - 147,42±12,88 mmHg, la 6 luni- 138,72±10,68 mmHg, la 9 luni- 129,08±10,01 mmHg, 12 luni- 119,41±9,23 mmHg, $p<0,001$). La analiza intragrup a acestui indicator deasemeni s-a notat o ameliorare evidentă a TAS medie/noapte în lotul I (-21,3% de la inițial: 153,89±13,47 la înrolare și 121,11±9,42 la finele studiului, dar și la diverse etape de cercetare 3-6-9-12, 6-9-12, 9-12 luni, $p<0,001$), cât și în lotul II (- 23,61% de la inițial: 153,56±13,02 mmHg inițial vs 117,29±8,63 mmHg spre finele studiului, $p<0,001$). La analiza comparativă între loturi nu s-au înregistrat diferențe statistic semnificative a indicilor TAS

medie/noapte la etapa inițială, dar și pe parcursul lunii a 3-a și a 6-a de tratament (la 3 luni: lot I -4,09% vs -4,1% lot II; la 6 luni: -9,4% vs -10,21%, $p > 0,05$). Către ultimile două trimestre ale studiului, a fost constatată o semnificație statistică între loturi în reducerea TAS medie/noapte la 9 luni: -15,45% vs 16,76%; la 12 luni: -21,3% vs 23,61%, $p < 0,05$,) (Tab.4.3., Fig. 4.3.)

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 general	153,74±13,20	147,42±12,88 -4,11%	138,72±10,68 -9,77%	129,08±10,01 -16,04%	119,41±9,23 -22,32%
	$p < 0,001$				
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

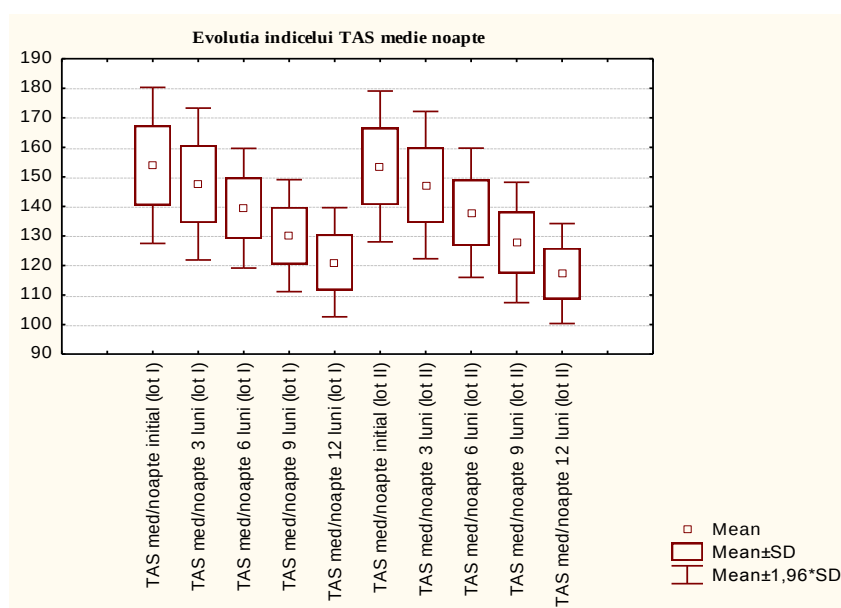


Fig. 4.3. Evoluția indicilor TAS medie/noapte

În lotul general de pacienți TAD medie/24h a înregistrat o ameliorare veridică din punct de vedere statistic pe toata perioada de studiu, astfel constituind o reducere de – 4,76% la 3 luni, -10,22% la 6 luni, -16,35% la 9 luni, -22,25% la 12 luni de tratament de la inițial ($p < 0,001$), dar și la compararea datelor între diverse etape de cercetare. În lotul I TAD medie/24h s-a îmbunătățit la 3, 6, 9, 12 luni de tratament: inițial- 105,98±11,2 mmHg, la 3 luni- 100,95±10,72 mmHg (-4,75% de la inițial), la 6 luni- 95,02±10,35 mmHg (-10,34%), la 9 luni - 88,32±12,01

mmHg (-16,67%), la 12 luni - $82,41 \pm 10,23$ mmHg (-22,24,%), $p < 0,001$, dar și la compararea datelor la diverse etape de studiu ($p < 0,001$). TAD medie/24h s-a redus semnificativ și în lotul II de studiu la toate etapele de tratament, dar fara diferențe statistic semnificative la analiza comparativă între grupuri. (Tab.4.4)

Tabelul 4.4. Evoluția parametrilor TAD medie/24h conform datelor MAATA, (mmHg, $M \pm m$)

TAD medie/24h, mmHg					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot general	$104,59 \pm 10,32$	$99,61 \pm 9,99$ -4,76%	$93,88 \pm 9,77$ -10,22%	$87,49 \pm 11,03$ -16,35%	$81,31 \pm 9,71$ -22,25%
	$p < 0,001$				
Lot I	$105,98 \pm 11,2$	$100,95 \pm 10,72^*$ -4,75%	$95,02 \pm 10,35^*$ -10,34%	$88,32 \pm 12,01^*$ -16,67%	$82,41 \pm 10,23^*$ -22,24,%
Lot II	$102,85 \pm 8,91$	$97,96 \pm 8,83^*$ -4,8%	$92,47 \pm 8,91^*$ -10,09%	$86,45 \pm 9,7^*$ -15,65%	$79,96 \pm 8,94^*$ -22,26%
	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

TAD medie/zi a înregistrat o evoluție pozitivă la toate etapele de tratament în ambele loturi de studiu, dar la compararea dinamicii acestui parametru între loturi nu s-au dovedit diferențe statistic semnificative pe parcursul perioadei de cercetare. Astfel, TAD medie/zi s-a redus semnificativ statistic peste 3 luni de medicație de la inițial ($108,46 \pm 11,19$ mmHg vs $103,48 \pm 10,49$ mmHg, $p < 0,001$) în lotul I și (de la $106,24 \pm 9,41$ mmHg la $101,42 \pm 8,89$ mmHg, $p < 0,001$) în lotul II, dar la compararea acestor date între ele nu s-a obținut diferență statistic semnificativă (lot I- 4,59% vs - 4,54% lot II la 3 luni, $p > 0,05$; -9,84% vs -9,6% la 6 luni, $p > 0,05$; lot I -15,77% vs -15,29% la 9 luni, $p > 0,05$; lot I -21,32% vs -21,02% în lotul II la 12 luni, $p > 0,05$) (Tab.4.5).

Tabelul 4.5. Evoluția parametrilor TAD medie/zi conform datelor MAATA, (mmHg, $M \pm m$)

TAD medie/zi, mmHg					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot general	$107,46 \pm 10,44$	$102,56 \pm 9,82$ -4,56%	$96,99 \pm 10,04$ -9,74%	$90,76 \pm 10,89$ -15,54%	$84,70 \pm 8,99$ -21,18%
	$p < 0,001$				
Lot I	$108,46 \pm 11,19$	$103,48 \pm 10,49^*$ -4,59%	$97,79 \pm 10,67^*$ -9,84%	$91,36 \pm 12,00^*$ -15,77%	$85,34 \pm 9,82^*$ -21,32%
Lot II	$106,24 \pm 9,41$	$101,42 \pm 8,89^*$ -4,54%	$96,00 \pm 9,24^*$ -9,6%	$90,00 \pm 9,41^*$ -15,29%	$83,91 \pm 7,89^*$ -21,02%
	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 lotul general s-a înregistrat dinamică pozitivă a parametrului TAD medie /noapte la toate etapele de studiu ($98,96 \pm 11,56$ mmHg la inițial și $74,74 \pm 8,81$ mmHg (-24,47%) la 1 an de tratament, $p < 0,001$). Loturile I și II au fost omogene la etapa inițială de înrolare a pacienților în studiu ($100,41 \pm 12,89$ mmHg în lotul I vs $97,16 \pm 9,49$ mmHg în lotul II, $p > 0,05$). În cadrul analizei de cohortă a lotului I și II, TAD medie/noapte a demonstrat o ameliorare progresivă până la finele studiului în ambele grupuri de pacienți: la 3 luni -5,44% în lotul I și -5,08% în lotul II, la 6 luni -12,18% și -10,62%, la 9 luni -19,24% și -16,76% și la 12 luni -25,36% și -23,33%, ($p < 0,001$), dar fără diferențe statistic semnificative la analiza comparativă între cele 2 loturi la toate etapele de cercetare (la 3 luni- $94,95 \pm 11,66$ mmHg în lotul I vs $92,22 \pm 9,49$ mmHg în lotul II, la 6 luni- $88,18 \pm 11,37$ mmHg vs $86,84 \pm 9,11$ mmHg, la 9 luni- $81,09 \pm 11,27$ mmHg vs $80,88 \pm 9,17$ mmHg și la 12 luni- $74,95 \pm 9,33$ mmHg vs $74,49 \pm 8,22$ mmHg, $p > 0,05$) (Tab. 4.6).

Tabelul 4.6. Evoluția parametrilor TAD medie/noapte conform datelor MAATA, (mmHg, M $\pm$ m)

TAD medie/noapte, mmHg					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot general	$98,96 \pm 11,56$	$93,73 \pm 9,82$ -5,28%	$87,58 \pm 10,39$ -11,49%	$80,99 \pm 10,34$ -18,18%	$74,74 \pm 8,81$ -24,47%
	$p < 0,001$				
Lot I	$100,41 \pm 12,89$	$94,95 \pm 11,66^*$ -5,44%	$88,18 \pm 11,37^*$ -12,18%	$81,09 \pm 11,27^*$ -19,24%	$74,95 \pm 9,33^*$ -25,36%
Lot II	$97,16 \pm 9,49$	$92,22 \pm 9,49^*$ -5,08%	$86,84 \pm 9,11^*$ -10,62%	$80,88 \pm 9,17^*$ -16,76%	$74,49 \pm 8,22^*$ -23,33%
	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

Ca tendință generală, indicile TAS max/zi a demonstrat o ameliorare la toate etapele de cercetare (inițial: $192,56 \pm 16,61$ mmHg, 3 luni- $181,97 \pm 14,74$ mmHg, 6 luni- $175,92 \pm 13,97$ mmHg, 9 luni- $168,76 \pm 14,02$ mmHg și 12 luni- $160,7 \pm 13,67$ mmHg, $p < 0,001$). Comparând loturile I și II după acest indice, a fost înregistrată o dinamică pozitivă în ambele grupuri de pacienți, dar cu semnificație statistic veridică pentru lotul tratat cu Eprosartan (-3,73% în lotul I vs -8,32% în lotul II la 3 luni de medicație, $p < 0,05$; -7,00% vs -11,28% la 6 luni, $p < 0,05$; -10,77% vs -14,91% la 9 luni, $p < 0,05$; -15,04% vs -18,69% la 12 luni, $p < 0,05$) (Tab.4.7, Fig. 4.4)

Tabelul 4.7. 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 general	192,56±16,61	181,97±14,74* -5,49%	175,92±13,97* -8,64%	168,76±14,02* -12,36%	160,7±13,67* -16,55%
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

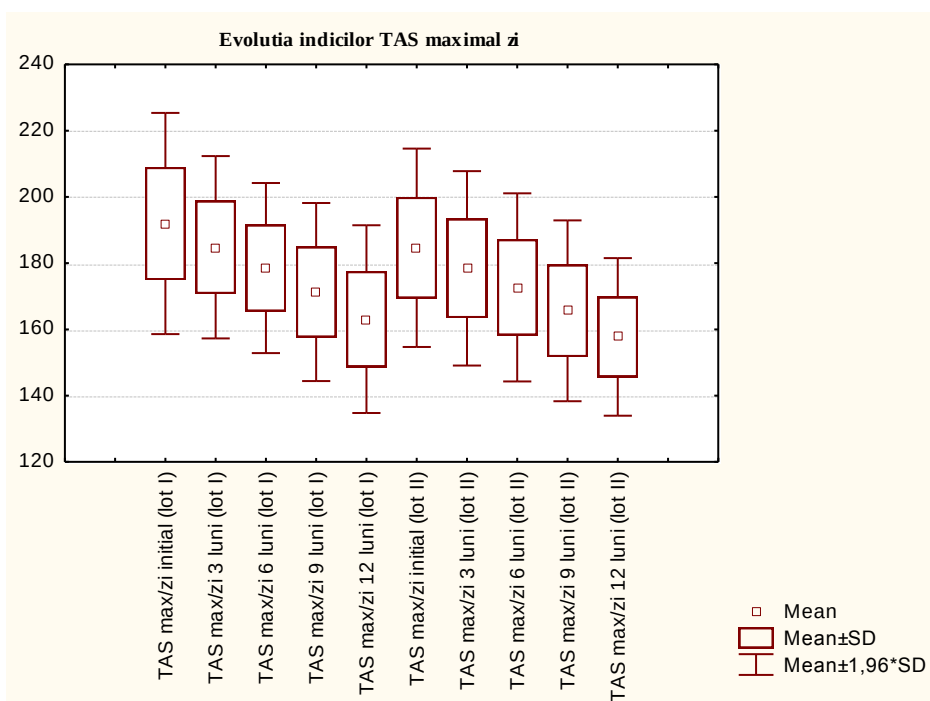


Fig. 4.4. Evoluția indicilor TAS max/zi

La etapa inițială ambele loturi de pacienți au fost comparabile după parametrul TAS max/noapte, acesta fiind majorat în ambele loturi și constituind 171,96±20,28 mmHg în lotul I și 170,03±18,82 mmHg lotul II, $p>0,05$. Pe parcursul perioadei de evaluare și tratament, acest indice a înregistrat o dinamică pozitivă manifestată prin reducerea progresivă începând chiar cu luna a 3-a de medicație sub ambele regimuri farmacoterapice cu maxim de efect spre finele studiului. Astfel, peste 3 luni de tratament s-a notat ameliorarea semnificativă a acestui indice în ambele loturi de pacienți, dar cu o potență netă în lotul II (-3,51% în lotul I vs -7,65% în lotul II, $p<0,05$), această superioritate în reducerea TAS max/noaptea fiind documentată și la 6 luni de

medicație (-7,97% în lotul I vs -11,51% în lotul II, $p<0,05$), 9 luni (-12,61% vs -16,53%, $p<0,05$) și 12 luni (-16,64% vs -21,45%, $p<0,01$) (Tab. 4.8, Fig. 4.5).

Tabelul 4.8. 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 general	170,99±20,16	161,95±20,92* -5,28%	154,78±19,04* -9,48%	146,56±19,26* -14,29%	138,4±18,67* -19,06%
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

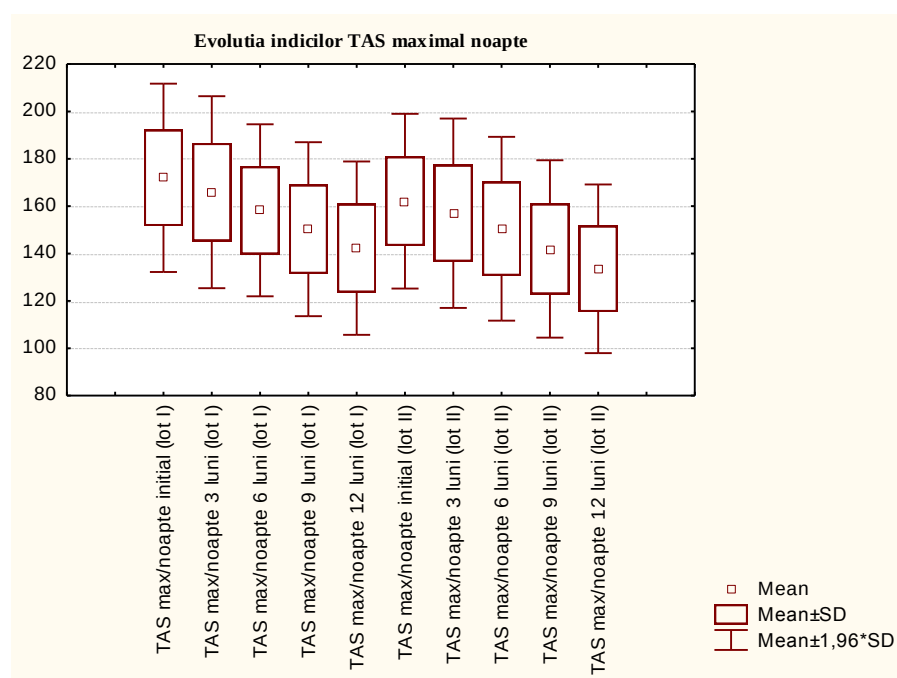


Fig. 4.5. Evoluția indicilor TAS max/noapte

La înrolare în studiu indicele TAD max/zi a fost majorat în lotul general de pacienți, iar la analiza comparativă între loturi nu au fost notate diferențe statistic semnificative: lotul I - 134,25±18,68 mmHg, lotul II - 128,42±21,27 mmHg, $p>0,05$. În lotul general s-a înregistrat dinamică pozitivă statistic semnificativă continuă pentru TAD max/zi începând cu luna a 3-a de tratament și persistând pînă la finele perioadei de evaluare și tratament: la 3 luni acest indice s-a ameliorat cu 4,45%, la 6 luni- 8,78%, la 9 luni- 14,54%, iar la 12 luni-19,55%, ($p<0,001$). La

analiza de cohortă în lotul I și II s-a documentat o reducere statistic veridică ($p < 0,001$) la toate etapele de tratament: în lotul I TAD max/zi a constituit $128,8 \pm 18,38$ mmHg la 3 luni, $123,00 \pm 18,39$ mmHg la 6 luni, $115,84 \pm 20,58$ mmHg la 9 luni și $109,45 \pm 22,46$ mmHg la 12 luni de tratament. În lotul II TAD max/zi a evoluat de la $128,42 \pm 21,27$ mmHg inițial la $122,04 \pm 20,72$ mmHg la 3 luni, $116,47 \pm 21,37$ mmHg la 6 luni, $108,35 \pm 20,29$ mmHg la 9 luni, $98,82 \pm 19,04$ mmHg la 12 luni de tratament. La analiza comparativă TAD max/zi între loturi s-au apreciat diferențe statistic semnificative la 3, 6, 9, 12 luni, în lotul II acest indicator înregistrând o dinamică mai favorabilă comparativ cu lotul I ($-4,06\%$ lot I vs $-4,97\%$ lotul II la 3 luni, $p < 0,05$; $-8,38\%$ vs $-9,31\%$ la 6 luni, $p < 0,05$; $-13,71\%$ vs $-15,63\%$ la 9 luni, $p < 0,05$; $-18,47\%$ lot I vs $-23,05\%$ lot II, $p < 0,05$) (Tab. 4.9, Fig. 4.6)

Tabelul 4.9. Evoluția parametrilor TAD max/zi conform datelor MAATA, (mmHg, $M \pm m$)

TAD max/zi, mmHg					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot general	$131,65 \pm 19,99$	$125,79 \pm 19,65$ $-4,45\%$	$120,09 \pm 19,94$ $-8,78\%$	$112,51 \pm 20,69$ $-14,54\%$	$105,9 \pm 21,69$ $-19,55\%$
	$p < 0,001$				
Lot I	$134,25 \pm 18,68$	$128,8 \pm 18,38^*$ $-4,06\%$	$123,00 \pm 18,39$ $-8,38\%$	$115,84 \pm 20,58^*$ $-13,71\%$	$109,45 \pm 22,46^*$ $-18,47\%$
Lot II	$128,42 \pm 21,27$	$122,04 \pm 20,72^*$ $-4,97\%$	$116,47 \pm 21,37^*$ $-9,31\%$	$108,35 \pm 20,29^*$ $-15,63\%$	$98,82 \pm 19,04^*$ $-23,05\%$
	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

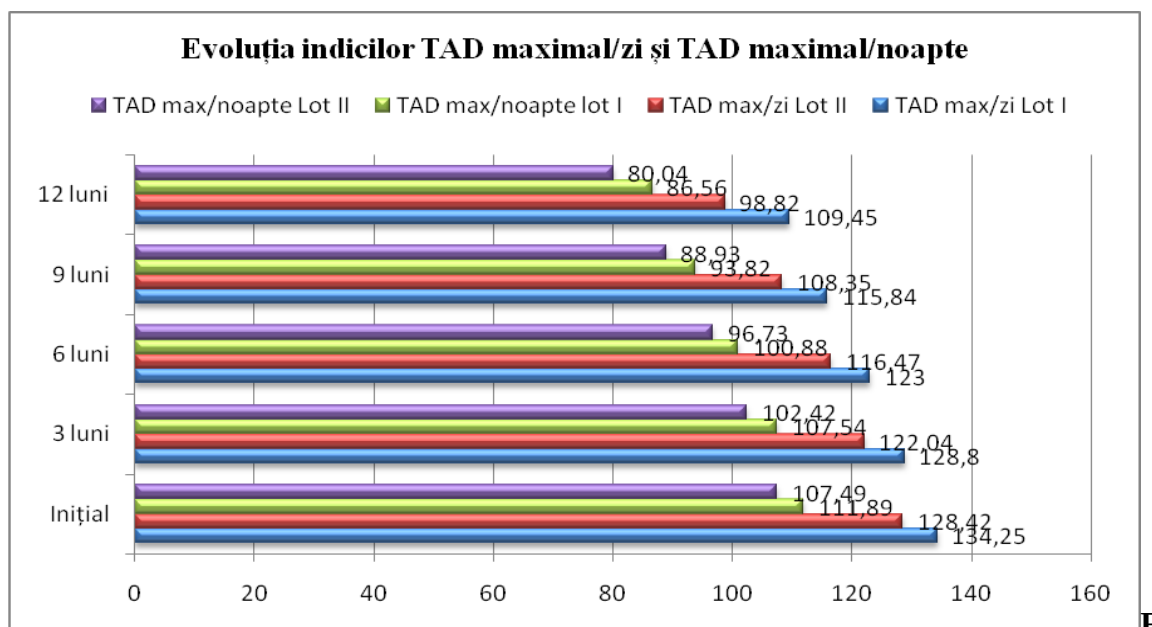
La analiza de cohortă a lotului general de pacienți, s-a înregistrat o reducere statistic semnificativă a TAD max/noapte: la 3 luni cu $3,94\%$ de la inițial, la 6 luni $-9,92\%$, la 9 luni $-16,64\%$ și 12 luni $-23,91\%$ ($p < 0,001$). În lotul I și II s-a păstrat această dinamică pozitivă cu semnificație statistică înaltă pe toată perioada de studiu: la inițial- $111,89 \pm 16,29$ mmHg lotul I și $107,49 \pm 16,59$ mmHg în lotul II, $p > 0,05$; la 3 luni- $107,54 \pm 17,17$ și $102,42 \pm 17,33$ mmHg, $p < 0,001$; la 6 luni- $93,82 \pm 17,04$ și $88,93 \pm 17,53$ mmHg, $p < 0,001$; la 9 luni- $93,82 \pm 17,04$ și $88,93 \pm 17,53$ mmHg, $p < 0,001$; la 12 luni- $86,56 \pm 14,71$ și $80,04 \pm 13,96$ mmHg, $p < 0,001$. La analiza comparativă între loturi, nu s-au relevat diferențe statistic semnificative în reducerea TAD max/noapte la 3, 6, 9 luni ($-3,89\%$ în lotul I vs $-4,72\%$ în lotul II la 3 luni de la inițial, $p > 0,05$; $-9,84\%$ vs $-10,01\%$ la 6 luni, $p > 0,05$; $-16,15\%$ vs $-17,01\%$ la 9 luni, $p > 0,05$), dar la 12

luni de tratament diferența a fost considerabilă între lotul I și II cu o predilecție pentru grupul tratat cu Eprosartan (-22,64% vs -25,54%, $p < 0,01$) (Tab. 4.10, Fig. 4.6)

Tabelul 4.10. Evoluția parametrilor TAD max/noapte conform datelor MAATA, (mmHg, M $\pm$ m)

TAD max/noapte, mmHg					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot genera I	109,93 $\pm$ 16,49	105,26 $\pm$ 17,34 -3,94%	99,03 $\pm$ 16,33 -9,92%	91,64 $\pm$ 17,35 -16,64%	83,65 $\pm$ 14,68 -23,91%
	$p < 0,001$				
Lot I	111,89 $\pm$ 16,29	107,54 $\pm$ 17,17* -3,89%	100,88 $\pm$ 15,49* -9,84%	93,82 $\pm$ 17,04* -16,15%	86,56 $\pm$ 14,71* -22,64%
Lot II	107,49 $\pm$ 16,59	102,42 $\pm$ 17,33* -4,72%	96,73 $\pm$ 17,2* -10,01%	88,93 $\pm$ 17,53* -17,01%	80,04 $\pm$ 13,96* -25,54%
	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



ig. 4.6. Evoluția indicilor TAD maximal/zi și TAD maximal/noapte

La etapa inițială a studiului variabilitate crescută a TA (TAS >15 mmHg, TAD >14 mmHg) a fost înregistrată în ambele loturi de pacienți, în lotul I constituind 25,07 $\pm$ 2,36 mmHg pentru TAS medie/zi, 22,11 $\pm$ 2,07 mmHg pentru TAS medie/noapte, 18,68 $\pm$ 2,43 mmHg pentru TAD medie/zi și 16,61 $\pm$ 2,08 mmHg pentru TAD medie/noapte, iar în lotul II aceste valori au fost: 25,13 $\pm$ 2,38 mmHg, 22,43 $\pm$ 2,1 mmHg, 19,99 $\pm$ 2,78 mmHg, 17,03 $\pm$ 2,11 mmHg, respectiv. Astfel, la etapa inițială loturile au fost omogene și comparabile după acest parametru ($p > 0,05$), constatându-se o variabilitate crescută atât pentru STD TAS, cât și pentru STD TAD. Peste 3 luni de tratament s-a înregistrat ameliorarea acestor parametri în ambele loturi de studiu, dar cu un

decalaj în favoarea tratamentului cu ARA II Eprosartan, cu autenticitate statistică confirmată: reducerea STD TAS medie/zi a fost cu -13,42% în lotul I vs -20,49% în lotul II, $p<0,01$; STD TAS medie/noapte -15,65% vs -19,84%, $p<0,05$; STD TAD medie/zi -8,83 % vs -16,91%, $p<0,05$; STD TAD medie/noapte -5,39% vs -10,45%, respectiv, $p<0,01$. Tendința de normalizare a variabilității TA a fost notată mai precoce în lotul, medicat cu Eprosartan: STD TAS medie/zi și STD TAD medie/zi a atins valorile considerate normale la a 9-a luna de medicație, STD TAS medie/noapte -câte luna a 6-a. Apogeul ameliorării indicilor variabilității TA s-au înregistrat la finele perioadei de evaluare și tratament, constituind pentru STD TAS medie/zi $14,99\pm 1,02$ mmHg (-40,21%) în lotul I vs $12,78\pm 1,01$ mmHg (-49,14%) în lotul II, $p<0,01$; pentru STD TAS medie/noapte- $14,71\pm 1,29$ mmHg (-33,47%) vs $13,52\pm 1,12$ mmHg (-39,72%), $p<0,05$; pentru STD TAD medie/zi- $14,02\pm 1,11$ mmHg (-24,95%) vs $13,04\pm 1,06$ mmHg (-34,77%), $p<0,001$; pentru STD TAD medie/noapte $-13,76\pm 1,03$ mmHg (-17,16%) vs $12,13\pm 1,11$ (-28,77%), $p<0,001$, respectiv (Tab. 4.11, Fig. 4.7).

Tabelul 4.11. Evoluția variabilității TA în funcție de medicație

Indicii Variabilității TA, mmHg					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
<i>STD TAS medie/zi</i>					
Lot I	25,07 $\pm$ 2,36	21,69 $\pm$ 2,13* -13,42%	19,94 $\pm$ 1,81* -20,46%	17,21 $\pm$ 1,41* -31,35%	14,99 $\pm$ 1,02* -40,21%
Lot II	25,13 $\pm$ 2,38	19,98 $\pm$ 1,87* -20,49%	17,79 $\pm$ 1,64* -29,21%	15,24 $\pm$ 1,25* -39,36%	12,78 $\pm$ 1,01* -49,14%
	$p>0,05$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$
<i>STD TAS medie/noapte</i>					
Lot I	22,11 $\pm$ 2,07	18,65 $\pm$ 1,98* -15,65%	16,77 $\pm$ 1,82* -24,15%	15,01 $\pm$ 1,42* -32,11%	14,71 $\pm$ 1,29* -33,47%
Lot II	22,43 $\pm$ 2,1	17,98 $\pm$ 1,88* -19,84%	15,31 $\pm$ 1,54* -31,74%	14,22 $\pm$ 1,25* -36,6%	13,52 $\pm$ 1,12* -39,72%
	$p>0,05$	$p<0,05$	$p<0,01$	$p<0,05$	$p<0,05$
<i>STD TAD medie/zi</i>					
Lot I	18,68 $\pm$ 2,43	17,03 $\pm$ 2,17* -8,83 %	16,61 $\pm$ 1,49* -11,08%	15,36 $\pm$ 1,04* -17,77%	14,02 $\pm$ 1,11* -24,95%
Lot II	19,99 $\pm$ 2,78	16,61 $\pm$ 1,83* -16,91%	15,29 $\pm$ 1,29* -23,51%	13,96 $\pm$ 1,13* -30,17%	13,04 $\pm$ 1,06* -34,77%
	$p>0,05$	$p<0,01$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
<i>STD TAD medie/noapte</i>					
Lot I	16,61 $\pm$ 2,08	15,72 $\pm$ 1,36* -5,39%	14,74 $\pm$ 1,19* -11,26%	14,02 $\pm$ 1,07* -15,59%	13,76 $\pm$ 1,03* -17,16%
Lot II	17,03 $\pm$ 2,11	15,25 $\pm$ 1,23* -10,45%	13,91 $\pm$ 1,04* -18,32%	13,72 $\pm$ 1,02* -19,44%	12,13 $\pm$ 1,11* -28,77%
	$p>0,05$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,001$

Legendă: *- $p < 0,001$ de la inițial

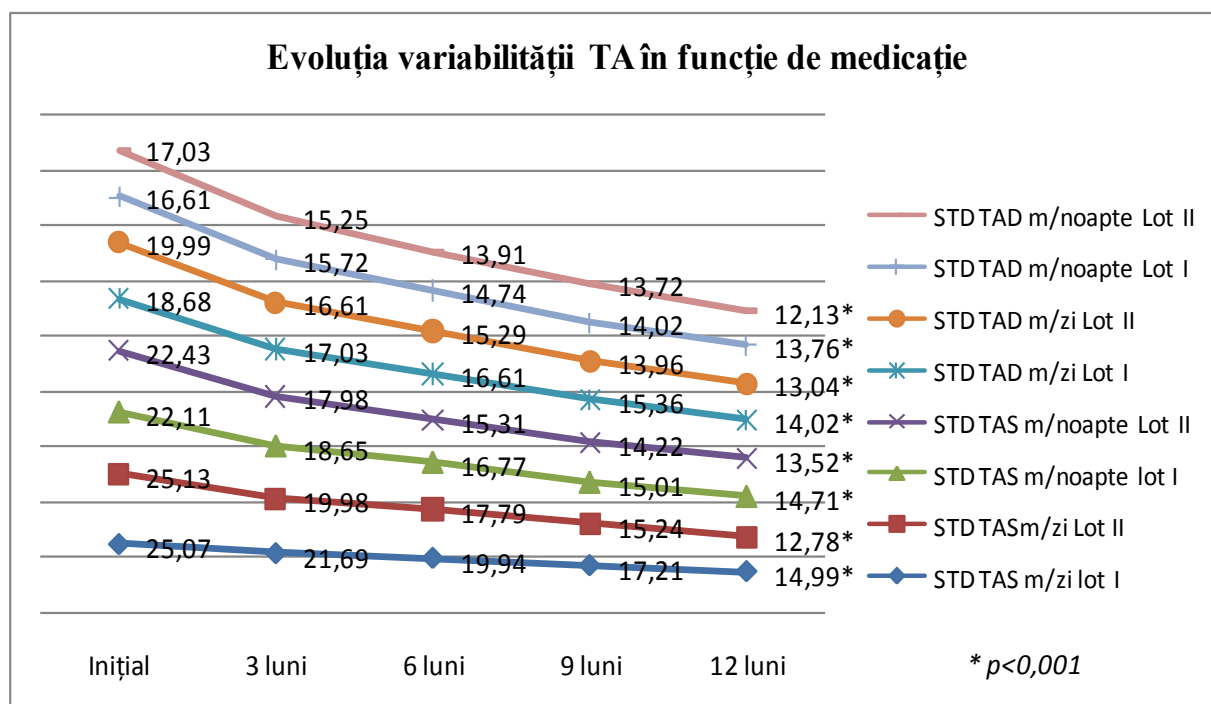


Fig. 4.7 . Evoluția variabilității TA în funcție de medicație

Aprecierea profilului diurn al ritmului circadian la pacienții înrolați în studiu a relevat o pondere sporită per ansamblu a pattern-elor patologice "night-picker", "non-dipper" și "over dipper" la 85 subiecți, ceea ce constituie 84,16% pacienți din grupul general pentru GM TAN TAS și la 84 subiecți (83,16%) pentru GM TAN TAD. Pattern-ul diurn "night-picker" al ritmului circadian pentru GM TAN TAS la etapa inițială a fost constatat la 13 pacienți (23,21%) în lotul I și 14 pacienți (31,11%) în lotul II. După 3 luni de medicație ponderea pacienților cu acest tip de profil patologic în ambele loturi a constituit: lotul I- 9 pacienți (16,07%) vs 7 (15,56%) în lotul II. Către luna a 6-a de tratament în ambele loturi s-au constatat câte 3 pacienți (5,36% lotul I vs 6,67% lotul II). Ulterior, acest profil nu a fost confirmat la nici un pacient.

Profilul patologic "non-dipper" pentru GM TAN TAS a fost notat inițial la 29 (51,79%) pacienți în lotul I și 22 pacienți (48,89%) în lotul II. După 3 luni de tratament s-a înregistrat o sporire a numărului de pacienți cu acest tip de profil circadian în lotul II (de la 22 la 28 pacienți) din contul reculului semnificativ a pacienților din categoria "night-picker". Această tendință de micșorare a numărului de pacienți cu profil diurn "non-dipper" s-a menținut și la 6, 9 și 12 luni de medicație, dar cu un beneficiu mai evident în lotul tratat cu Eprosartan (la 6 luni: lot I-31 pacienți vs lotul II-20 pacienți; la 9 luni-24 vs 15, respectiv; la 12 luni – 9 vs 5). Astfel, spre

finele perioadei de monitorizare și tratament, acest tip de profil patologic a fost consemnat la 16,07% de pacienți din lotul I și la 11,11% pacienți din lotul II.

Pattern-ul circadian fiziologic "*dipper*" pentru GM TAN TAS a înregistrat cea mai favorabilă evoluție. Astfel, dacă inițial acest tip de profil diurn era notat în număr egal în ambele loturi (cite 8 pacienți în ambele loturi), atunci către 3 luni de medicație 15 (26,79%) pacienți în lotul I și 10 (22,22%) pacienți în lotul II au fost consemnați cu acest tip de profil circadian, cu o sporire progresivă a numărului de pacienți cu pattern fiziologic al tensiunii arteriale la 6,9 și 12 luni de tratament. Către cea de a 12 –a lună de tratament a fost determinată "cea mai dramatică migrare" a pacienților din categoria profilurilor diurne patologice în fiziologic, cu o impendanză mai înaltă pentru lotul tratat cu ARA II Eprosartan (14,29% pacienți la inițial și 83,9% la 12 luni în lotul I vs 17,78% și 88,89% , în lotul II).

Profilul patologic "*over-dipper*" pentru GMTAN TAS a fost înregistrat la 6 pacienți în lotul I și 1 pacient în lotul 2, dar deja la 3 luni de medicație acest tip de profil circadian a fost determinat la doar 4 pacienți aflați sub tratament cu Ramipril și nici un pacient tratat cu Eprosartan. Ulterior, la 9 și 12 luni de supraveghere, acest profil nu a mai fost înregistrat indiferent de medicația utilizată (Tab. 4.12, Fig. 4.8).

Tabelul 4.12. Ponderea pacienților cu toate tipurile de profil diurn GMTAN TAS în funcție de medicație (nr,%)

Variabil a	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
Night- picker	13 23,21%	14 31,11%	9 16,07%	7 15,56%	3 5,36%	3 6,67%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%
Non- dipper	29 51,79%	22 48,89%	28 50%	28 62,22%	31 55,36%	20 44,44 %	24 42,86%	15 33,33%	9 16,07%	5 11,11%
Dipper	8 14,29%	8 17,78%	15 26,79%	10 22,22%	20 35,71%	22 48,89 %	32 57,14%	30 66,67%	47 83,93%	40 88,89%
Over - dipper	6 10,71%	1 2,22%	4 7,14%	0 0%	2 3,57%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%

Legendă: GM TAN TAS (%) – gradul micșorării tensiunii arteriale diastolice în orele de noapte; Night-picker – $GM\ TAN\ TAS < 0\%$; non-dipper – $0\% < GM\ TAN\ TAS < 10\%$; dipper – $10\% < GM\ TAN\ TAS < 20\%$; over-dipper – $20\% < GM\ TAN\ TAS$.

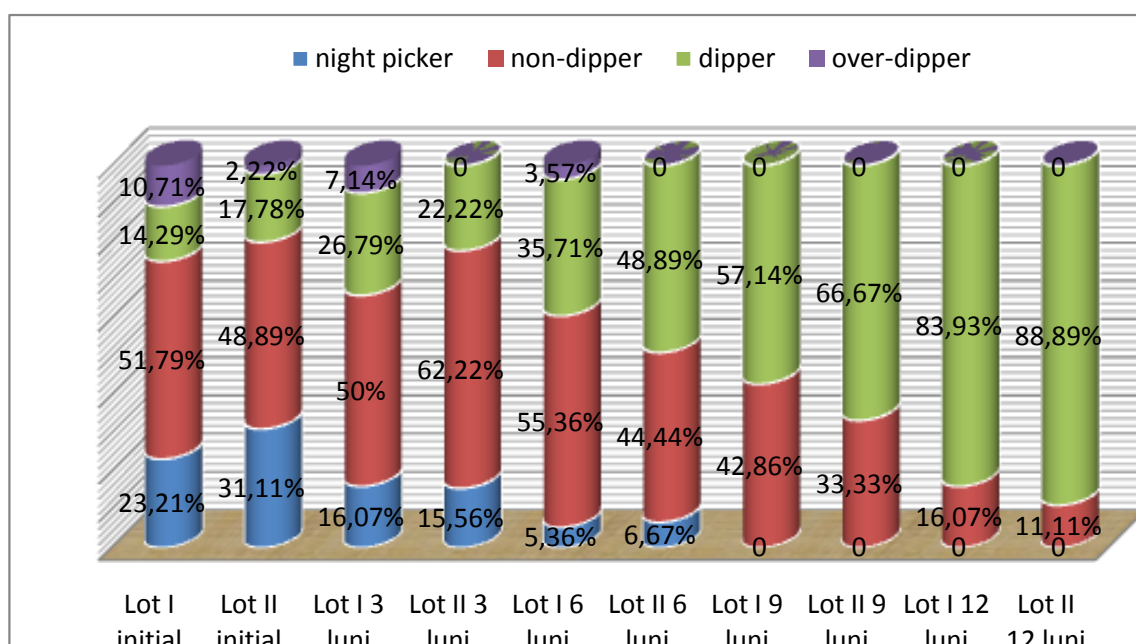


Fig. 4.8. Ponderea pacienților cu toate tipurile de profil diurn GMTAN TAS în funcție de medicație

Profilul patologic "*night-picker*" pentru TAD (*GMTAN TAD*) a fost înregistrat la 3 pacienți în lotul I și 2 pacienți în lotul II, dar deja la a 3-a lună de medicație s-a semnalat o reducere importantă a numărului de pacienți pînă la 1 în lotul tratat cu Ramipril și absența pacienților cu acest profil în lotul tratat cu Eprosartan. După 6 luni de tratament neîntrerupt nu au mai fost înregistrați pacienți cu pattern-ul patologic "*night-picker*" indiferent de tratamentul administrat.

Pattern-ul circadian patologic "*non-dipper*" pentru GMTAN TAD a fost consemnat inițial la 40 pacienți (71,43%) din lotul I și 30 (66,67%) pacienți în lotul II. Virarea spre un profil fiziologic a fost notabilă la 6, 9 și 12 luni de supraveghere, dar cu un apogeu spre luna a 12-a de medicație, cînd doar 18 (32,1%) pacienți în lotul I și 14 (31,11%) în lotul II au prezentat acest tip de profil diurn.

Numărul pacienților cu profil circadian fiziologic "*dipper*" pentru GMTAN TAD a înregistrat cea mai dinamică sporire la toate etapele de monitorizare și tratament. Astfel, dacă inițial acest tip de pattern circadian a fost determinat în număr aproape egal în ambele loturi de pacienți (9 pacienți în lotul I și 8 pacienți în lotul II), către luna a 3-a de medicație ponderea pacienților în lotul tratat cu Eprosartan a constituit 12 (26,67%) vs 11 (19,64%) în lotul tratat cu Ramipril. Acest dinamism favorabil s-a menținut pe întreaga perioadă de tratament în ambele

loturi, dar cu un avantaj numeric în lotul II: la 9 luni în lotul I erau 46,43% pacienți vs 53,33% în lotul II; la 12 luni- 66,0% în lotul I vs 68,89% în lotul II.

Profilul patologic "over-dipper" pentru **GM TAN TAD**, exprimat de către 4 pacienți în lotul I și 5 pacienți în lotul II la etapa inițială, a înregistrat o reducere numerică doar în lotul II la 3 luni de tratament (4 pacienți în lotul I și 2 pacienți în lotul II). Începînd cu luna a 6-a de medicație cu Ramipril, ponderea pacienților cu acest tip de profil diurn s-a redus pînă la 2 pacienți la 6 și 9 luni și 1 pacient către luna a 12-a de medicație. În grupul tratat cu Eprosartan, spre finele perioadei de supraveghere nu s-a înregistrat nici un pacient cu acest pattern circadian (Tab. 4.13, Fig. 4.9)

Tabelul 4.13. Ponderea pacienților cu toate tipurile de profil diurn GMTAN TAD în funcție de medicație (nr,%)

Variabila	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
Night-picker	3 5,36%	2 4,44%	1 1,79%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0
Non-dipper	40 71,43%	30 66,67%	40 71,43%	33 73,33%	32 57,14%	28 62,22%	28 50%	20 44,44%	18 32,14%	14 31,11%
Dipper	9 16,07%	8 17,78%	11 19,64%	12 26,67%	22 39,29%	16 35,56%	26 46,43%	24 53,33%	37 66,07%	31 68,89%
Over -dipper	4 7,14%	5 11,11%	4 7,14%	2 4,44%	2 3,57%	1 2,22%	2 3,57%	1 2,22%	1 1,79%	0 0%

Legendă: GM TAN TAD (%) – gradul micșorări a tensiunii arteriale diastolice în orele de noapte; Night-picker – GM TAN TAD < 0%; non-dipper – 0% < GM TAN TAD < 10%; dipper – 10% < GM TAN TAD < 20%; over-dipper – 20% < GM TAN TAD.

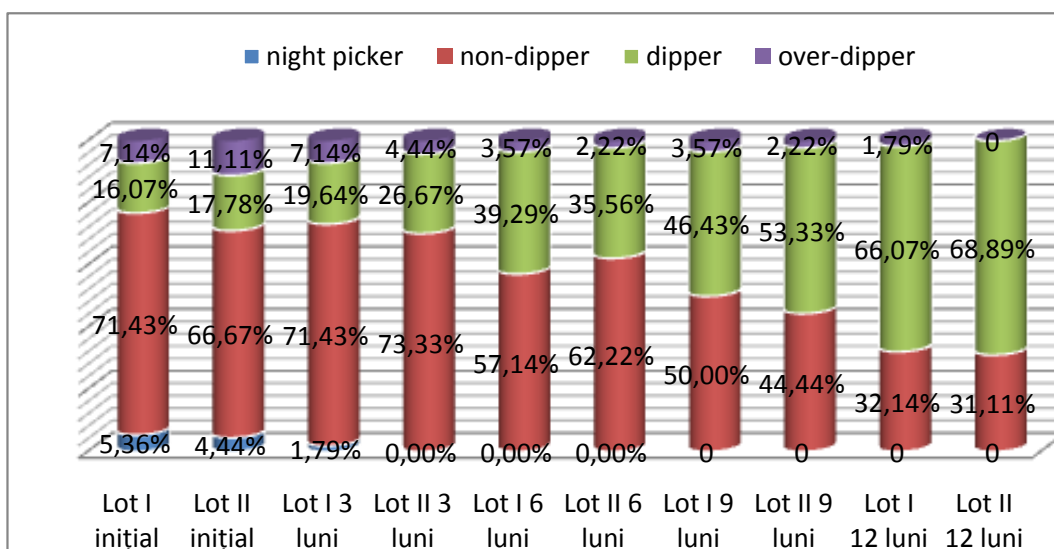


Fig. 4.9. Ponderea pacienților cu toate tipurile de profil diurn GMTAN TAD în funcție de medicație

4.1 Concluzii la capitolul 4.

1. Ambele scheme de tratament au dovedit eficiență antihipertensivă similară, evidentă chiar după 3 luni de medicație, dar care s-a realizat la maxim spre finele perioadei de evaluare și tratament. Totodată, s-a remarcat o superioritate statistic semnificativă a Eprosartanului în reducerea tensiunilor arteriale sistolice, fapt explicat prin mecanismul simpaticolitic specific pentru acest reprezentat al familiei ARA II.
2. Reducerea indicilor variabilității tensiunii arteriale a fost considerabilă la administrarea ambelor grupuri de medicamente, dar cu o potență net superioară la administrarea ARA II Eprosartan.
3. Ameliorarea profilului diurn s-a realizat sub influența ambelor grupuri de medicamente, dar ARA II Eprosartan a determinat un *switch* cantitativ și calitativ superior Ramiprilului în restaurarea unui profil circadian fiziologic al tensiunii arteriale, patternul circadian "dipper " fiind desemnat la un număr mai mare de pacienți și la un termen mai precoce comparativ cu lotul, tratat cu IEC.

5. ANALIZA EFECTULUI CARDIOPROTECTOR AL EPROSARTANULUI VERSUS RAMIPRIL

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

La etapa de înrolare în studiu, loturile au fost omogene după parametrul E/A, acesta fiind redus față de normal în ambele grupuri de pacienți: în lotul I raportul E/A a constituit $0,67 \pm 0,16$, iar în lotul II- $0,69 \pm 0,29$, $p > 0,05$. La analiza de cohortă, acest indice a înregistrat ameliorare statistic semnificativă în ambele loturi de pacienți pe toată durata de tratament: la 3 luni în lotul I E/A a sporit cu +7,46% față de inițial comparativ cu lotul II, unde acest indice s-a majorat cu +10,14%, $p < 0,001$ de la inițial; la 6 luni - +13,43% în lotul I și +21,64% în lotul II, $p < 0,001$; la 9 luni- +29,85% și +44,93% lotul I și II, respectiv, $p < 0,001$; la 12 luni- +67,16% și +75,36%, respectiv, $p < 0,001$. La analiza comparativă între loturi, dinamica raportului E/A a fost următoarea: la 3 luni nu s-a depistat diferență statistic semnificativă în ameliorarea raportului E/A între loturi (lotul I- $0,72 \pm 0,13$ vs $0,76 \pm 0,23$ în lotul II, $p > 0,05$); dar începînd cu luna a 6-a de tratament s-a notat o îmbunătățire progresivă și continue a acestui parametru în ambele loturi, dar consistent mai evident în lotul tratat cu Eprosartan: la 6 luni în lotul I raportul E/A a constituit $0,76 \pm 0,09$ vs $0,84 \pm 0,15$, în lotul II, $p < 0,05$; la 9 luni - $0,87 \pm 0,16$ vs $1,00 \pm 0,19$ în lotul I și II, respectiv, $p < 0,05$; la 12 luni- $1,12 \pm 0,22$ în lotul I vs $1,21 \pm 0,27$ în lotul II, $p < 0,001$). Totodată, normalizarea raportului E/A a survenit mai precoce în lotul, aflat sub medicație cu ARA II Eprosartan, fenomen observat deja la a 3-a lună de tratament ($0,76 \pm 0,23$ în lotul II vs $0,72 \pm 0,13$ în lotul I) (Tab. 5.1, Fig. 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	$0,67 \pm 0,16$	$0,72 \pm 0,13^*$ +7,46%	$0,76 \pm 0,09^*$ +13,43%	$0,87 \pm 0,16^*$ +29,85%	$1,12 \pm 0,22^*$ +67,16%
Lot II	$0,69 \pm 0,29$	$0,76 \pm 0,23^*$ +10,14%	$0,84 \pm 0,15^*$ +21,64%	$1,00 \pm 0,19^*$ +44,93%	$1,21 \pm 0,27^*$ +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

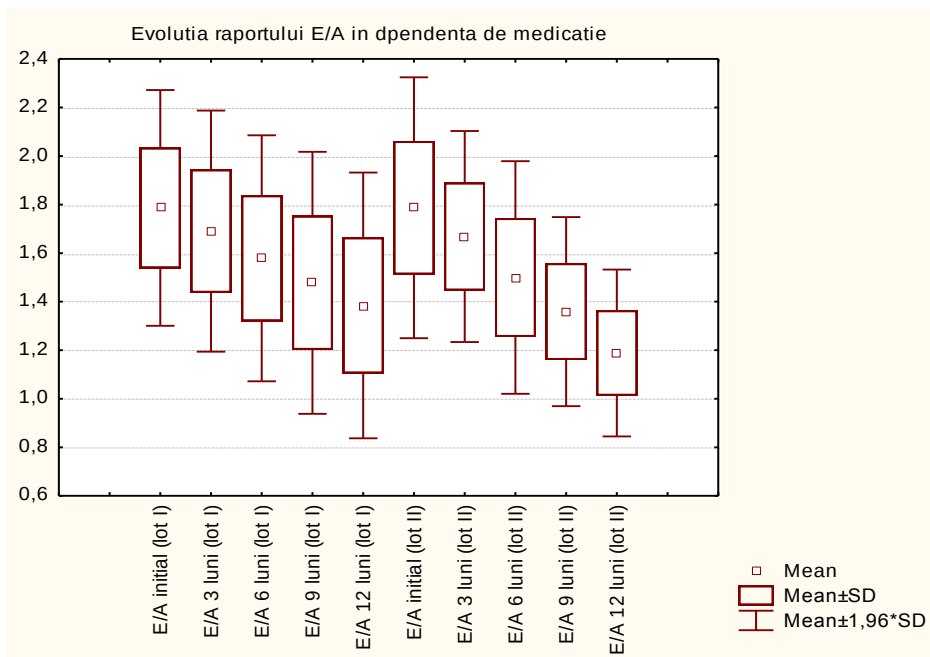


Fig.5.1. Evoluția raportului E/A în funcție de medicație

La etapa inițială de recrutare în studiu loturile au fost omogene după TD_E – în lotul I TD_E a constituit $253,03 \pm 27,59$ ms vs $257,78 \pm 33,09$ ms în lotul II ($p > 0,05$). La analiza de cohortă la 3, 6, 9 și 12 luni de tratament s-a apreciat reducerea statistic veridică acestui parametru în ambele loturi. La analiza comparativă între loturi nu s-au notat diferențe statistice autentice la 3 luni de medicație (în lotul I cu $-7,23\%$ la 3 luni de medicație neîntreruptă vs $-7,67\%$ în lotul II, $p > 0,05$), dar începînd cu luna a-6-a de tratament medicația cu ARA II Eprosartan s-a adeverit a fi mai benefică în reducerea acestui parametru, obținînd și semnificație statistică, constituind $-12,92\%$ în lotul I vs $-17,67\%$ în lotul II, $p < 0,05$; la 9 luni reducerea duratei TD_E a fost de $-19,37\%$ în lotul I vs $-23,31\%$ în lotul II, $p < 0,05$; la 12 luni $-23,89\%$ în lotul I vs $-28,88\%$ în lotul II și a constituit $192,59 \pm 18,61$ ms în lotul I vs $183,33 \pm 14,78$ ms în lotul II, $p < 0,05$. De menționat, că redresarea către valorile considerate normale pentru TD_E s-a realizat către luna a 6 – a de medicație neîntreruptă în ambele loturi de pacienți. (Tab. 5.2, Fig. 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	$253,03 \pm 27,59$	$234,73 \pm 26,94^*$ $-7,23\%$	$220,35 \pm 25,36^*$ $-12,92\%$	$204,02 \pm 22,45^*$ $-19,37\%$	$192,59 \pm 18,61^*$ $-23,89\%$
Lot II	$257,78 \pm 33,09$	$238,0 \pm 28,73^{**}$ $-7,67\%$	$212,22 \pm 23,73^*$ $-17,67\%$	$197,67 \pm 16,15^*$ $-23,31\%$	$183,33 \pm 14,78^*$ $-28,88\%$
Valoare p între loturi					
	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

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

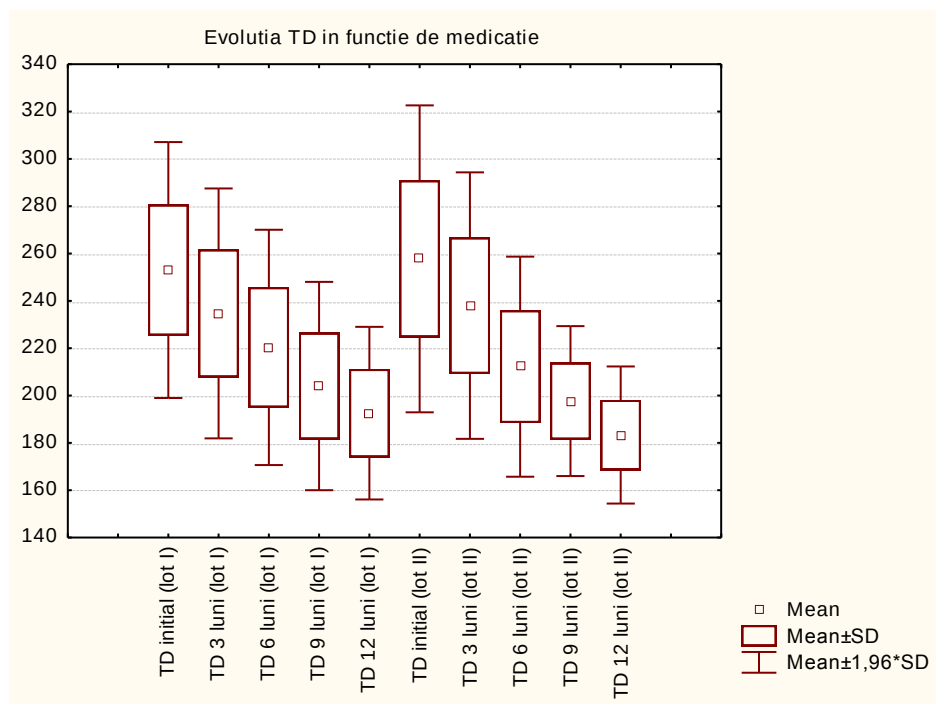


Fig.5.2. Evoluția TD_E în funcție de medicație

La etapa inițială, TRIV a fost prelungit în ambele loturi de pacienți, fără a fi enunțiate neomogenități statistice între grupuri ($130,54 \pm 13,74$ ms în lotul I vs $135,33 \pm 18,01$ ms în lotul II, $p > 0,05$). Reducerea acestui parametru a fost înregistrată chiar după 3 luni de medicație în ambele loturi de pacienți ($120,09 \pm 26,94$ ms pentru lotul I și $118,89 \pm 9,29$ ms în lotul II), dar fără semnificație statistică ($p > 0,05$). Ameliorarea constantă a TRIV a perpetuat și la 6, 9 și 12 luni de tratament, dar cu autenticitate statistică înaltă în favoarea lotului supus medicației cu Eprosartan: în lotul I TRIV a constituit $111,43 \pm 9,84$ ms ($-14,64\%$ de la inițial) vs $106,56 \pm 7,67$ ms ($-21,26\%$) în lotul II la 6 luni de tratament neîntrerupt, $p < 0,05$; la 9 luni- $105,54 \pm 8,77$ ms ($-19,15\%$) vs $99,22 \pm 7,15$ ms ($-26,68\%$), $p < 0,001$; la 12 luni- $100,56 \pm 8,4$ ms ($-22,97\%$) vs $94,11 \pm 6,15$ ms ($-30,46\%$), $p < 0,001$). Recuperarea TRIV către valorile fiziologice a avut loc către luna a 6-ea de tratament doar în lotul tratat cu Eprosartan, dar nu și în cel randomizat medicației cu IEC Ramipril, acesta normalizându-se către luna a 9-a de studiu (Tab. 5.3, Fig. 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	$130,54 \pm 13,74$	$120,09 \pm 26,94^*$ -8,01%	$111,43 \pm 9,84^*$ -14,64%	$105,54 \pm 8,77^*$ -19,15%	$100,56 \pm 8,4^*$ -22,97%
Lot II	$135,33 \pm 18,01$	$118,89 \pm 9,29^*$ -12,15%	$106,56 \pm 7,67^*$ -21,26%	$99,22 \pm 7,15^*$ -26,68%	$94,11 \pm 6,15^*$ -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

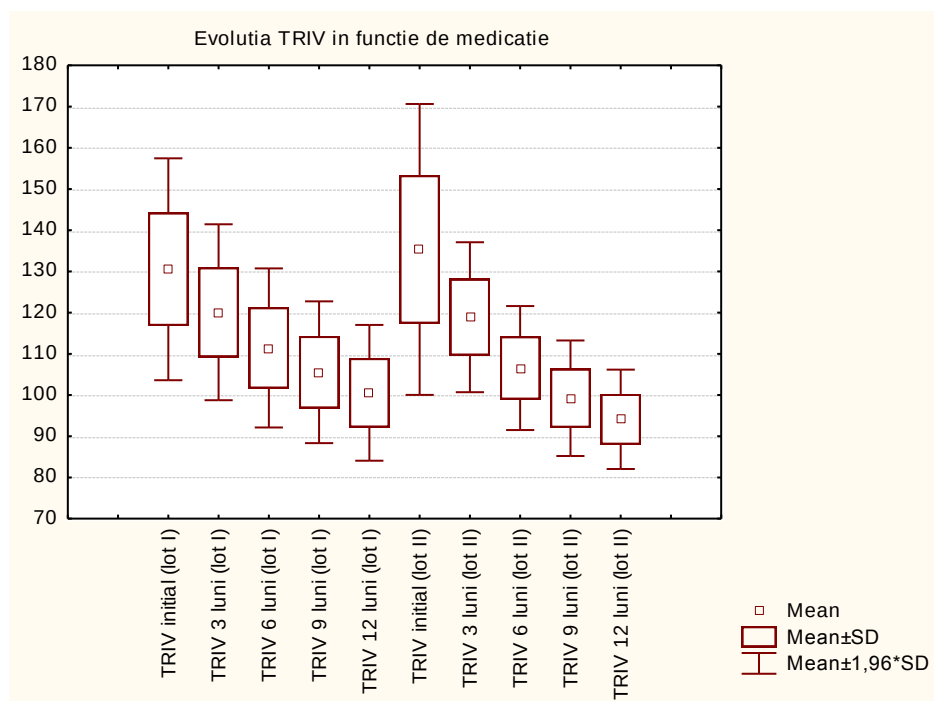


Fig. 5.3. Evoluția TRIV în funcție de medicație

Conform raportului E/A, TD_E și TRIV, repartiția pacienților după tipul disfuncției diastolice a fost următoarea: la etapa inițială din cei 56 pacienți în lotul I, 53 (94,64%) au prezentat disfuncție diastolică VS tip relaxare întârziată, iar 3 pacienți (5,36%) – tip pseudonormal de umplere ventriculară. În lotul II, din 45 pacienți înrolați în studiu, 43 (95,56%) s-au prezentat la etapa inițială cu disfuncție diastolică tip relaxare întârziată, iar 2 pacienți (4,44%) – tip pseudonormal al pattern-ului transmitral. După 3 luni de tratament, ponderea pacienților cu pattern-ul patologic de umplere ventriculară tip relaxare întârziată s-a redus în ambele grupuri : lot I - 42 pacienți (75%), lotul II- 33 pacienți (73,33%), iar numărul bolnavilor cu afectare pseudonormală a funcției diastolice a rămas neschimbat (3 pacienți în lotul I și 2 pacienți în lotul II). Deja după 3 luni de medicație s-a remarcat normalizarea umplerii ventriculare la 11 pacienți (19,64%) din lotul I și la 10 pacienți (22,23%) în lotul II. După 6 luni de medicație, a continuat procesul de "migrare" a pacienților dintr-un pattern (mai) patologic de umplere ventriculară în unul (mai) fiziologic. Astfel, s-a micșorat numărul de pacienți cu prezentare ecocardiografică tipică relaxării întârziate atât în lotul I (32 pacienți), dar în special în lotul II (10 pacienți). Totodată, s-a redus ponderea pacienților cu tipul pseudonormal de disfuncție diastolică VS în ambele loturi: 2 pacienți (3,57%) în lotul I și 1 pacient (2,22%) în lotul II. După 6 luni de medicație continue, a crescut dramatic numărul de pacienți cu pattern normal de umplere ventriculară: 22 pacienți (39,29%) în lotul tratat cu Ramipril față de 34 (75,56%) în grupul tratat

cu Eprosartan. Aceeași tendință benefică s-a menținut și la 9 și 12 luni de medicație neîntreruptă, cu un decalaj major în favoarea medicației cu ARA II Eprosartan. Astfel, a sporit considerabil numărul pacienților cu funcție diastolică normală în ambele loturi, dar cu o superioritate netă la administrarea Eprosartanului: 41 pacienți (91,11%) în lotul II vs 33 (58,93%) în lotul tratat cu Ramipril după 9 luni de medicație; 43 pacienți (95,56%) lotul II vs 36 (64,29%) lotul I la 12 luni de medicație. În această perioadă nu a mai fost înregistrat nici un pacient cu tip pseudonormal de disfuncție diastolică, aceștea trecînd într-o categorie "mai" favorabilă- relaxare întîrziată. Acest ultim pattern de umplere ventriculară a marcat o descreștere continue în ambele loturi, atingînd apogeul spre finele studiului și mai evidentă în lotul, la care s-a administrat Eprosartan: 20 pacienți (35,71%) în lotul I vs 2 (4,44%) în lotul II (Tab. 5.4, Fig. 5.4)

Tabelul 5.4. Repartiția pacienților după tipul disfuncției diastolice VS

DD	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
Ralaxare întărziață	53 94,64%	43 95,56%	42 75%	33 73,33%	32 57,14%	10 22,22%	23 41,07%	4 8,89%	20 35,71%	2 4,44%
Afectare Pseudo normală	3 5,36%	2 4,44%	3 5,36%	2 4,44%	2 3,57%	1 2,22%	0	0	0	0
Afectare restrictivă	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Funcție diastolică normală	0	0	11 19,64%	10 22,23%	22 39,29%	34 75,56%	33 58,93%	41 91,11%	36 64,29%	43 95,56%

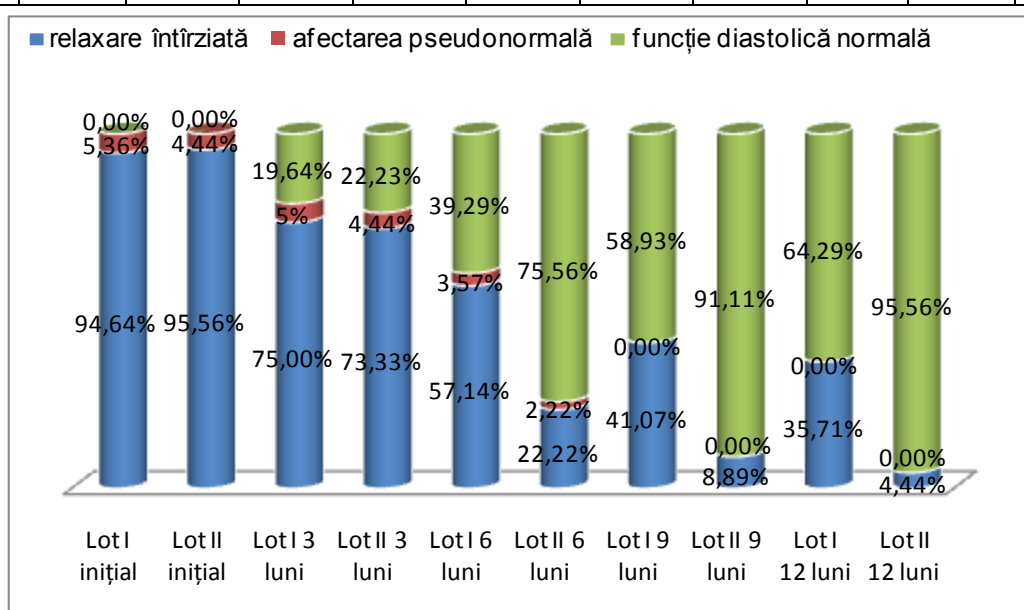


Fig. 5.4. Repartiția pacienților după tipul difuncției diastolice VS în funcție de medicație

Astfel, ambele tipuri de medicație au influențat benefic lusitropia compromisă a VS, dar o potență net superioară în restaurarea parametrilor fiziologici ai funcției diastolice a fost demonstrată în gupul tratat cu ARA II Eprosartan.

La etapa inițială diametrul AS a depășit valorile convențional normale în ambele loturi de pacienți (lotul I – $42,04 \pm 4,69$ mm vs lotul II- $41,69 \pm 2,48$ mm), acestea fiind omogene statistic conform acestui parametru ($p > 0,05$). Pe parcusul perioadei de tratament s-a înregistrat micșorarea diametrului AS în ambele loturi de pacienți, dar cu o semnificație statistică convingătoare în lotul II, începînd cu luna a 6-a de medicație (la 3 luni: $40,59 \pm 4,69$ mm în lotul I vs $39,67 \pm 2,09$ mm în lotul II, $p > 0,05$; la 6 luni: $40,41 \pm 4,06$ mm vs $38,91 \pm 1,61$ mm, $p < 0,05$; la 9 luni: $40,16 \pm 4,28$ mm vs $38,44 \pm 1,39$ mm, $p < 0,05$; la 12 luni: $39,73 \pm 4,44$ mm vs $37,84 \pm 1,29$ mm, $p < 0,01$). Totodată, normalizarea diametrului AS a avut loc mai precoce în lotul tratat cu Eprosartan, fenomen survenit deja la 3 luni de medicație cu ARA II, pe cînd în lotul tratat cu Ramipril revenirea la valorile normale a avut loc spre luna a 12-a de tratament (Tab. 5.5)

Tabelul 5.5. Evoluția diametrului AS în funcție de medicație

AS, mm					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot I	$42,04 \pm 4,69$	$40,59 \pm 4,69^{**}$	$40,41 \pm 4,06^{**}$	$40,16 \pm 4,28^*$	$39,73 \pm 4,44^{\#}$
Lot II	$41,69 \pm 2,48$	$39,67 \pm 2,09^*$	$38,91 \pm 1,61^{\infty}$	$38,44 \pm 1,39^{\infty}$	$37,84 \pm 1,29^{\infty}$
	Valoare p între loturi				
	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,01$

Legendă: ** - $p > 0,05$ de la inițial; * - $p < 0,05$; # - $p < 0,01$; ∞ - $p < 0,001$

La înrolarea în studiu, loturile au fost omogene după GRPP VS: $0,48 \pm 0,06$ în lotul I vs $0,49 \pm 0,06$ în lotul II, $p > 0,05$. Pe parcursul perioadei de evaluare, acest parametru a înregistrat o ameliorare în ambele loturi de pacienți, cu veridicitate statistică începînd din luna a 6-a de tratament: în lotul I - $0,47 \pm 0,04$ la 6 luni, $0,45 \pm 0,04$ la 9 luni, $0,43 \pm 0,03$ la 12 luni de medicație cu Ramipril, $p < 0,001$; lotul II- $0,45 \pm 0,03$ la 6 luni, $0,42 \pm 0,02$ la 9 luni și $0,41 \pm 0,02$ la 12 luni de medicație cu Eprosartan, $p < 0,001$. La analiza comparativă a evoluției GRPP VS între loturi, la 3 luni de tratament nu s-au înregistrat diferențe statistic semnificative (lotul I- $0,48 \pm 0,05$ și lotul II - $0,48 \pm 0,04$; - 2,04% de la inițial, $p > 0,05$), dar cîștigînd veridicitate statistică înaltă la 6, 9 și 12 luni de medicație în favoarea grupului tratat cu Eprosartan (-2,08% în lotul I vs -8,16% după 6 luni, $p < 0,05$; -6,25% vs -14,29% la 9 luni, $p < 0,05$; -10,42% vs -16,33% la 12 luni de tratament, $p < 0,05$. (Tab.5.6, Fig. 5.5)

Tabelul 5.6. Evoluția indicelui GRPP VS în funcție de medicație

GRPP VS					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot I	0,48±0,06	0,48±0,05* 0%	0,47±0,04** -2,08%	0,45±0,04** -6,25%	0,43±0,03** -10,42%
Lot II	0,49±0,06	0,48±0,04* -2,04%	0,45±0,03** -8,16%	0,42±0,02** -14,29%	0,41±0,02** -16,33%
	Valoare p între loturi				
	$p>0,05$	$p>0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$

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

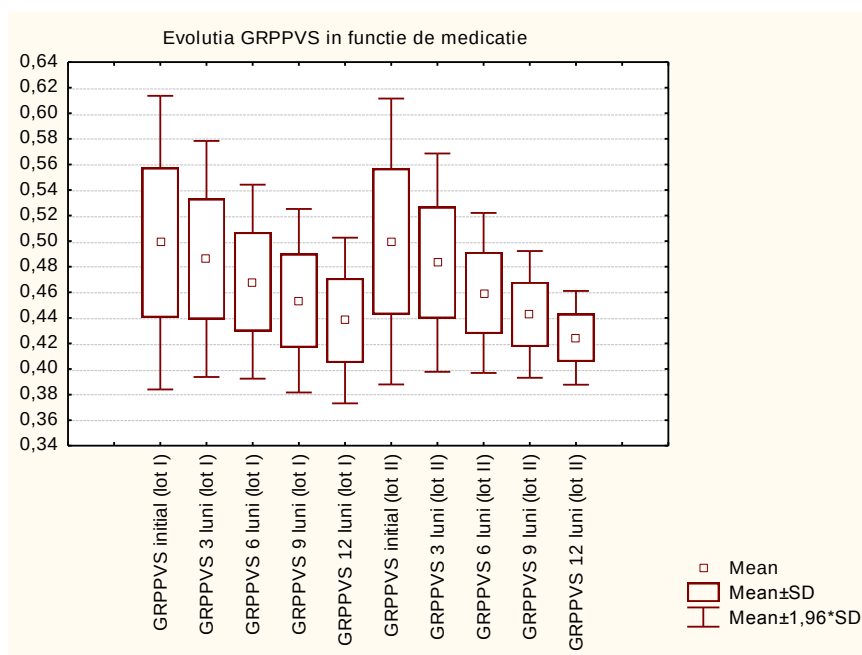


Fig. 5.5. Evoluția indicelui GRPP VS în funcție de medicație

IMM VS a fost majorat inițial în ambele loturi de pacienți, valorile fiind statistic comparabile ($180,42 \pm 45,54$ vs $178,76 \pm 40,93$; $p>0,05$). Chiar după 3 luni de tratament s-a documentat o reducere considerabilă a acestui parametru în lotul tratat cu Eprosartan atît de la inițial, cît și comparativ cu lotul tratat cu Ramipril. Astfel, dacă în lotul I reducerea IMM VS la 3 luni a constituit -5,41% de la inițial, fiind statistic neautentică ($p>0,05$), atunci pentru lotul II în același interval de timp această ameliorare a constituit -15,29%, cu veridicitate statistică foarte înaltă ($p<0,001$ de la inițial). La analiza comparativă între grupuri, s-a constatat ameliorarea IMM VS cu semnificație statistică foarte înaltă în lotul II vs lotul I începînd cu a 3-a luna de tratament ($151,43 \pm 35,99$ g/m² vs $170,66 \pm 39,95$ g/m², $p<0,001$). Medicația ulterioară a ameliorat progresiv acest indicator statistic autentic la administrarea ambelor remedii, dar cu un efect mai

convingător la utilizarea ARA II, menținându-se decalajul între loturi în favoarea Eprosartanului. Astfel, la 6 luni regresia IMM VS în lotul I a constituit -15,38% vs -21,73% în lotul II, $p<0,001$; la 9 luni -24,47% vs -33,75%, $p<0,001$; la 12 luni -35,1% vs -45,52%, $p<0,001$. (Tab.5.7, Fig.5.6)

Tabelul 5.7. Evoluția indicelui IMM VS în funcție de medicație

IMM VS, g/m ²					
	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 p între loturi					
	$p>0,05$	$p<0,05$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$

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

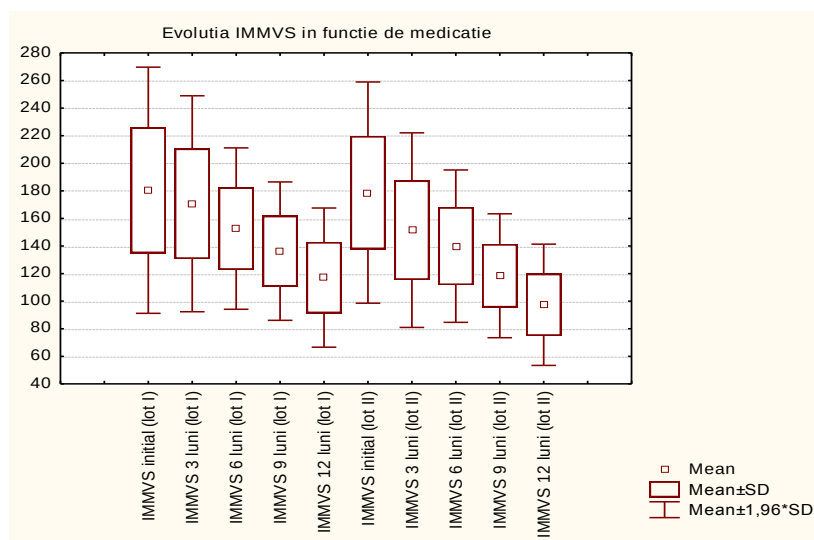


Fig. 5.6. Evoluția indicelui GRPP VS în funcție de medicație

Conform GRPP VS și IMM VS, repartiția pacienților după geometria remodelării miocardului VS a fost următoarea: la inițierea studiului, toate tipurile de remodelare ventriculară stângă au avut o incidență comparabilă între loturi. În acest context, s-a remarcat prevalarea pacienților cu geometria ventriculară tip hipertrofie concentrică: 52 pacienți (92,85%) în lotul I vs 42 (93,33%) în lotul II. Maladaptarea miocardului VS la suprasolicitarea cu presiune a determinat dezvoltarea remodelării concentrice la cîte 1 pacient în lotul I (1,79%) și II (2,22%), hipertrofie excentrică – 3 pacienți (5,36%) în lotul I și 2 pacienți (4,45%) în lotul II. După 3 luni de tratament, s-a notat reducerea ponderii pacienților cu pattern-ul patologic al remodelării VS tip HVS concentrică în ambele loturi: lotul I- 50 pacienți (89,28%) vs 39 (86,66%) în lotul II. Totodată, s-a remarcat absența pacienților cu remodelare concentrică VS în ambele loturi,

precum și prezența revers-remodelării miocardului VS cu atingerea valorilor considerate normale pentru IMM VS și GRPP VS la 3 pacienți (5,36%) în lotul I și la 4 pacienți (8,89%) în lotul II. După 6 luni de medicație continuă, s-a menținut tendința de reducere a numărului de pacienți cu pattern-ul geometric al remodelării miocardului VS tip HVS concentrică (lotul I- 78,58% vs 75,56% în lotul II), cu majorarea numărului de persoane care exprimau fenotip ecografic normal al VS în ambele loturi de pacienți (10,71% în lotul I vs 13,33% în lotul II), dar cu o ușoară prevalare în lotul tratat cu Eprosartan. Concomitent, s-a notat prezența pacienților cu remodelare concentrică VS în ambele loturi (cîte 1 pacient), iar HVS excentrică a fost desemnată în proporții egale în ambele grupuri: 5 pacienți (8,93%) în lotul I și 4 pacienți (8,89%) în lotul II. Spre luna a 9-a de tratament, a sporit considerabil ponderea pacienților cu aspect normal al VS în ambele loturi, dar cu un decalaj major între grupuri în favoarea Eprosartanului: în lotul I- 12 pacienți (21,43%) vs 20 pacienți (44,44%) în lotul II. Totodată, numărul pacienților cu remodelare patologică a VS tip HVS concentrică s-a redus pînă la 37 (66,07%) în lotul I și 21 pacienți (46,67%) în lotul II, dar a sporit numeric ponderea pacienților cu remodelare concentrică VS din contul migrării dintr-o categorie (mai) patologică în una (mai) fiziologică (3 pacienți în lotul I și 4 în lotul II). Spre finele perioadei de tratament, doar 33,93% (19 pacienți) din lotul tratat cu Ramipril au prezentat la examenul ecocardiografic VS cu aspect normal, comparativ cu lotul tratat cu Eprosartan, unde 60% din pacienți (27 pacienți) au demonstrat un pattern geometric normal al VS. (Tab. 5.8, Fig. 5.7)

Tabelul 5.8. Repartiția pacienților după tipul de remodelare a miocardului VS (Nr, %)

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
Remodelare concentrică	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
HVS concentrică	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
HVS excentrică	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
VS cu aspect normal	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%

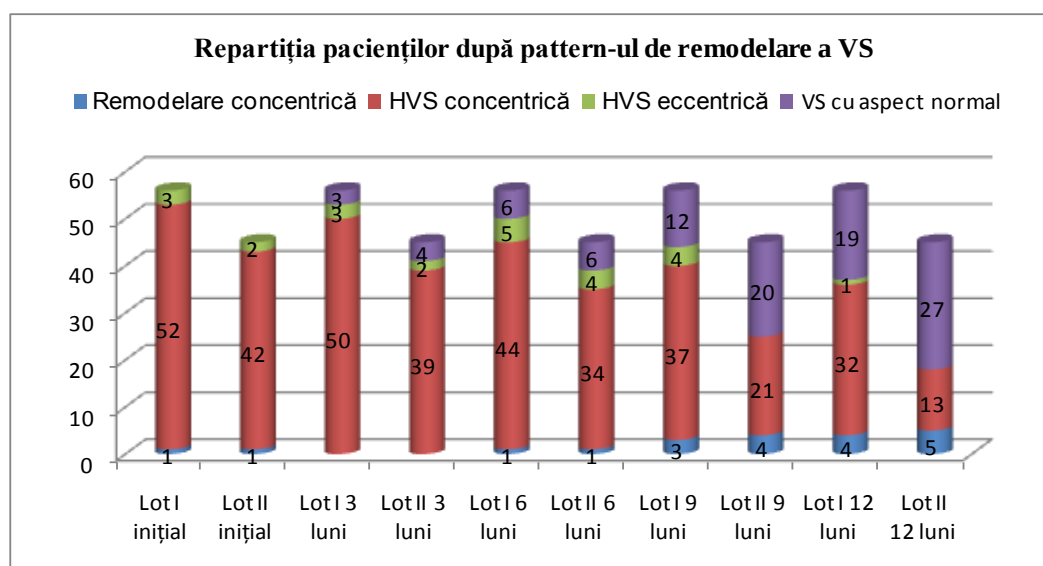


Fig. 5.7. Repartiția pacienților după pattern-ul de remodelare a VS

Astfel, datele obținute au confirmat 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, eveniment notabil spre finele perioadei de cercetare.

5.2. Evoluția indicatorilor testului de efort fizic dozat în funcție de medicație

Inițial, loturile au fost comparabile după indicii capacității fizice: puterea ultimei trepte (PUT), volumul total de lucru (VTL), durata testului (DT), indicele utilizării energiei (IUE), dublu produs (DP), determinați la testul de efort fizic dozat (Tab. 5.9, 5.10, 5.11, 5.12, 5.13). Începând cu luna a 3-a, dar și ulterior, indicele PUT a marcat o ameliorare continuă și elocventă în ambele loturi de pacienți, dar cu o diferență cu semnificație statistică foarte înaltă ($p < 0,001$) începând cu luna a 6-a de medicație: $689,00 \pm 43,64$ kgm/min (+35,54%) în lotul I vs $871,21 \pm 53,54$ (+42,82%) în lotul II. La 9 luni de tratament acest parametru a demonstrat o augmentare cu +57,32% în lotul I vs +62,84% în lotul II ($p < 0,001$), iar la 12 luni de medicație indicele PUT a atins apogeul dinamicii pozitive, constituind $845,02 \pm 53,05$ kgm/min (+66,23%) în lotul I și $1051,38 \pm 57,33$ (+72,29%) în lotul II, ($p < 0,001$) (Tab. 5.9, Fig. 5.8).

Tabelul 5.9. 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

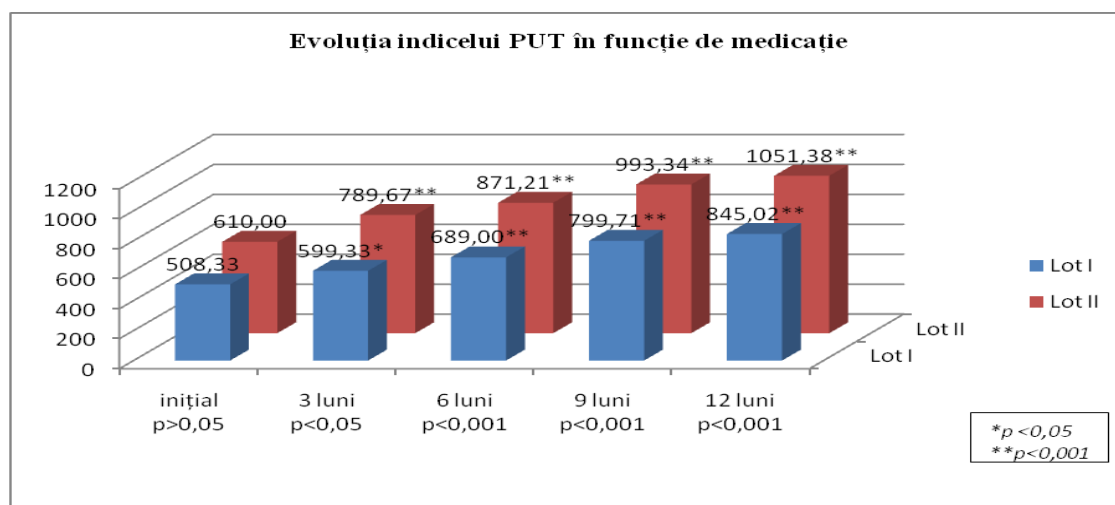


Fig.5.8. Evoluția indicelui PUT în funcție de medicație

VTL a înregistrat cea mai impresionantă evoluție, care spre finele perioadei de studiu s-a ameliorat de 1.5 ori față de inițial în lotul tratat cu Eprosartan, majorându-se cu +146,37% și cu +128,89% în lotul tratat cu Ramipril (*p*<0,01), fiind documentată și o diferență statistic autentică între loturi chiar din luna a 3-a de medicație (+25,00% în lotul I vs +67,06% în lotul II, *p*<0,001) (Tab. 5.10, Fig. 5.9)

Tabelul 5.10. 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

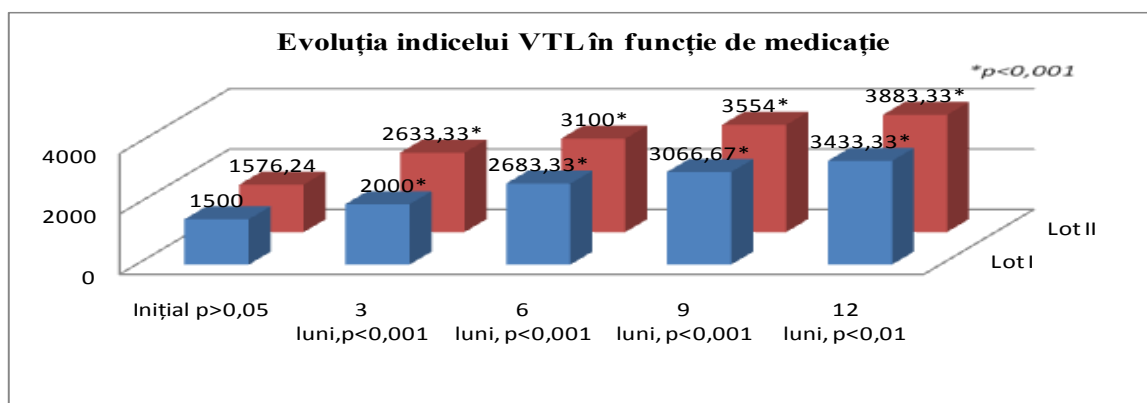


Fig. 5.9. Evoluția indicelui VTL în funcție de medicație

Evoluția favorabilă a celorlalți indicatori ai capacității fizice (DT, IUE) a fost remarcabilă în ambele loturi de pacienți, dar cu menținerea superiorității la administrarea ARA II, eveniment constatat după 3 luni de tratament, atingând maximum la 12 luni de medicație: DT - $157,5 \pm 43,29$ s (+57,22%) și IUE $6,94 \pm 1,06$ Un (-72,67%) în lotul I vs $181,33 \pm 49,93$ s (+82,72%) și $4,89 \pm 0,52$ Un (-80,01%) în lotul II, $p < 0,001$ (Tab. 5.11, 5.12, 5.13, Fig. 5.10.)

Tabelul 5.11. Evoluția indicelui DT în funcție de medicație

DT, sec					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot I	100,18±40,56	124,82±38,28* +24,59%	125,36±33,41* +25,13%	133,93±35,71* +33,69%	157,5±43,29* +57,22%
		p>0,05			
Lot II	99,24±37,64	129,33±38,16* +30,32%	134,66±41,24* +35,69%	152,00±38,59* +53,16%	181,33±49,93* +82,72%
	Valoare p între loturi				
	p>0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Legendă: *- $p < 0,001$ de la inițial

Tabelul 5.12. Evoluția indicelui DP în funcție de medicație

DP					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot I	$298,11 \pm 31,91$	$271,17 \pm 22,59^*$ -9,04%	$254,48 \pm 16,66^*$ -14,64%	$244,33 \pm 13,92^*$ -18,04%	$235,23 \pm 11,86^*$ -21,09%
Lot II	$290,17 \pm 25,44$	$253,97 \pm 13,79^*$ -12,48%	$243,95 \pm 10,32^*$ -15,92%	$229,00 \pm 9,65^*$ -21,08%	$217,39 \pm 7,32^*$ -25,08%
Valoare p între loturi					
	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,01$

Legendă: *- $p < 0,001$ de la inițial

Tabelul 5.13. Evoluția indicelui IUE în funcție de medicație

IUE (un)					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot I	25,39±12,82	15,26±6,18* -39,89%	10,12±2,99* -60,14%	8,19±1,96* -67,74%	6,94±1,06* -72,67%
Lot II	24,46±10,83	10,84±4,05* -55,68%	7,96±0,83* -67,46%	6,28±0,66* -74,33%	4,89±0,52* -80,01%
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> <0,001

Legendă: *- *p*<0,001 de la inițial

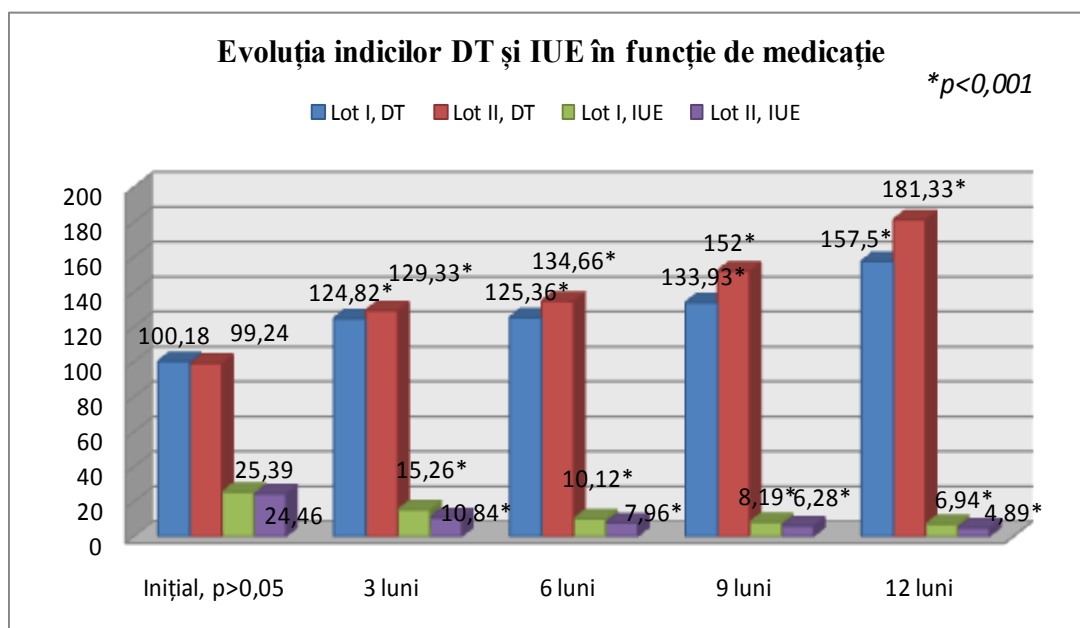


Fig. 5.10. Evoluția indicilor DT și IUE în funcție de medicație

Astfel, datele obținute au relevat o evoluție pozitivă continuă a capacității fizice la administrarea ambelor remedii, efectul fiind direct proporțional cu durata medicației, dar cu o prestație superioară la utilizarea ARA II Eprosartanului, fiind consemnată autenticitate statistică între loturi chiar din luna a 3-a de tratament. În acest context, evoluția toleranței la efort fizic a fost similară cu cea a determinantelor capacității fizice. Dacă inițial loturile nu prezentau diferențe statistic semnificative după ponderea pacienților cu toleranță joasă (64,29% în lotul I și 62,22% lotul II) și medie (35,71% vs 37,78%, respectiv, *p*>0,05), o dată cu inițierea tratamentului s-a redus progresiv numărul pacienților cu toleranță joasă în favoarea celor cu toleranță medie și înaltă, evidențiindu-se o prestație superioară în lotul tratat cu Eprosartan. Astfel, după 3 luni de medicație s-a redus statistic semnificativ numărul pacienților cu toleranță joasă în lotul II comparativ cu lotul I (35,56% vs 57,14%, *p*<0,001) și au fost înregistrați 3

pacienți (6,67%) cu toleranță înaltă în lotul aflat sub medicație cu ARA II Eprosartan comparativ cu 1 pacient (1,79%) în lotul tratat cu IEC Ramipril, $p<0,001$. Continuarea tratamentului a condus la declinul numărului de pacienți cu toleranță joasă în ambele loturi (42,86% în lotul I vs 17,78% în lotul II, $p<0,001$), creșterea numărului de pacienți cu toleranță medie și înaltă, păstrându-se decalajul statistic autentic între loturi în favoarea tratamentului cu Eprosartan (10 pacienți cu toleranță înaltă în lotul II comparativ cu 2 pacienți în lotul I, $p<0,001$). Către luna a 9-a de tratament s-a consemnat reducerea numărului de pacienți atât cu toleranță joasă, cât și medie, în favoarea categoriei de pacienți clasati la toleranță înaltă. Aceeași tendință s-a menținut și spre finele perioadei de tratament, cu un avantaj statistic autentic pentru medicația cu Eprosartan: toleranță joasă au prezentat 3 pacienți (6,67%) în lotul II vs 10 pacienți (17,86%) în lotul I, $p<0,001$; toleranță medie- 10 pacienți (22,22%) vs 19 pacienți (33,93%), $p<0,001$ și înaltă – 32 pacienți (71,11%) vs 27 (48,21%), $p<0,001$, respectiv (Tab. 5.14, Fig. 5.11).

Tabelul 5.14. Repartiția pacienților după toleranță la efort conform testului de efort fizic dozat în funcție de medicație, (Nr., %)

Variabila	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
Toleranță joasă	36 64,29%	28 62,22%	32 57,14%	16 35,56%	24 42,86%	8 17,78	14 25%	5 11,11%	10 17,86%	3 6,67%
Toleranță medie	20 35,71%	17 37,78%	23 41,07%	26 42,23%	30 53,57%	27 60%	26 46,43%	16 35,56%	19 33,93%	10 22,22
Toleranță înaltă	0	0	1 1,79%	3 6,67%	2 3,57%	10 22,22	16 28,57%	24 53,33%	27 48,21%	32 71,11

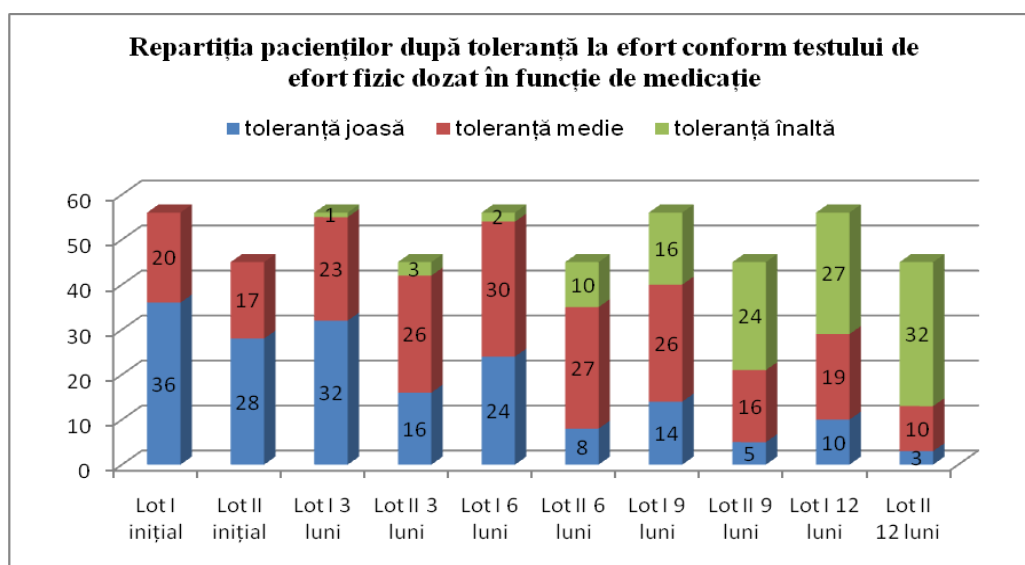


Fig. 5.11. Repartiția pacienților după toleranța la efort conform testului de efort fizic dozat în funcție de medicație

Astfel, tratamentul de durată cu IEC și ARA II a influențat benefic toți parametrii determinați la testul de efort fizic dozat, dar utilizarea Eprosartanului a ameliorat mai eficient comparativ cu Ramipril indicatorii capacității fizice și toleranței la efort.

5.3. Influența medicației asupra rezultatelor testului cardiopulmonar "mers 6 minute"

Capacitatea fizică quantificată prin distanța parcursă timp de 6 minute a demonstrat o creștere progresivă în ambele loturi de tratament, dar spre finele perioadei de monitorizare acest indice a sporit practic dublu față de inițial în lotul II comparativ cu lotul I: la 3 luni distanța medie parcursă s-a majorat +14,08% în lotul I vs +23,13% în lotul II, $p < 0,001$; la 6 luni - +28,06% vs +45,78%, $p < 0,001$; la 9 luni - +38,89% vs +65,43%, $p < 0,001$; la 12 luni - +49,44% vs +83,21%, $p < 0,001$ (Tab. 5.15, Fig. 5.12).

Tabelul 5.15. Dinamica indicilor obținuți la testul "mers 6 min"

Distanța (m) parcursă la testul "mers 6 min"					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot I	286,07±75,47	326,34±76,16* +14,08%	366,34±72,99* +28,06%	397,32±67,68* +38,89%	427,50±62,96* +49,44%
Lot II	255,56±85,53	314,67±89,79* +23,13%	372,56±78,87* +45,78%	422,78±73,65* +65,43%	468,22±61,97* +83,21%
	Valoare p între loturi				
	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

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

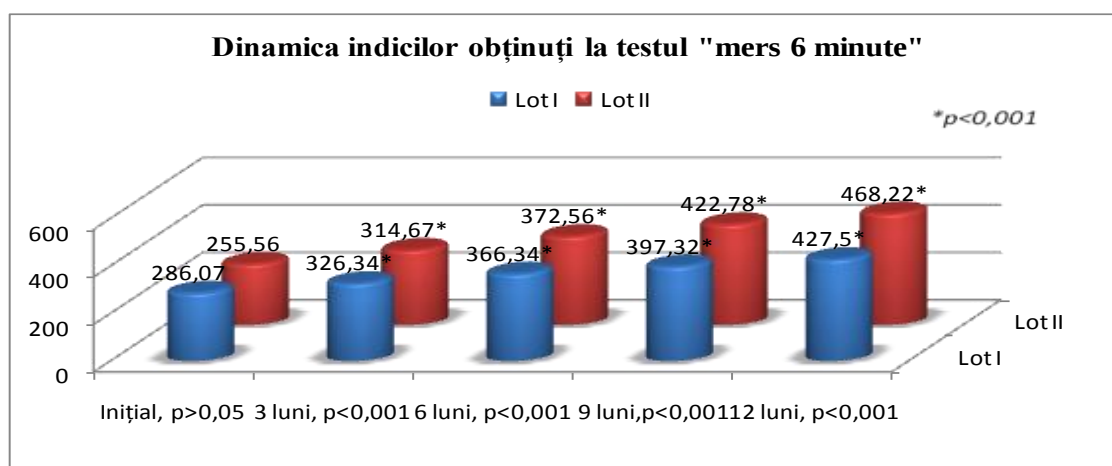


Fig. 5.12. Dinamica indicilor obținuți la testul "mers 6 minute"

Astfel, rezultatele testului "mers 6 minute" nu au fost discordante cu datele, obținute la cicloergometrie, demonstrând o ameliorare mai convingătoare a capacității fizice în lotul tratat cu Eprosartan față de cel tratat cu Ramipril.

5.4. Evoluția indicilor electrocardiografici de hipertrofie ventriculară stângă (Sokolow-Lyon și Cornell) la tratament de durată

La etapa inițială loturile erau comparabile după indicele Cornell, care a constituit în lotul I $25,93 \pm 3,77$ mm și $25,55 \pm 3,81$ mm în lotul II, $p > 0,05$. În ambele loturi s-a apreciat dinamică pozitivă comparativ cu inițial, dar în lotul II a fost înregistrată diferență autentică chiar din luna a 3-a de medicație ($-0,51\%$ de la inițial în lotul II, $p < 0,01$ vs $-0,23\%$ în lotul I, $p > 0,05$) fapt realizat în lotul tratat cu Ramipril doar după 6 luni de administrare: $25,93 \pm 3,77$ mm la inițial și $25,02 \pm 3,77$ mm la 6 luni, $p < 0,001$. Ameliorarea statistic semnificativă a indicelui Cornell a perpetuat și la 9 și 12 luni de tratament în ambele loturi ($24,64 \pm 3,93$ mm vs $24,07 \pm 3,79$ mm în lotul I și $24,11 \pm 3,88$ vs $23,57 \pm 4,00$ mm în lotul II, $p < 0,001$), dar la compararea între loturi aceste diferențe nu au atins semnificație statistică la nici o etapă de cercetare: la 3 luni de medicație acest indice s-a redus cu $-0,23\%$ de la inițial în lotul I vs $-0,51\%$ în lotul II, $p > 0,05$; la 6 luni $-3,51\%$ vs $-3,84\%$, $p > 0,05$; la 9 luni $-4,97\%$ vs $-5,64\%$, $p > 0,05$; la 12 luni $-7,13\%$ vs $-7,75\%$, $p > 0,05$, respectiv. În pofida absenței diferențelor statistic semnificative între loturi, acest indice a avut o tendință de ameliorare mai superioară în lotul tratat cu Eprosartan față de cel tratat cu Ramipril (Tab. 5.16, Fig.5.13).

Tabelul 5.16. Evoluția indicelui Cornell la medicația de durată

Criteriile Cornell, mm					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot I	$25,93 \pm 3,77$	$25,87 \pm 3,75^{\#}$ $-0,23\%$	$25,02 \pm 3,77^{**}$ $-3,51\%$	$24,64 \pm 3,93^{**}$ $-4,97\%$	$24,07 \pm 3,79^{*}$ $-7,13\%$
Lot II	$25,55 \pm 3,81$	$25,42 \pm 3,77^{*}$ $-0,51\%$	$24,57 \pm 3,83^{**}$ $-3,84\%$	$24,11 \pm 3,88^{**}$ $-5,64\%$	$23,57 \pm 4,00^{**}$ $-7,75\%$
Valoare p între loturi					
	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Legendă: *- $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$; # - $p > 0,05$ de la inițial

Dinamica indicelui Sokolow-Lyon a înregistrat o ameliorare continue și statistic semnificativă pe toată durata de monitorizare în ambele loturi de la inițial (în lotul I- $36,96 \pm 0,83$ mm; $36,89 \pm 0,87$ mm la 3 luni, $p < 0,05$; $36,01 \pm 0,77$ mm la 6 luni; $35,73 \pm 0,82$ mm la 9 luni și $35,27 \pm 0,70$ mm la 12 luni, $p < 0,001$; lotul II- $36,95 \pm 0,79$ mm; $36,82 \pm 0,86$ mm, $p < 0,05$; $35,92 \pm 0,70$ mm; $35,66 \pm 0,74$ mm; $35,21 \pm 0,64$ mm, $p < 0,001$, respectiv), dar fără semnificație statistic autentică între loturi: $-0,19\%$ în lotul I vs $-0,35\%$ în lotul II la 3 luni, $-2,57\%$ vs $-2,79\%$ la 6 luni, $-3,33\%$ vs $-3,49\%$ la 9 luni; $-4,57\%$ vs $-4,71\%$ la 12 luni, $p > 0,05$ (Tab. 5.17, Fig.5.13).

Tabelul 3.35. Dinamica indicelui Sokolow-Lyon în funcție de medicație

Criteriile Sokolow-Lyon, mm					
	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Lot I	36,96±0,83	36,89±0,87* -0,19%	36,01±0,77** -2,57%	35,73±0,82** -3,33%	35,27±0,70** -4,57%
Lot II	36,95±0,79	36,82±0,86* -0,35%	35,92±0,70** -2,79%	35,66±0,74** -3,49%	35,21±0,64** -4,71%
Valoare <i>p</i> între loturi					
	<i>p</i> >0,05	<i>p</i> >0,05	<i>p</i> >0,05	<i>p</i> >0,05	<i>p</i> >0,05

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

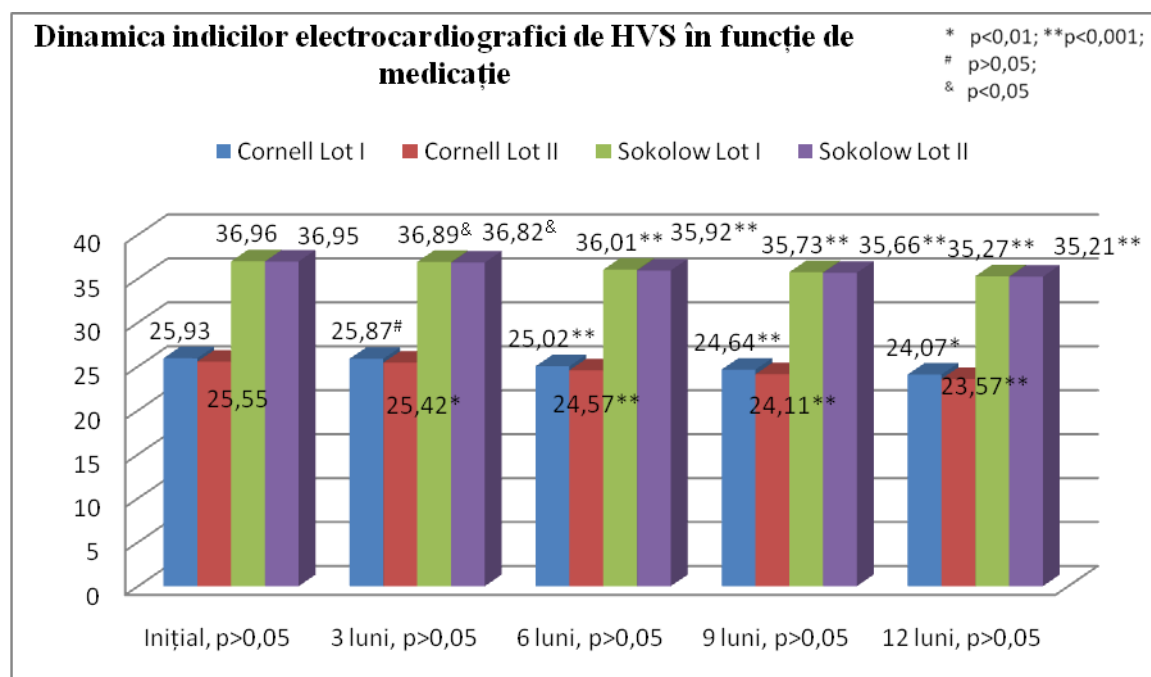


Fig. 5.13. Evoluția indicilor electrocardiografici de HVS în funcție de medicație

5.5. Modificările vasculare retiniene în funcție de medicație la supraveghere de durată

La etapa inițială ponderea cea mai mare au prezentat-o pacienții, la care s-au descris modificări vasculare specifice angiopatiei retiniene hipertensive de gradul II: în lotul I- 54 pacienți (96,43%) și 44 pacienți (97,78%) în lotul II. Angiopatia hipertensivă de gradul I a fost notată la 2 pacienți (3,57%) în lotul I și la 1 pacient (2,22%) în lotul II. Medicația la 3 luni nu a semnalat o ameliorare statistic autentică, chiar dacă s-a notat o tendință de scădere a numărului de subiecți cu angiopatie hipertensivă gr II în favoarea celor cu angiopatie gr I în lotul II de studiu (96,43% dintre pacienții lotului I au persistat modificările specifice angiopatiei hipertensive gr II vs 95,56% în lotul II, $p > 0,05$; angiopatie hipertensivă gr I - 3,57% în lotul I vs

4,44% în lotul II, $p>0,05$). Deja către luna a 6-a de medicație au fost înregistrate diferențe semnificative între loturi, cu reducerea numărului de pacienți înregistrați cu angiopatie hipertensivă gr II, determinată de ameliorarea statutului vascular. Această dinamică pozitivă a modificărilor determinate fundoscopic s-a menținut până la sfârșitul studiului, când s-au înregistrat 5 pacienți (8,93%) în lotul I și 6 pacienți (13,33%) în lotul II cu angiopatie hipertensivă gr I, pe când angiopatia hipertensivă de gr II a fost notată la 51 pacienți (91,07%) în lotul I vs 39 (86,67%) subiecți în lotul II, $p<0,001$ (Tab.5.18, Fig. 5.14).

Tabelul 3.36. Modificările vasculare retiniene în funcție de medicație

	Inițial		3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Angiopatie hipertensivă gr I	Lot I	2 3,57%	2 3,57%	4 7,14%	4 7,14%	5 8,93%
	Lot II	1 2,22%	2 4,44%	4 8,89%	5 11,11%	6 13,33%
Angiopatie hipertensivă gr II	Lot I	54 96,43%	54 96,43%	52 92,86%	52 92,86%	51 91,07%
	Lot II	44 97,78%	43 95,56%	41 91,11%	40 88,89%	39 86,67%
p	Valoare p între loturi					
	$p>0,05$		$p>0,05$	$p<0,05$	$p<0,001$	$p<0,001$

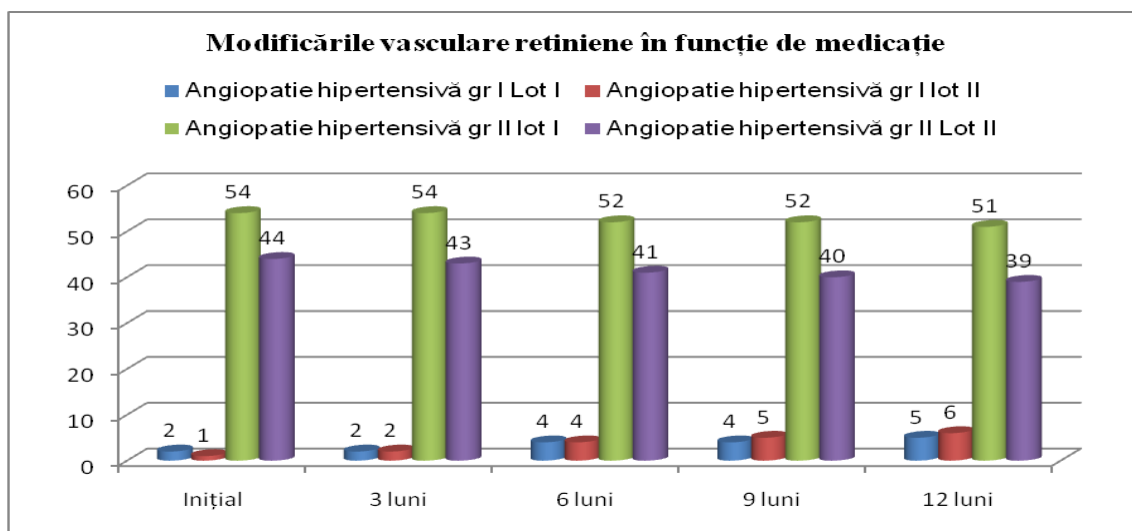


Fig. 5.14. Modificările vasculare retiniene în funcție de medicație

În concluzie, tratamentul cu ARA II Eprosartan a demonstrat o superioritate statistic semnificativă în ameliorarea modificărilor patologice ale patului vascular retinian de genă hipertensivă comparativ cu IEC Ramipril începând cu luna a 6-a de medicație, această dinamică pozitivă perpetuând până la finele perioadei de studiu.

5.6. Evoluția indicilor biochimici sub influența medicației de durată

Evoluția funcției renale în dependență de medicație

Evaluarea funcției excretorii renale (ureea, creatinina, filtrația glomerulară, proteinuria diurnă) nu a relevat discrepanțe statistice între loturi la etapa inițială, acestea fiind omogene și comparabile. Astfel, la înrolare în studiu nivelul creatininei serice a constituit $77,10 \pm 11,62$ mcμ/L în lotul I vs $78,93 \pm 10,21$ mcμ/L în lotul II; ureei- $6,89 \pm 1,29$ mMol/L vs $6,77 \pm 0,94$ mMol/L, respectiv, $p > 0,05$. Ureea și creatinina au diminuat progresiv pe parcursul perioadei de evaluare, independent de tipul medicației, dar cu o tendință de reducere mai potentă la administrarea ARA II Eprosartanului: reducerea creatininei la 12 luni de medicație a constituit 8,03% de la inițial în lotul I vs 10,79% în lotul II, ureei -13,06% vs -13,29%, respectiv, dar fără semnificație statistic autentică între loturi ($p > 0,05$). Concomitent, dinamica filtrației glomerulare a fost concordată modificărilor creatininei și ureei serice, înregistrând o majorare progresivă de la o valoare inițială moderat redusă în ambele loturi de pacienți ($69,72 \pm 13,21$ ml/min/m² în lotul I vs $70,40 \pm 11,66$ ml/min/m² în lotul II, $p > 0,05$) până la normalizarea ratei de filtrare către luna a 9 de medicație ($96,84 \pm 13,53$ ml/min/m² în lotul I și $97,45 \pm 11,22$ ml/min/m² în lotul II, $p < 0,05$ de la inițial), atingând apogeul spre luna a 12- a de tratament ($109,67 \pm 11,4$ ml/min/m² și $110,89 \pm 10,2$ ml/min/m², $p < 0,05$ de la inițial), dar fără diferențe statistice semnificative între loturi ($p > 0,05$) (Tab. 5.19).

Tabelul 5.19. Evoluția funcției renale în dependență de medicație

Parametru biochimic		Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Creatinina, mcμ/L	Lot I	$77,10 \pm 11,62$	$73,58 \pm 9,16^*$ -4,57%	$72,95 \pm 6,99^*$ -5,38%	$70,81 \pm 5,86^*$ -8,16%	$70,91 \pm 5,64^*$ -8,03%
	Lot II	$78,93 \pm 10,21$	$76,68 \pm 9,09^*$ -2,85%	$71,92 \pm 6,07^v$ -8,88%	$71,73 \pm 4,77^*$ -9,12%	$70,41 \pm 5,81^*$ -10,79%
Valoare p între loturi		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Ureea, mMol/L	Lot I	$6,89 \pm 1,29$	$6,28 \pm 1,12^*$ -8,85%	$6,22 \pm 0,96^*$ -9,72%	$6,04 \pm 0,74^*$ -12,34%	$5,99 \pm 0,72^*$ -13,06%
	Lot II	$6,77 \pm 0,94$	$6,14 \pm 0,79^*$ -9,31%	$6,06 \pm 0,57^*$ -10,49%	$5,91 \pm 0,48^*$ -12,7%	$5,87 \pm 0,61^*$ -13,29%
Valoare p între loturi		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Filtrația glomerulară (ml/min/m ²)	Lot I	$69,72 \pm 13,21$	$79,39 \pm 11,88^\&$ +13,87%	$88,17 \pm 13,27^\&$ +26,46%	$96,84 \pm 13,53^\&$ +38,89%	$109,67 \pm 11,4^\&$ +57,30%
	Lot II	$70,40 \pm 11,66$	$79,37 \pm 10,81^\&$ +12,74%	$89,33 \pm 10,89^\&$ +26,89%	$97,45 \pm 11,22^\&$ +38,42%	$110,89 \pm 10,2^\&$ +57,51%
Valoare p între loturi		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

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

Inițial, 48 pacienți (85,71%) din lotul I și 37 pacienți (82,22%) din lotul II au prezentat proteinurie cu valori medii de $0,085 \pm 0,05$ g/L/24 ore și $0,081 \pm 0,05$ g/L/24 ore, respectiv. Pe parcursul tratamentului s-a redus dramatic ponderea pacienților cu proteinurie diurnă, fenomen remarcat chiar începând cu luna a 3-a de medicație: 21 (37,5%) în lotul I și 14 (31,1%) în lotul II, $p < 0,001$. Această evoluție favorabilă a perpetuat și la 6, 9 și 12 luni de tratament cu semnificație statistică importantă ($p < 0,05$). În așa mod, doar 4 pacienți (7,14%) tratați cu Ramipril și 1 pacient (2,22%) tratat cu Eprosartan au prezentat proteinurie diurnă la momentul finisării studiului, $p < 0,05$. Gradul proteinuriei a înregistrat o reducere impunătoare la utilizarea ambelor scheme terapeutice, dar în lotul II efectul antiproteinuric a fost net superior, rezultatele pledând în favoarea administrării ARA II Eprosartanului. Reducerea nivelului de proteinurie în 24 ore a fost remarcabilă chiar după 3 luni de administrare (de la $0,085 \pm 0,05$ la $0,051 \pm 0,07$ g/L/24 ore în lotul I și de la $0,081 \pm 0,05$ la $0,049 \pm 0,07$ g/L/24 ore în lotul II, $p < 0,001$), dar fără semnificație statistică între loturi (-40% de la inițial în lotul I vs -39,51% în lotul II, $p > 0,05$). Reducerea gradului proteinuriei a perpetuat și după 6 luni de medicație, dar cu semnificație statistică nu doar la analiza de cohortă, ci și între loturi, demonstrând o superioritate consistentă și de durată a ARA II Eprosartanului vs IEC Ramipril în ameliorarea acestui parametru. Astfel, la 6 luni de tratament cu Ramipril, reducerea proteinuriei s-a realizat cu 63,53% de la inițial vs 76,54% în lotul tratat cu Eprosartan, $p < 0,05$. Apogeul efectului antiproteinuric a fost atins către finele perioadei de supraveghere, constituind -83,53% în lotul I vs -96,29% în lotul II, $p < 0,001$ (Tab. 5.20)

Tabelul 5.20. Evoluția proteinuriei 24 ore în funcție de medicație

Variabila		Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Proteinuria diurnă (g/L/24 ore)	Lot I	$0,085 \pm 0,05$	$0,051 \pm 0,07^{\&}$ -40%	$0,031 \pm 0,06^{\&}$ -63,53%	$0,017 \pm 0,04^{\&}$ -80%	$0,014 \pm 0,06^{\&}$ -83,53%
	Lot II	$0,081 \pm 0,05$	$0,049 \pm 0,07^{\&}$ -39,51%	$0,019 \pm 0,05^{\&}$ -76,54%	$0,009 \pm 0,04^{\&}$ -88,89%	$0,003 \pm 0,03^{\&}$ -96,29%
Valoare p între loturi		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,001$
Nr pacienților cu proteinurie	Lot I	48 85,71%	21 37,5% ^{&}	11 19,64% ^{&}	7 12,5% [*]	4 7,14% [*]
	Lot II	37 82,22%	14 31,1% ^{&}	5 11,11% ^{&}	2 4,44% [*]	1 2,22% [*]
Valoare p între loturi		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Legendă: &- $p < 0,001$ de la valoarea precedentă; * - $p < 0,05$ de la valoarea precedentă.

Dinamica profilului lipidic, glicemiei și kaliemiei în funcție de medicație

La etapa inițială colesterolul total și LDL-C au fost ușor elevați, iar HDL-C și trigliceridele - la limitele considerate normale ($1,34 \pm 0,17$ mMol/L în lotul I și $1,34 \pm 0,16$ mMol/L în lotul II, $p > 0,05$ pentru HDL-C și $1,34 \pm 0,59$ și $1,32 \pm 0,44$ mMol/L, respectiv, $p > 0,05$ pentru trigliceride). Valorile medii ale colesterolului total au fost de $5,01 \pm 0,77$ mMol/L în lotul I și $5,05 \pm 0,51$ mMol/L în lotul II; LDL-C- $3,07 \pm 0,63$ și $3,09 \pm 0,57$ mMol/L, $p > 0,05$.) Pe parcursul perioadei de monitorizare și tratament toți indicii metabolismului lipidic au înregistrat dinamică pozitivă. Astfel, nivelul colesterolului total s-a redus în ambele loturi de tratament începând cu luna a 3-a ($-3,39\%$ în lotul I și $-3,76\%$ în lotul II, $p > 0,05$), atingând apogeul spre luna a 9 de medicație independent de regimul medicamentos ($4,60 \pm 0,49$ mMol/L în lotul I și $4,6 \pm 0,21$ mMol/L în lotul II), reducerea constituind $-8,18\%$ de la inițial în lotul I și $-8,91\%$ în lotul II, $p < 0,05$. În pofida unei dinamice favorabile a nivelului de colesterol, analiza comparativă între loturi nu a relevat valoare statistic semnificativă la nici una din etapele de evaluare. Evoluția LDL-C a fost similară și a diminuat progresiv cu $8,14\%$ în lotul I și cu $11,65\%$ în lotul II la 6 luni de medicație, demonstrând și o diferență statistic autentică între loturi la această etapă de cercetare ($p < 0,05$), iar către finele studiului – cu $9,45\%$ și $-11,00\%$, respectiv, dar fără diferențe statistic veridice într loturi ($p > 0,05$). Chiar dacă HDL-C a demonstrat o evoluție ondulantă pe parcursul perioadei de studiu, acesta s-a încadrat în limitele considerate normale. Trigliceridele au înregistrat o reducere progresivă în ambele loturi de tratament, dar cu semnificație statistic veridică la analiza de cohortă către luna a 6-a de medicație ($-17,16\%$ în lotul I și $-17,42\%$ în lotul II, $p < 0,001$), fenomen explicat prin modificarea regimului alimentar al pacienților în ambele grupuri. Către finele studiului nivelul de trigliceride și-a continuat declinul activității serice, constituind o reducere de $22,39\%$ în lotul I și $23,49\%$ în lotul II, dar fără constatarea unei diferențe statistic autentice între loturi la toate etapele de examinare. Valorile glicemiei a –jeun și kaliemiei serice au fost comparabile la toate etapele de cercetare, dinamică acestora variind nesemnificativ pe toată durata studiului și încadrându-se în limitele considerate normale (Tab. 5.21).

Tabelul 5.21. Dinamica profilului lipidic în funcție de medicație

Parametru biochimic, mMol/L		Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
Colesterol total	Lot I	5,01±0,77	4,84±0,58* -3,39%	4,78±0,54** -4,59%	4,60±0,49** - 8,18%	4,71±0,42** -6,00%
	Lot II	5,05±0,51	4,86±0,24* -3,76%	4,79±0,24** - 5,15%	4,6±0,21** -8,91 %	4,79±0,25** -5,15 %
Valoare p între loturi		$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
HDL-C	Lot I	1,34±0,17	1,35±0,14* +0,75%	1,31±0,13* -2,23%	1,31±0,13* -2,23%	1,35±0,14* +0,75%
	Lot II	1,34±0,16	1,36±0,11* +1,49%	1,34±0,06* 0%	1,35±0,18** +0,75%	1,33±0,08* -0,74%
Valoare p între loturi		$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
LDL-C	Lot I	3,07±0,63	2,88±0,39** -6,19%	2,82±0,38** -8,14%	2,71±0,37** -11,73%	2,78±0,28** -9,45%
	Lot II	3,09±0,57	2,91±0,25** -5,83%	2,73±0,24*** - 11,65%	2,76±0,39*** -10,68%	2,75±0,24*** -11,00 %
Valoare p între loturi		$p>0,05$	$p>0,05$	$p<0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
Trigliceride	Lot I	1,34± 0,59	1,30±0,52* -2,98%	1,11±0,29*** -17,16%	0,95±0,27*** -29,1%	1,04±0,27*** -22,39%
	Lot II	1,32±0,44	1,29±0,37* -2,27%	1,09±0,28*** -17,42%	0,92±0,29*** -30,30%	1,01±0,26*** -23,49%
Valoare p între loturi		$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
Glicemia a-jeun	Lot I	4,78±0,47	4,74±0,33*	4,73±0,40*	4,71±0,37*	4,69±0,34*
	Lot II	4,81±0,39	4,80±0,34*	4,79±0,25*	4,74±0,29*	4,70±0,27*
Valoare p între loturi		$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
K ⁺ seric	Lot I	4,09±0,21	4,14±0,16*	4,15±0,15*	4,16±0,14*	4,13±0,15*
	Lot II	4,11±0,14	4,13±0,13*	4,14±0,11*	4,15±0,18*	4,12±0,11*
Valoare p între loturi		$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

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

Deoarece atât IEC, cât și ARA II sunt remedii metabolice neutre, explicația ameliorării spectrului lipidic ar reieși din respectarea recomandărilor non-farmacologice (regim dietetic, activitate fizică sistematică), acest lucru fiind confirmat de reducerea mai exprimată a nivelului de trigliceride, care sunt mult mai influențate de dietă comparativ cu ceilalți parametri ai spectrului lipidic și creșterea HDL-C, care ascensionează o dată cu practicarea efortului fizic sistematic tip aerob.

5.7. Analiza corelativă între variabilele tensiunii arteriale, indicii remodelării ventriculare, parametrii funcției diastolice VS și indicii capacității fizice

Analiza corelativă între variabilele tensiunii arteriale, indicii remodelării ventriculare, parametrii funcției diastolice VS și indicii capacității fizice a fost efectuată atât la etapa inițială,

cît și după 12 luni de tratament continuu. Corelare directă a fost considerată valoarea pozitivă a coeficientului de corelare "r", iar corelare indirectă- valoarea negativă a aceluși coeficient. Corelarea a fost considerată *joasă*, dacă valoarea coeficientului de corelare "r" a fost mai mică de 0,3 ($r < 0,3$), *medie* – 0,3-0,7 și *întă* - $r > 0,7$.

Analiza corelativă a constatat un grad mediu-înt de corelare între variabilitatea tensiunilor arteriale sistolice medii de zi și noapte, variabilitatea tensiunii diastolice de noapte, GMTAN TAS și indicii funcției diastolice, precum raportul E/A și TRIV ($p < 0,05$) (Tab. 5.22, Fig. 5.15). Între TD și aceeași indicatori ai variabilității TA s-a constatat un grad mediu de corelare ($p < 0,05$) (Fig. 5.16). Totodată, TD nu a corelat cu variabilitatea tensiunii arteriale diastolice medii de zi și GMTAN TAD (Tab. 5.22).

Tabelul 5.22. Gradul de corelare între variabilitatea tensiunii arteriale și indicii funcției diastolice

Variabila	E/A inițial		E/A 12 luni		TRIV inițial		TRIV 12 luni		TD inițial		TD 12 luni	
	Lot I	Lot II	Lot I	Lot II	Lot I	Lot II	Lot I	Lot II	Lot I	Lot II	Lot I	Lot II
STDTAS medie/zi	-0,54*	-0,53*	-0,55*	-0,54*	0,56*	0,55*	0,56*	0,56*	0,43*	0,44*	0,42*	0,43*
STDTAS medie/noapte	-0,58*	-0,57*	-0,59*	-0,5*	0,58*	0,59*	0,5*	0,58*	0,41*	0,40*	0,41*	0,41*
STDTAD medie zi	-0,32*	-0,31*	-0,32*	-0,31*	0,34*	0,36*	0,35*	0,35*	0,19	0,17	0,18	0,17
STDTAD medie /noapte	-0,51*	-0,51*	-0,52*	-0,51*	0,53*	0,52*	0,51*	0,52*	0,45*	0,44*	0,45*	0,44*
GMTAN TAS	0,51*	0,51*	0,52*	0,51*	-0,54*	-0,53*	-0,53*	-0,53*	-0,42*	-0,41*	-0,42*	-0,42*
GMTAN TAD	0,31*	0,32*	0,32*	0,32*	-0,31*	-0,31*	-0,31*	-0,32*	-0,1	-0,11	-0,12	-0,11

Legendă: * $p < 0,01$; ** $p < 0,005$

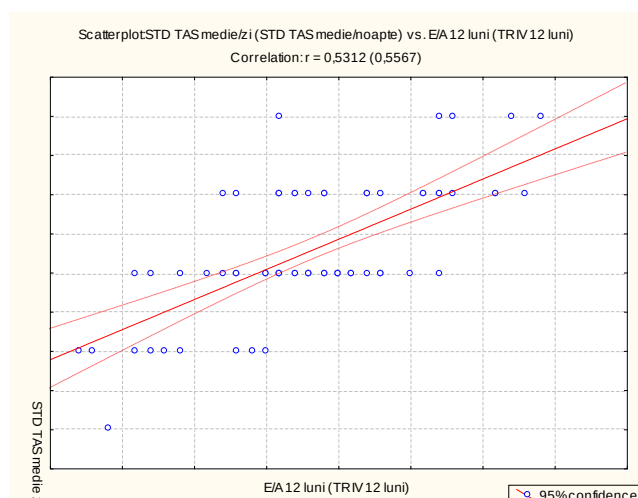
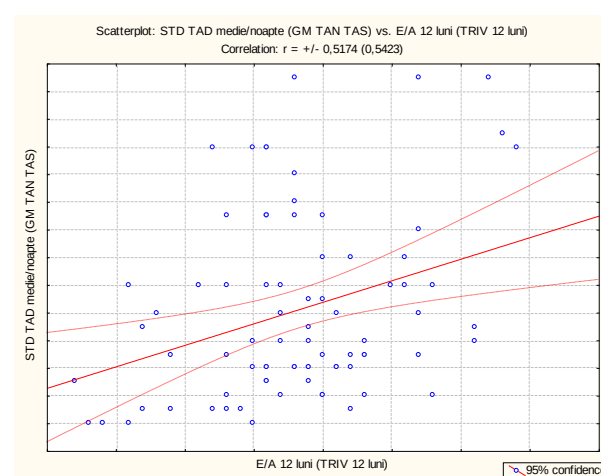


Fig.5.15. Indicii de corelare între variabilitatea TA (STD TAS medie/zi și noapte) și indicii funcției diastolice VS (E/A, TRIV)



5.16. Indicii de corelare între variabilitatea TA (STD TAD medie/noapte, GMTAN TAS) și indicii funcției diastolice VS (E/A, TRIV)

Astfel, analiza corelativă a relevat un grad mediu-înalt de corelare indirectă între indicii variabilității TA și următorii parametri: STD TAS medie/zi și raportul E/A atât la etapa inițială (lot I $r=-0,54$, lot II $r=-0,53$, $p<0,05$), cât și după 12 luni de medicație neîntreruptă (lot I $r=-0,55$, lot II $r=-0,54$, $p<0,05$); STD TAS medie/noapte și raportul E/A la inițial (lot I $r=-0,58$, lot II $r=-0,57$, $p<0,05$) și la 12 luni de medicație (lot I $r=-0,59$, lot II $r=-0,5$, $p<0,05$); STD TAD medie/noapte la inițial (lot I și II $r=-0,51$, $p<0,05$) (Fig.5.15.). Totodată, o corelare directă mediu-înaltă a fost consemnată pentru TRIV și următorii indici: STD TAS medie/zi, STD TAS medie/noapte, STD TAD medie/noapte și GMTAN TAS (Tab 5.22, Fig. 5.15, 5.16).

O relație similară în raport cu corelarea au prezentat-o și indicii tensiunilor arteriale înregistrați la MAATA și parametrii funcției diastolice VS. Efectuând analiza corelativă între indicii MAATA și parametrii ecocardiografici ai disfuncției diastolice VS, s-a constatat că tensiunile arteriale sistolice au prezentat un grad înalt de corelare cu raportul E/A și TRIV ($p<0,001$ Fig.5.17, 5.18). Astfel, pentru TAS medie/zi și TAS medie/noapte a fost desemnat un grad înalt ($r>0,7$) de corelare cu raportul E/A ($p<0,01$) și TRIV ($p<0,01$), iar între TAS medie/24 ore ($p<0,01$) și TAS maximal/zi ($p<0,01$) doar cu raportul E/A (Fig. 5.17, 5.18). TD a prezentat un grad mediu-înalt de corelare cu TAS medie de zi și de noapte ($p<0,05$). TAD medie/noapte a corelat indirect la un grad mediu-înalt cu raportul E/A și TRIV, dar nu și cu TD, care practic nu a corelat cu TAD medie/zi, TAD medie/24 ore și TAD maxim/noapte (Tab.5.23).

Tabelul 5.23. Gradul de corelare între parametrii MAATA și indicii funcției diastolice

Variabila	E/A inițial		E/A 12 luni		TRIV inițial		TRIV 12 luni		TD inițial		TD 12 luni	
	Lot I	Lot II	Lot I	Lot II	Lot I	Lot II	Lot I	Lot II	Lot I	Lot II	Lot I	Lot II
TAS medie/zi	-0,72*	-0,73*	-0,75*	-0,74*	0,76*	0,75*	0,76*	0,76*	0,68**	0,66**	0,67**	0,67**
TAS medie/noapte	-0,7*	-0,69*	-0,71*	-0,71*	0,72*	0,71*	0,72*	0,72*	0,54**	0,55**	0,52**	0,53**
TAD medie zi	- 0,34**	- 0,35**	- 0,33**	- 0,34**	0,39**	0,4**	0,38**	0,39**	0,13	0,14	0,13	0,13
TAD medie /noapte	-0,69*	-0,68*	-0,67*	-0,69*	0,67*	0,66*	0,66*	0,65*	0,42**	0,41**	0,41**	0,4**
TAS medie 24/ore	-0,73*	-0,72*	-0,72*	-0,72*	0,54**	0,53**	0,53**	0,53**	0,42**	0,41**	0,42**	0,42**
TAD medie 24/ore	- 0,48**	- 0,49**	- 0,49**	- 0,48**	0,43**	0,42**	0,42**	0,43**	0,2	0,21	0,19	0,2
TAS maxim/zi	-0,7*	-0,71*	-0,69*	-0,70*	0,55**	0,54**	0,54**	0,54**	0,49**	0,5**	0,51**	0,52**
TAD maxim/noapte	- 0,44**	- 0,45**	- 0,45**	- 0,45**	0,40**	0,41**	0,41**	0,41**	0,17	0,16	0,16	0,16

Legendă: * - $p<0,01$; ** $p<0,05$

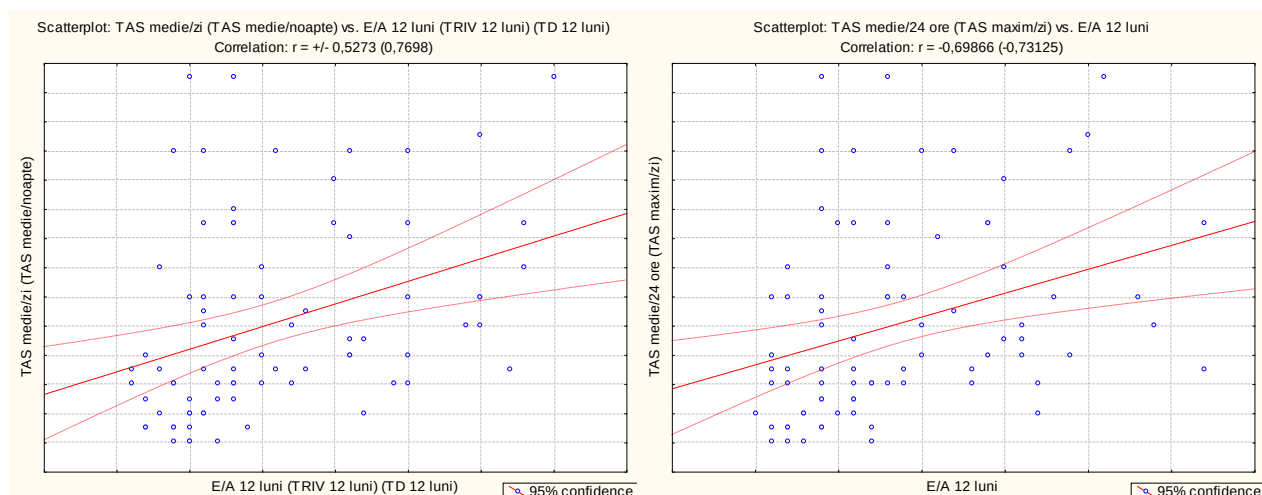


Fig.5.17. Indicii de corelare între parametrii MAATA (TAS medie/zi și noapte) și indicii funcției diastolice VS (E/A,TRIV, TD)

5.18. Indicii de corelare între parametrii MAATA (TAS medie 24/h, TAS maxim/zi) și indicii funcției diastolice VS (E/A)

În mod firesc, și indicii hipertrofiei VS (GRPP VS, IMM VS) au corelat direct și puternic cu tensiunile sistolice (TAS medie/zi, TAS medie/noapte, TAS medie/24 ore, TAS maxim/zi, $p < 0,01$) (Fig.5.19). Totodată, TAS medie/noapte a corelat înalt cu IMMVS, iar GRPP VS a prezentat un grad mediu-înalt de corelare la toate etapele de tratament. Tensiunile arteriale diastolice au demonstrat și ele influențe asupra parametrilor sus-descriși ai remodelării ventriculare, în special asupra IMMVS (grad mediu-înalt de corelare, $p < 0,05$), în timp ce GRPP VS a corelat la grad mediu ($p < 0,001$) (Tab.5.24)

Tabelul 5.24. Gradul de corelare între indicii MAATA și indicii hipertrofiei miocardului VS

Variabila	GRPP VS inițial		GRPP VS 12 luni		IMM VS inițial		IMM VS 12 luni	
	Lot I	Lot II	Lot I	Lot II	Lot I	Lot II	Lot I	Lot II
TAS medie/zi	0,72*	0,71*	0,72*	0,72*	0,7*	0,71*	0,71*	0,71*
TAS medie/noapte	0,64	0,66*	0,65*	0,66*	0,71*	0,70*	0,70*	0,71*
TAD medie zi	0,44**	0,45**	0,45**	0,46**	0,58**	0,59**	0,5**	0,60**
TAD medie/noapte	0,39**	0,38**	0,38**	0,38**	0,49**	0,50**	0,50**	0,51**
TAS medie 24/ore	0,73*	0,74*	0,74*	0,73*	0,71*	0,72*	0,71*	0,71*
TAD medie 24/ore	0,42**	0,43**	0,42**	0,42**	0,49**	0,48**	0,48**	0,49**
TAS maxim/zi	0,69*	0,71*	0,71*	0,72*	0,58**	0,59**	0,59**	0,59**
TAD maxim/noapte	0,39**	0,39**	0,42**	0,44**	0,40**	0,42**	0,41**	0,41**

Legendă: ** - $p < 0,05$; * - $p < 0,01$

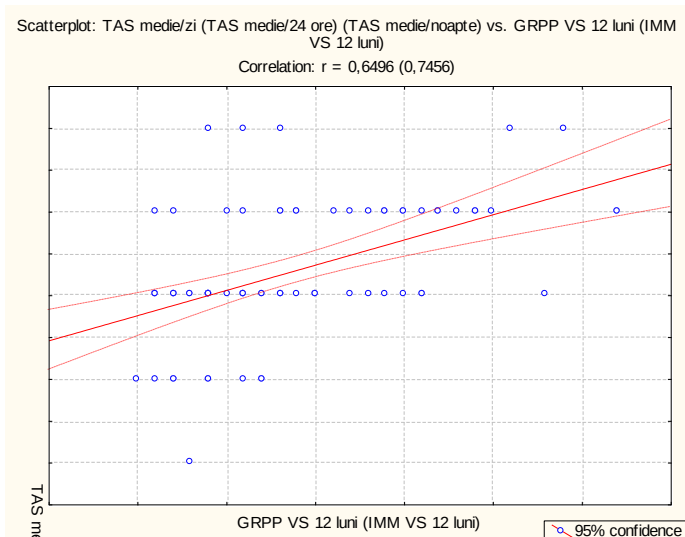


Fig. 5.19. Gradul de corelare între parametrii MAATA (TAS medie/zi, TAS medie/noapte, TAS medie/24h) și indicii hipertrofiei miocardului VS (GRPP VS, IMM VS)

În rezultatul analizei corelative s-a constatat un grad înalt de corelare între indicii hipertrofiei VS (GRPP VS) și funcția diastolică (E/A, TRIV, TD_E) atât la etapa inițială, cât și la finele studiului ($p < 0,01$). IMM VS a corelat la un grad înalt și indirect cu raportul E/A, direct – cu TRIV și mediu-înalt- cu TD (Tab. 5.25, Fig. 5.20).

Tabelul 5.25. Gradul de corelare între indicii hipertrofiei VS și parametrii funcției diastolice

Variabil a	E/A inițial		E/A 12 luni		TRIV inițial		TRIV 12 luni		TD inițial		TD 12 luni	
	Lot I	Lot II	Lot I	Lot II	Lot I	Lot II	Lot I	Lot II	Lot I	Lot II	Lot I	Lot II
GRPP VS	-0,72*	-0,71*	-0,73*	-0,72*	0,76*	0,75*	0,76*	0,77*	0,69*	0,72*	0,71*	0,71**
IMM VS	-0,73*	-0,72*	-0,75*	-0,74*	0,74*	0,71*	0,72*	0,71*	0,64*	0,65*	0,62*	0,63*

Legendă: * - $p < 0,01$

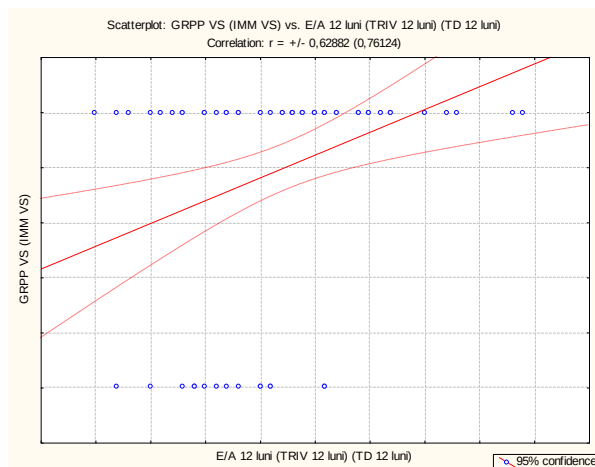


Fig. 5.20. Gradul de corelare între parametrii remodelării VS și parametrii funcției diastolice VS

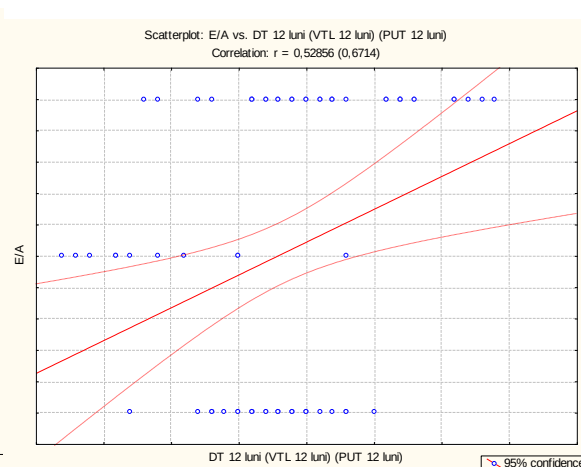


Fig. 5.21. Gradul de corelare între indicii funcției diastolice VS (E/A) și indicii testului de efort fizic dozat

Corelarea între parametrii funcției diastolice și indicii testului de efort fizic a fost următoarea: raportul E/A a corelat direct cu un grad mediu-înalt, semnificativ statistic ($p<0,05$) cu DT, VTL și PUT; TD a corelat moderat și indirect cu DT, iar TRIV a corelat în același mod atât cu DT, cât și VTL și PUT (Tab. 5.26, Fig. 5.21)

Tabelul 5.26. Gradul de corelare între parametrii funcției diastolice și indicii testului de efort fizic dozat

Lot	DT				VTL				PUT			
	inițial		12 luni		inițial		12 luni		inițial		12 luni	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
E/A	0,65*	0,67*	0,66*	0,67*	0,54**	0,53**	0,52**	0,53**	0,59**	0,6**	0,6**	0,61**
TD	-0,39**	-0,4**	-0,4**	-0,41**	-0,13	-0,15	-0,13	-0,14	-0,11	-0,1	-0,12	-0,11
TRIV	-0,55**	-	-	-0,56**	-	-0,4**	-	-	-0,42**	-	-	-
		0,56**	0,57**		0,38**		0,39**	0,41**		0,41**	0,43**	0,42**

Legendă: ** $p<0,05$, * - $p<0,01$

Gradul de corelare între indicii electrocardiografici și ecocardiografici de hipertrofie ventriculară stângă s-a realizat la un coeficient mediu, statistic semnificativ ($p<0,05$) Tab.5.27)

Tabelul 5.27.

Gradul de corelare între indicii electrocardiografici de hipertrofie VS și indicii ecocardiografici

Lot	GRPP VS				IMM VS			
	inițial		12 luni		inițial		12 luni	
	I	II	I	II	I	II	I	II
Indice Cornell	0,48*	0,47*	0,48*	0,49*	0,44*	0,43*	0,42*	0,43*
Indice Sokolow-Lyon	0,42*	0,43*	0,43*	0,42*	0,43*	0,44*	0,44*	0,43*

Legendă: * $p<0,05$

5.8. Concluzii la capitolul 5.

1. Evoluția parametrilor ecocardiografici ai funcției lusitropice ai VS au înregistrat o dinamică pozitivă indiferent de medicația selectată, dar direct proporțională cu durata administrării. Totodată, Eprosartanul s-a dovedit a fi considerabil mai eficient comparativ cu Ramiprilul în ameliorarea funcției diastolice, fenomen instaurat mai timpuriu în lotul randomizat medicației cu ARA II sus- numit.
2. Ambele tipuri de medicație au influențat benefic patternul geometric de remodelare a VS, dar tratamentul cu Eprosartan a prezentat dovezi convingătoare în favoarea sa, fiind

documentată inducerea mai precoce și completă a revers-remodelării în lotul tratat cu ARA II.

3. Tratamentul de durată cu IEC și ARA II a fost eficient în ameliorarea parametrilor înregistrați la testul de efort fizic dozat, dar utilizarea Eprosartanului a determinat o ameliorare mai evidentă, comparativ cu Ramiprilul, a indicilor capacității fizice și toleranței la efort. Totodată, testul "mers 6 minute" a documentat ameliorarea clasei funcționale a insuficienței cardiace prin creșterea progresivă a distanței parcurse în ambele loturi de pacienți, dar pacienții tratați cu Eprosartan au fost capabili să dubleze performanțele fizice față de inițial comparativ cu cei, supuși medicației cu Ramipril.
4. Vis-a-vis de tratamentul cu Ramipril, medicația cu Eprosartan a fost mai eficientă în ameliorarea modificărilor patologice ai patului vascular retinian, induse de hipertensiune arterială. Totodată, superioritatea statistic autentică a tratamentului cu ARA II vs IEC a fost documentată începând cu luna a 6-a de medicație continuă, această dinamică pozitivă perpetuând până la finele perioadei de studiu.
5. Analiza corelativă a consemnat un coeficient înalt de corelare între următorii parametri: tensiunile sistolice medii, TAD medie/noapte și parametrii ecocardiografici ai disfuncției diastolice VS și hipertrofiei VS; indicii disfuncției diastolice VS și remodelării ventriculare. Raportul E/A fost cel, care a corelat înalt cu indicii testului de efort fizic dozat, indicii remodelării VS și tensiunile arteriale sistolice medii.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

HTA reprezintă o adevărată epidemie în continuă expansiune, iar incidența acesteia crește o dată cu avansarea în vîrstă. Studiile HOT și UKPDS au demonstrat necesitatea controlului strict al TA în scopul reducerii evenimentelor cardiovasculare și mortalității [171, 199]. Astfel, tratamentul antihipertensiv eficient reduce riscul de AVC cu 37% și CPI- cu 11% [200, 201]. Luînd în considerare importanța activării neurohumorale în dezvoltarea și perpetuarea HTA spre afectarea de organ-țintă și IC, am considerat necesară evaluarea terapiei convenționale active asupra SRAA și impactul acesteia asupra TA, indicilor HVS, funcției diastolice și clasei funcționale NYHA a IC.

Argumentele *PRO* ale studiului:

- ✓ Spre deosebire de studiile randomizate de amploare, care au inclus pacienți cu diverse fenotipuri ai IC FEp fără a prespecifica etiologia acesteia și asocierea comorbidităților, diverse criterii ecocardiografice de definire a IC FEp (FE varia de la 45% la 50%), prezentul studiu a înrolat pacienți selectați după criterii bine definite (pacienți cu vîrstă 18-60 ani suferinzi de HTA gr II-III, fără comorbidități și cu FE>50%);
- ✓ În absența unor scheme terapeutice bine definite și cu dovezi de eficiență în IC FEp, ne-am propus să evaluăm eficiența unui IEC precum Ramiprilul și a unui ARA II - Eprosartan în tratamentul IC FEp și remodelării miocardului în HTA;
- ✓ Deoarece principiul fundamental al unui studiu de cercetare clinică este stabilirea faptului dacă medicamentul nou este superior/similar/inferior altui medicament mai vechi, am considerat studierea în confruntare directă a unui ARA II- Eprosartan cu un IEC bine studiat precum Ramiprilul în vederea aprecierii comparative a eficienței antihipertensive și cardioprotectoare.

Aceasta ar permite stabilirea unei tactici de tratament farmacoterapic bine ghidat la pacienți cu HTA și DD spre ameliorarea morbidității și mortalității cardiovasculare prin IC FEp. Reeșind din diferențele în mecanismul de acțiune ale Ramiprilului și Eprosartanului, fiecare din acestea prezintă atît avantaje, cît și dezavantaje. IEC Ramiprilul inhibă sinteza AT II circulante prin blocarea ECA, astfel înlăturînd efectele de stimulare atît a receptorilor AT1 cît și AT2 și sporește concentrația de bradikinină, care pe lîngă efect vasodilatator, este responsabilă și de reacțiile adverse specifice (tuse- 15-35% din pacienți și edemul angioneurotic). Fenomenul "escape" la utilizarea IEC este un alt dezavantaj al acestei clase farmacoterapice și se întînește la 10% din pacienți după 6 luni de administrare, iar după 12 luni- la 50% [202]. Explicația acestui fenomen este următoarea: inhibiția prelungită a ECA determină creșterea concentrației de AT I prin pierderea *feedback*-ului negativ, astfel că clivarea decapeptidului AT I și formarea AT II

este realizată de chimaze și catepsine [202]. Eprosartanul este unicul ARA II non-byphenyl-non-tetrazolic, farmacologic activ, care blochiază concurent receptorii AT1 la nivel tisular, dar și la nivelul sistemului nervos central și periferic. Aceasta se realizează prin blocarea receptorilor AT1 presinaptici cu diminuarea eliberării noradrenalinei în fanta sinaptică, manifestînd astfel efect simpatolitic (cel) mai potent comparativ cu alți reprezentanți ARA II. Luînd în considerare rolul pe care îl joacă hiperactivarea simpatică în dezvoltarea și perpetuarea HTA spre afectare de organ și IC [154], proprietatea unică a Eprosartanului de a combina într-o singură moleculă abilitatea de a modula ambele sisteme neurohumorale ar fi de o utilitate deosebită la pacienții cu HTA și semne de hiperactivare SRAA și SNS (prezența HVS și DD). Totodată, Eprosartanul păstrează efectele benefice de stimulare a receptorilor AT2 (vasodilatație, natriureză). Absența interferării cu metabolismul sistemului kallikrein-kininic determină rata joasă a tusei și edemului angioneurotic, constituind 4% versus 7% la administrarea placebo [203, 204]. Studiile care au evaluat eficiența Eprosartanului au demonstrat superioritatea acestuia în reducerea TAS și TAD atît în comparație cu placebo, cît și față de alți agenți antihipertensivi. Levine și coautorii au apreciat reducerea TAS cu 16,4 % față de placebo după 1 an de tratament cu Eprosartan (400-800 mg/zi) [205, 206]. Totodată, atingerea valorilor-țintă a TA s-a realizat la 69.5% pacienți tratați cu Eprosartan și la 54.2% în lotul placebo [205]. Sega și coautorii au demonstrat superioritatea Eprosartanului în reducerea TAS comparativ cu Enalaprilul [207], atingerea valorilor țintă a TA realizîndu-se la 81.7% pacienți în lotul tratat cu Eprosartan vs 73.4% în lotul tratat cu Enalapril. Comparînd Eprosartanul cu Losartanul, reducerea TAS a constituit – 12.7 mmHg vs -10.9 mmHg, iar TAD- 12.4 mmHg vs -9.6 mmHg, respectiv [208]. Atingerea valorilor-țintă s-a realizat la 73.3% pacienți tratați cu Eprosartan vs 53.3% tratați cu Losartan.

Reeșind din cel mai sus enunțiate, am considerat oportună evaluarea efectului antihipertensiv și cardioprotector ale Ramiprilului și Eprosartanului în confruntare directă. Eficiența antihipertensivă ale acestor 2 regimuri farmacoterapice a fost apreciată prin efectuarea tehnicii MAATA, care a confirmat utilitatea acestei metode în evaluarea calității controlului medicamentos al valorilor tensionale și quantificarea riscului cardiovascular al pacientului hipertensiv. În rezultatul MAATA s-a determinat ponderea sporită a profilului diurn "non-dipper" pentru TAS la 50,5% subiecți și TAD la 69,3%; "night-peaker" a fost depistat la 26,7% subiecți pentru TAS și 5% pentru TAD. În studiul nostru variabilitatea sporită (TA>15 mmHg) pentru TAS medie/zi a fost notată la 71% pacienți în lotul tratat cu Ramipril și 75% pacienți tratați cu Eprosartan, pentru TAD medie/zi (TA>14 mmHg) la 34% și 47% pacienți, respectiv; pentru TAS medie/noapte s-a documentat la 48% pacienți în lotul I și 51% în lotul II, pentru TAD medie/noapte – la 42% pacienți în lotul I și 39% în lotul II. Efectul antihipertensiv bine

cunoscut al Ramiprilului a fost confirmat și de prezentul studiu, în care medicația de durată a avut un impact benefic asupra majorității parametrilor apreciați la MAATA la toate etapele de control cu un maxim de efect spre finele perioadei de evaluare. Astfel, spre sfârșitul studiului a fost documentată o ameliorare statistic semnificativă pentru următorii indici: TAS medie/24h -16,71%, TAS medie/zi -15,32%, TAS medie/noapte -21,3%, TAD medie/24h -22,24%, TAD medie/zi -21,32%, TAD medie/noapte -25,36%, STD TAS medie/zi -40,21%, STD TAS medie/noapte -33,47%, STD TAD medie/zi -24,95%, STD TAD medie/noapte -17,16%. În acest context ponderea pacienților cu profil patologic diurn "non-dipper" și "night-peacker" pentru TAS a fost mai redusă spre finele perioadei de tratament- 16,07% și pentru TAD- 33,93%. Studiul nostru asupra eficienței Eprosartanului de a controla valorile tensionale a atestat o potență cel puțin similară cu cea a Ramiprilului. Astfel, spre sfârșitul studiului reducerea TAS medie/24h sub tratament cu Eprosartan a constituit -18,74% de la inițial, TAS medie/zi -16,35%, TAS medie/noapte -23,61%, TAD medie/zi -21,02%, TAD medie/noapte -23,33%, STD TAS medie/zi -49,14%, STD TAS medie/noapte -39,72%, STD TAD medie/zi -34,77%, STD TAD medie/noapte -28,77%. Ponderea pacienților cu profil "non-dipper" pentru TAS a fost consemnat la 11,11% subiecți și la 31,11% pentru TAD, totodată notându-se absența pacienților cu alte tipuri de profil diurn patologic ("night-peacker", "over-dipper").

Un alt subiect de cercetare pentru studiul nostru a fost aprecierea efectului cardioprotector, tradus prin regresia HVS și ameliorarea funcției diastolice. HVS este expresia fenotipică majoră a afectării subclinice de organ în HTA și reprezintă un factor de risc independent pentru morbiditate și mortalitate cardiovasculară [209]. Regresia HVS sub tratament și vârsta au fost cei mai importanți factori legați de incidența evenimentelor cardiovasculare fatale și non-fatale. Astfel, un substudiu al trialului LIFE a demonstrat că reducerea masei miocardului VS cu 25 g/m^2 a fost asociată cu o scădere cu 22% a punctelor finale primare pe o perioadă de 4,6 ani de urmărire [210, 211]. Dovezile existente demonstrează că medicația care vizează SRAA este eficientă în regresia HVS, iar ARA II ar avea efecte adiționale de clasă favorabile în regresia HVS, independente de controlul TA [212]. Astfel, studiul LIFE a demonstrat o regresie mai semnificativă a indicelui masei miocardului VS și diametrului AS sub tratament cu Losartan versus Atenolol (-21.7 ± 21.8 vs. $-17.7 \pm 19.6 \text{ g/m}^2$, $p=0.021$) [211]. Rezultate similare au fost obținute și la compararea Telmisartanului cu Carvedilol [213]. Studiul HOPE, care a inclus pacienți cu CPI, a evaluat eficiența tratamentului cu Ramipril vs placebo pe un termen de 4.5 ani asupra regresiei HVS. Spre finele studiului, pacienții randomizați pentru tratament cu IEC au demonstrat o protecție superioară contra HVS, independent de gradul de reducere a TA [214]. O meta-analiză efectuată de Klingbeil și

coautorii [215] a 80 de studii (3767 pacienți) a arătat că reducerea indicelui masei miocardului VS depinde de tipul medicației antihipertensive utilizate. Astfel, sub tratament cu ARA II regresia acestui indice a constituit 13% (95% CI:8-18), antagoniștii canalelor de Ca- cu 11% (95% CI:9-13%), IEC – cu 10% (95% CI:8-12), diuretice- cu 8% (95% CI:5-10), beta-blocante- cu 6% (95% CI:3-8). Și studiul nostru a constatat beneficiul tratamentului cu IEC Ramipril și ARA II Eprosartan în inducerea revers-remodelării miocardului VS, chiar dacă valențele terapeutice ale acestor doi agenți asupra regresiei HVS au fost diferite. Astfel, evoluție pozitivă a GRPP VS apreciată ecocardiografic a fost notată după 6 luni de medicație în ambele loturi cu maxim de efect spre finele studiului, când acest parametru a regresat cu 10,42% în lotul randomizat spre tratament cu Ramipril și cu 16,33% în cel cu Eprosartan, aceste diferențe atingând și semnificație statistică. IMM VS a evoluat benefic chiar după 3 luni de medicație activă, atingând apogeul spre luna a 12-a de tratament: -35,1% în grupul tratat cu Ramipril și -45,52% în cel cu Eprosartan. Geometria remodelării miocardului VS a urmat aceeași evoluție benefică, spre finele perioadei de evaluare și tratament doar 28,89% pacienți în lotul medicat cu Eprosartan vs 57,14% în cel medicat cu Ramipril prezentînd pattern-ul concentric al HVS, care este asociat cu cel mai nefast pronostic în sensul evenimentelor cardio/cerebro-vasculare și afectare renală. Totodată, inducerea completă a revers-remodelării cu depistarea la examenul ecocardiografic a VS cu aspect normal a fost desemnată la 33,93% pacienți în lotul I și la 60% pacienți în lotul II.

Disfuncția diastolică frecvent acompaniază HVS, fiind un factor care predispune spre apariția manifestărilor de IC. Pronosticul pacienților spitalizați pe motiv de IC FEp este unul nefast cu o mortalitate la 1 an de 29% și 32%- în IC FEr (Studiul Olmsted County, Minnesota), iar la 5 ani- fiind similară cu cea prin IC FEr [140]. Controlul adecvat al TA duce la normalizarea statutului lusitropic. În contrast cu managementul IC FEr, care a înregistrat progrese semnificative pe parcursul ultimilor decenii cu îmbunătățirea pronosticului și calității vieții pacienților, strategia în IC FEp nu a semnalat perfectări semnificative, iar tratamente eficiente bazate pe dovezi sunt absente. Astfel, abordarea farmacoterapica a IC FEp rămîne a fi una empirică. Spre deosebire de IC FEr, studiile clinice asupra tratamentului IC FEp nu au demonstrat beneficii semnificative. La moment au fost finalizate cinci studii randomizate, care au evaluat efectele blocării SRAA la pacienți cu IC FEp. Studiul CHARM-Preserved (3023 pacienți cu o perioadă de urmărire de 37 luni) a comparat Candesartanul versus placebo. Spre finele studiului, nu au fost înregistrate diferențe statistic semnificative între loturi privitor la punctele finale primare composite (mortalitate de cauze cardiovasculare sau rata de respitalizare pe motiv de decompensare IC FEp), constituind 22% în lotul tratat cu Candesartan și 24% în

lotul placebo. Studiul nu a prevăzut aprecierea ecocardiografică a funcției diastolice VS, constatarea IC FEp realizându-se doar în baza criteriilor clinice [10,13,204]. În Studiul I-PRESERVED (n=4128, Irbesartan vs placebo) [12] aprecierea IC FEp s-a realizat similar studiului anterior descris, iar rezultatele furnizate au fost neutre. Studiul PEP-CHF (n=850, Perindopril vs placebo) a fost singurul, în care funcția diastolică VS a fost evaluată ecocardiografic, dar datele parvenite spre finele studiului nu au fost diferite de celelalte două studii [11]. Studiul HYVET (n=3845, Indapamid+Perindopril) a raportat reducerea incidenței AVC cu 34%, a mortalității – cu 28% și progresiei spre IC clinic manifestă – cu 72% [14]. Acest studiu a furnizat dovezi convingătoare despre beneficiul utilizării medicației modulare a activității SRAA în IC FEp, cel puțin la pacienții cu TA sistolică majorată. În contrast cu studiile clinice, cele observaționale au ajuns la concluzii diferite. Lund și coautorii au publicat datele de registru (Swedish Heart Failure Registry), care a inclus 41791 pacienți din perioada 200-2011: supraviețuirea la 1 an a fost mai înaltă printre pacienții care administrau antagonști ai SRAA versus pacienții netratați (77% vs 72%) [204]. Mujib și coautorii au raportat datele studiului OPTIMIZE-HF: pacienții care administrau IEC după prima spitalizare pe motiv de decompensare a IC FEp au prezentat o reducere cu 9% a mortalității de cauze cardiovasculare și ratei de respitalizare (HR 0.91; 95% CI 0.84-0.99; p=0,028) [216].

Eșecurile marilor studii este explicat prin heterogenitatea etiologică, fiziopatologică și abordarea nediferențiată a acestui sindrom. În acest sens, analogia cu cancerul descrie strategia curentă în diagnosticul și managementul IC FEp: văzut ca o boală unică, în care diagnosticul cancerului s-ar baza doar pe simptome și prezența tumorii, fără diferențiere histologică, localizare sau extinderea tumorii. În acest sens, tratamentul IC FEp trebuie să fie diferențiat, vizînd substratul etiologic și verigile fiziopatologice ale acestui sindrom, astfel ameliorîndu-se calitatea vieții și longevitatea pacientului hipertensiv. Reeșind din importanța problemei mai sus-enumerate și rolul activării neurohumorale în dezvoltarea IC FEp, ne-am propus evaluarea parametrilor funcției diastolice în dependență de regimul medicamentos cu IEC Ramipril și ARA II Eprosartan. Astfel, prezentul studiu a demonstrat o evoluție benefică a indicilor lusitropici pe toată perioada de evaluare în ambele branșe de cercetare cu maxim de efect spre final, fiind mai evidentă în lotul tratat cu Eprosartan. Raportul E/A este elementul-cheie în evaluarea funcției diastolice la pacienți aflați în ritm sinus, iar ameliorarea acestuia a constituit +75,36% față de inițial în lotul randomizat la tratament cu ARA II Eprosartan. Ramiprilul a determinat augmentarea acestui indice cu +67,16% pentru aceeași durată de tratament. TDE, care descrie rigiditatea camerei ventriculare ca consecință a fibrozei miocardice, s-a îmbunătățit continuu pe toată durata studiului cu atingerea semnificației statistice între loturi spre luna a 12-a de

medicație în favoarea Eprosartanului (-28,88% vs -23,89% în lotul tratat cu Ramipril). De menționat, că redresarea către valorile considerate normale pentru TD_E ($TD_E = 180-220$ ms) a avut loc către luna a 6-a de administrare neîntreruptă a tratamentului atât cu Eprosartan, cât și Ramipril. Relaxarea activă a miocardului VS în protodiastolă este caracterizată de TRIV, ameliorarea constantă a căruia a atins semnificație statistică între loturi către luna a 6-a de tratament în favoarea Eprosartanului, iar apogeul efectului a fost constatat spre finele perioadei de evaluare: -22,97% în lotul I și -30,46% în lotul II. De menționat, că recuperarea TRIV către valorile fiziologice ($TRIV = 80-110$ ms) a avut loc mai precoce în lotul tratat cu Eprosartan, aceasta constatăndu-se către luna a 6-a de medicație, pe când în cel selectat pentru administrarea Ramiprilului acest parametru s-a normalizat spre luna a 9-a. Examenul Doppler-ecocardiografic al pacienților înrolați în studiu la etapa inițială a desemnat predominarea pattern-ului de umplere ventriculară tip relaxare întârziată la 94,64% pacienți din lotul I și la 95,56% pacienți în lotul II. Spre finele studiului, acest pattern patologic a fost notat la 35,71% pacienți tratați cu Ramipril și la doar 4,44% pacienți tratați cu Eprosartan. Aceste date demonstrează un beneficiu evident al tratamentului cu ambele regimuri farmacoterapice, dar cu o potență net superioară a Eprosartanului în normalizarea statutului lusitropic. Eprosartanul a restaurat funcția distolică normală la 95,56% pacienți, în timp ce Ramiprilul – la 64,29% pacienți.

Expresia clinică a DD este dispneea de efort, care poate limita activitatea fizică a pacientului hipertensiv și quantifică gradul acestor dereglări în clasa funcțională NYHA a IC. Deoarece subiecții diagnosticați cu DD decedază din cauza comorbidităților și nu de IC FE *per-se*, comunitatea medicală și pacienții ar opta mai mult pentru ameliorarea calității vieții și reducerea ratei de respitalizare pe motiv de decompensare cardiacă decît pentru sporirea longevității. Astfel, studiul nostru a stabilit o evoluție pozitivă continuă a capacității fizice și creșterea toleranței la efort la administrarea ambelor remedii, efectul fiind direct proporțional cu durata medicației, dar cu o prestație superioară la utilizarea ARA II Eprosartanului, fiind consemnată autenticitate statistică între loturi chiar din luna a 3-a de tratament. Dacă inițial loturile nu prezentau diferențe statistic semnificative după ponderea pacienților cu toleranță joasă (64,29% în lotul I și 62,22% lotul II) și medie (35,71% vs 37,78%, respectiv), o dată cu inițierea tratamentului s-a redus progresiv numărul subiecților cu acest tip de toleranță fizică în favoarea celor cu toleranță medie și înaltă, evidențiindu-se o prestație superioară a tratamentului cu Eprosartan: toleranță joasă au prezentat 3 pacienți (6,67%) în lotul II vs 10 pacienți (17,86%) în lotul I, toleranță medie- 10 (22,22%) vs 19 (33,93%) și înaltă – 32 (71,11%) vs 27 (48,21%) pacienți, respectiv. Testul cardiopulmonar "mers 6 minute" este o metodă simplă și utilă de quantificare a capacității funcționale și este indicată pentru estimarea răspunsului la tratament a

pacienților cu IC moderată și severă. Aprecierea distanței parcurse timp de 6 minute permite stabilirea exactă a gradului de dereglări funcționale limitante ale activității cotidiene a pacientului hipertensiv, iar creșterea distanței parcurse caracterizează eficiența tratamentului și ameliorarea calității vieții. Studiul nostru a constatat creșterea progresivă a distanței parcurse de la $286,07 \pm 75,47$ m la $427,5 \pm 62,96$ m spre finele studiului (+49,44%) în lotul supus medicației cu Ramipril și de la $255,56 \pm 85,53$ m la $468,22 \pm 61,97$ m (+83,21%) în cel tratat cu Eprosartan, confirmând superioritatea ARA II Eprosartan în ameliorarea clasei funcționale NYHA a IC la pacienții hipertensivi și calității vieții prin diminuarea dereglărilor funcționale în timpul efortului fizic cotidian.

Conform datelor parvenite din studiul Framingham, depistarea electrocardiografică a semnelor de HVS este un factor de risc independent pentru mortalitate cardiovasculară, AVC și IC [217]. Astfel, după evidențierea HVS pe traseul ECG mortalitatea la 5 ani a constituit 33% printre bărbați și 21% printre femei, iar riscul de AVC și IC au sporit de 3-15 ori [218]. Studiul HOPE a demonstrat că administrarea IEC Ramipril la pacienții aflați la risc înalt pentru evenimente cardiovasculare a cauzat regresia HVS apreciată electrocardiografic, independent de gradul reducerii valorilor TA [188]. În studiul nostru indicii electrocardiografici de HVS (Sokolow-Lyon, Cornell) au înregistrat o dinamică pozitivă la toate etapele de evaluare în ambele loturi de pacienți, dar fără diferență statistic semnificativă între medicația cu Ramipril și Eprosartan. Spre finele studiului HVS apreciată după criteriile Cornell s-a redus cu -7,13% în lotul I și cu -7,75% în lotul II, iar indicele Sokolow-Lyon s-a redresat cu -4,5% în lotul tratat cu Ramipril și cu -4,71% în lotul tratat cu Eprosartan, astfel ambele remedii fiind echipotente în reducerea HVS stabilită electrocardiografic.

Afectarea renală reprezintă o altă manifestare de organ-țintă în HTA. Datele actuale confirmă impactul proteinuriei asupra morbidității și mortalității generale și cardiovasculare. Studiul MERFIT a demonstrat că proteinuria este un factor independent de risc pentru boală ischemică coronariană, mortalitate generală și cardiovasculară, riscul crescând proporțional gradului de proteinurie [219]. Impactul benefic al reducerii proteinuriei sub tratament cu Ramipril a fost elucidat de studiul HOPE: riscul de IMA s-a redus cu 22%, AVC- cu 33%, mortalitatea cardiovasculară –cu 37%, iar cea totală- cu 24% [220]. În studiul nostru parametrii funcție renale (creatinina, ureea, filtrația glomerulară și proteinuria diurnă) au demonstrat o evoluție pozitivă în ambele loturi de pacienți, dar fără a atinge valoare statistic semnificativă. Astfel, spre finele perioadei de evaluare nivelul creatininei în sânge s-a redus cu - 8,03% în lotul supus medicației cu Ramipril și cu -10,79% în cel randomizat la Eprosartan; ureea – cu -13,06% în lotul I și cu -13,29% în lotul II, filtrația glomerulară a sporit cu +57,3% vs 57,51%, respectiv.

Gradul reducerii proteinuriei a constituit -83,53% sub tratament cu Ramipril și -96,29% sub tratament cu Eprosartan, această diferență între medicații atingând și semnificație statistică. Totodată, numărul pacienților care prezentau proteinurie către luna a-12 de tratament s-a redus considerabil în ambele loturi, dar mai evident la administrarea Eprosartanului: 4 pacienți (7,14%) în lotul I vs 1 pacient (2,22%) în lotul II.

Importanța dislipidemieii în patologia cardiovasculară a fost elucidată de studiile epidemiologice MERFIT, Framingham, ARIC, care au evidențiat o relație liniară directă între valorile serice ale colesterolului total și morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară [221]. Astfel, am evaluat dinamica profilului lipidic în funcție de medicație: la înrolarea în studiu parametrii de bază ai profilului lipidic al pacienților noștri au fost ușor elevați peste normal, chiar dacă fracția HDL-colesterolului s-a încadrat în limitele normei. Pe parcursul perioadei de cercetare s-a notat reducerea concentrației colesterolului total și trigliceridelor fără diferențe statistic semnificative între loturi, iar HDL-C a înregistrat o sporire ușoară. Deoarece nici IEC și nici ARA nu prezintă efecte pleiotrope asupra indicilor profilului lipidic, explicăm această evoluție pozitivă prin aplicarea tratamentului non-farmacologic (regim dietetic, practicarea efortului fizic tip aerob). Indicii glicemiei și kaliemiei nu au suferit modificări pe toată perioada de tratament, indiferent de regimul farmacoterapic aplicat.

Efectuând analiza corelativă între indicii MAATA și parametrii ecocardiografici ai disfuncției diastolice VS, s-a constatat că tensiunile arteriale sistolice au prezentat un grad înalt de corelare cu raportul E/A și TRIV($p<0,001$), dar nu și cu TD, care a determinat o corelare joasă atât cu indicii variabilității TA, cât și parametrii MAATA ($p<0,05$). În rezultatul analizei între indicii hipertrofiei VS și funcției diastolice s-a constatat o corelare înaltă, statistic autentică ($p<0,01$), atât la etapa inițială, cât și la finele studiului.

În concluzie, HVS este expresia fenotipică a afectării de organ-țintă în HTA și este modulată de un complex de factori precum cei genetici, de mediu și stilul de viață. Regresia HVS prin intervenții farmacologice și non-farmacologice prezintă un impact favorabil asupra morbidității și mortalității cardiovasculare, independent de gradul reducerii valorilor TA. Astfel, HVS poate servi ca marker-surogat în evaluarea eficienței tratamentului antihipertensiv și prognosticului pacientului. Selectarea unui tratament antihipertensiv adecvat, care ar fi direcționat spre corectarea verigilor fiziopatogenetice de bază implicate în dezvoltarea HTA și perpetuarea spre afectarea subclinică de organe-țintă, ar fi de o eficiență superioară în regresia HVS și ameliorarea prognosticului pacientului hipertensiv. La moment nu există terapii care ar demonstra reducerea mortalității și morbidității la pacienții cu IC FEp. Aceasta ar putea fi

consecința absenței unui consensus în definirea, clasificarea și diagnosticul IC FEp. Studiile mari randomizate au suferit eșec în identificarea unor terapii specifice, care ar ameliora prognosticul în IC FEp. Astfel, opțiunile terapeutice ale acestui sindrom rămân a fi o provocare și necesită studii de perspectivă. Datele furnizate de studiile clinice sugerează că antagonizarea SRAA în scopul reducerii evenimentelor cardiovasculare primare la pacienți cu IC FEp promovează beneficii modeste. Totuși, această strategie terapeutică devine utilă atunci, când IC FEp coexistă cu astfel de comorbidități, precum HTA. În acest sens, studiul nostru în premieră a stabilit că Ramiprilul și Eprosartanul pot fi utilizate cu siguranță în DD și IC FEp asociate HTA, a demonstrat superioritatea Eprosartanului vs Ramiprilul în ameliorarea indicilor funcției diastolice la contingentul de pacienți cu un profil bine selectat (HTA gr II-III fără comorbidități, vîrsta 18-60 ani), a ameliorat calitatea vieții pacienților prin ameliorarea clasei funcționale a IC și majorarea distanței parcurse timp de 6 minute, totodată rata mortalității la 1 an a fost de 1,98% (1 pacient decedat de AVC hemoragic, 1 pacient decedat de cancer pancreatic).

CONCLUZII 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. 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. În studiul nostru, pe parcursul perioadei de cercetare, funcția lusitropică a ventriculului stâng a înregistrat o dinamică pozitivă continue, dar direct proporțională cu durata administrării. Totodată, 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 stângă), 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 stâng ($r=\pm 0,76$; $p<0,01$) 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 stângă 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 ejeție păstrată cu o rată a mortalității similară cu cea din insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție redusă.
3. Ecocardiografia rămâne a fi metoda cea mai utilă în aprecierea statutului lusitropic la pacientul hipertensiv. Evidențierea ecocardiografică a semnelor de disfuncție diastolică determină necesitatea un tratament mai agresiv în vederea prevenirii progresiei spre insuficiență cardiacă.
4. 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.
5. 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.
6. 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 (vizitat 15.07.2015).
4. Cuspidi C. et al. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. In: J Hum Hypertens, 2012, vol.26, p.347-349.
5. Radu R., Arsenescu-Georgescu C. Disfuncția diastolică la pacienții cu hipertensiunea arterială. În: Progrese în cardiologie, p. 201-211. București: Media Med Publicis, 2010.
6. Laribi S. et al. Trends in death attributed to heart failure over the past tow 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. Luscher T. Heart failure: the cardiovascular epidemic of the 21st century. In: Eur Heart J, 2015, vol. 36, nr.7, p.56-71.
9. Paulus W. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statment on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Association of the European Society of Cardiology. In: Eur Heart J, 2007, vol. 28, p. 2539-2550.
10. Askoxylakis V. et al. Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: a systematic review. In: BMC Cancer, 2011, vol.10, p.105.
11. Yusuf S. et al. Effect of candesartan in patient with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Tral. In: Lancet, 2003, vol. 362, p.777-781.
12. Cleland J. et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. In: Eur Heart J, 2006, vol.27, nr.19, p.2338-2345.
13. Massie B. et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. In: N Engl J Med, 2008, vol.359, nr.23, p.2456-2467.
14. Cleland J., Pellicori P., Dierckx R. Clinical Trial in Patients with Heart Failure and Preserved Left Ventrular Ejection Fraction. In: Heart Failure Clin, 2014, vol.10, p. 511-523.
15. Verdecchia P. et al. Beyond blood pressure: evidence for cardiovascular, cerebrovascular, and renal protective effects of renin-angiotensin system blockers. In: Ther Adv Cardiovasc Dis, 2012, vol.6, nr.2, p.81-91.

16. Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). In: J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2000, vol.1, nr.1, p.18-20.
17. Arima H. et al. PROGRESS Collaborative Group. Degree of blood pressure reduction and recurrent stroke: the PROGRESS trial. In: J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, vol.85, nr.11, p.1284-1285.
18. Durnea A. Efectul nefroprotector al medicației cu ARA II versus IEC și impactul asupra elasticității arteriale în hipertensiunea arterială. Teză de dr.în medicină. Chișinău, 2011. 124 p.
19. Shah S., Katz D., Deo R. Phenotypic spectrum of heart failure with preserved ejection fraction. In: Heart Failure Clin, 2014, vol. 10, p.407-418.
20. Popescu L. Unele aspecte farmacoterapice în disfuncția diastolică de geneză hipertensivă: beta-adrenoblocada non-selectivă versus dihidropiridină de generația III. Teză de dr.în medicină. Chișinău, 2007. 140 p.
21. Wiesmann M. et al. Hypertension impairs cerebral blood flow in a mouse model for Alzheimer's disease. In: Curr Alzheimer Res, 2015, vol.12, nr.10, p.914-922.
22. 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.
23. Bromfield S., Muntner P. High Blood Pressure: The Leading Global Burden of Disease Risk Factor and the Need for Worldwide Prevention Programs. In: Curr Hypertens Rep, 2013, vol.15, nr.3, p. 134–136.
24. Hedner T., Kjeldsen S., Narkiewicz K. State of global health - hypertension burden and control. In: Blood Press, 2012, vol. 21, supl 1, p.1-2.
25. Zanchetti A. Predictive, mechanistic, and therapeutic studies on hypertension and cardiovascular morbidity and mortality. In: J Hypertens, 2014, vol.32, p.1549-1550.
26. Dorobanțu M. Compendiu de boli cardiovasculare. București:Universitatea Carol Davila, 2000. 528 p.
27. Zanchetti A. A look at differences: hypertension in the world. In: J Hypertens, 2014, vol.32, nr.5, p.949-950.
28. Ostchega Y. et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: data from the National Health Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. In: J Dm Geriatr Loc, 2004, vol.55, nr.7., p.1056-1065.
29. Bromfield S., Muntner P. High blood pressure: the leading global burden of disease risk factor and the need for worldwide prevention programs. In: Curr Hypertens Rep, 2013, vol. 15, nr.3, p.134-136.
30. Rebar. W. et al. Clinical Challenges of Perimenopause: Consensus Opinion of the North American Menopause Society. In: Menopause, 2000, vol. 7, p. 5-13.

31. Mancia G. et al. Target blood pressure in elderly hypertensive patients and in patients with diabetes mellitus. In: J Hypertens, 2014, vol.32, p.1551-1552.
32. Niiranen T. et al. Overall cardiovascular prognosis of isolated systolic hypertension and pulse pressure defined with home measurements: the Finn-home study. In: J Hypertens, 2014, vol.32, p. 518-524.
33. Sapojnic N. Hipertensiunea și perimenopauza: prejudiciile trecutului, contradicțiile prezentului și provocările viitorului. În: Curierul Medical, 2007, nr.4, vol.298, p.20-26.
34. Reckelhoff J., Fortepiani L. Novel mechanisms responsible for post menopausal hypertension. In: J Hypertension, 2004, vol. 43, p. 918-923.
35. Taal H. et al. Genome-wide profiling of blood pressure in adults and children. In: Hypertension, 2012, vol. 59, p.241-248.
36. Dahlberg J., Melander O. Genetic variation in NEDD4L, salt sensitivity, and hypertension: human NEDD4L rs4149601 G allele generates evolutionary new isoform I with C2 domain. In: J Hypertens, 2014, vol.32, p.1905-1906.
37. Novo S., Lunette M., Evola S. Role of ARBS in the blood hypertension therapy and prevention of cardiovascular events. În: Curr Drug Targets, 2009, vol.10, nr. 1, p. 20-25.
38. Roger V. et al. Heart disease and stroke statistics -2012 update: a report from the American Heart Association. In: Circulation, 2012, vol.125, nr.1, p.200-220.
39. O'Riordan M. New European Hypertension Guidelines Released: Goal Is Less Than 140 mm Hg for All. In: Medscape. 2013. <http://www.medscape.com/viewarticle/806367> (vizitat 24.07.2014).
40. Chobanian A. et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. In: JAMA, 2003, vol.289., nr.19, p.2560-2572.
41. 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).
42. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). In: Eur Heart Journal, 2013, vol.31, p.1281-1357.
43. Chowdhury E. et al. Systolic blood pressure variability is an important predictor of cardiovascular outcomes in elderly hypertensive patients. In: J Hypertens, 2014, vol.32, p.525-33.
44. Sapojnic N., ș.a. Hipertensiunea sistolică izolată la vîrstnici. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2013, nr.1, vol.37, p.104-108.

45. Carauș A. Hipertensiuni arteriale: generalități, tratament. Ghid practic în tratamentul HTA ediția II. Chișinău: ARC, 2005. 100 p.
46. Jordan J. Obesity, insulin, and hypertension: why outliers count. In: J Hypertens, 2014, vol.32, p.740-741.
47. Millar-Craig M., Bishop C., Raftery E. Circadian variation of blood-pressure. In: Lancet 1978, vol. 1, p.795–797.
48. Asayama K. et al. Prognosis in Relation to Blood Pressure Variability. *Con Side of the Argument*. In: Hypertension, 2015, vol.65, p.1170-1179.
49. Kazuomi K. Prognosis in Relation to Blood Pressure Variability. *Pro Side of the Argument*. In: Hypertension, 2015, vol.65, p.1163-1169.
50. Sheppard J et al. Prognostic Significance of the Morning Blood Pressure Surge in Clinical Practice: A Systematic Review. In: Am J Hypertens, 2015, vol. 28, nr.1, p.30-41.
51. Simon D., Simon N. Plasminogen Activator Inhibitor-1: A Novel Therapeutic Target for Hypertension? In: J Mol Genet Med, 2014, vol.8, nr.3, p. 125.
52. Yuezhou C et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and ischemic stroke risk: a meta-analysis in Chinese population. In: Intern J of Neuroscience, 2014, vol. 214, nr.12, p. 874-881 .
53. Crespo J. et al. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. In: Chronobiol Int, 2013, vol.30, nr.3, p. 355-410.
54. Hermida R. et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) as the reference standard for diagnosis of hypertension and assessment of vascular risk in adults. In: Chronobiol Int, 2015, vol.20, p.1-14.
55. Ríos M. et al. Hygia Project Investigators. Prevalence and clinical characteristics of isolated-office and true resistant hypertension determined by ambulatory blood pressure monitoring. In: Chronobiol Int, 2013, vol.30, nr.1, p.207-220.
56. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure current evidence and clinical implication. In: Hypertension, 2000, vol.35, p. 844-851.
57. Hermida R. et al. Ambulatory blood pressure monitoring: importance of sampling rate and duration-48 versus 24 hours-on the accurate assessment of cardiovascular risk. In: Chronobiol Int, 2013, vol.30, nr.2, p.55-67.
58. Niiranen T. et al. IDHOCO Investigators. The International Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO): moving from baseline characteristics to research perspectives. In: Hypertens Res, 2012, vol.35, nr.11, p.1072-1079.

59. Segal R. et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. In: *Circulation*, 2005, vol. 111, p.1777–1783.
60. Mancia G. Et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study. In: *J Hypertens*, 1995, vol.13, p. 1377–1390.
61. Parati G. et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. In: *J Hypertens*, 2014, vol.32, nr.7, p.1359-1366.
62. Fabio A. et al. Interpretation of Ambulatory Blood Pressure Profile: A Practical Approach for Clinicians. In: *J Clin Exp Cardiol*, 2013, vol.4, p.7.
63. Radu R., Arsenescu-Georgescu C. Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale. În: *Progrese în cardiologie*, p.261-275. București: Media Med Publicis, 2009.
64. Mancia G., Verdecchia P. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. In: *Circ Res*, 2015, vol.116, nr.6, p.1034-1045.
65. Shimizu M. et al. The relationship between the morning blood pressure surge and low-grade inflammation on silent cerebral infarct and clinical stroke events. In: *Atherosclerosis*, 2011, vol.219, nr.1, p.316-321.
66. Redon J. The importance of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients at risk of cardiovascular events. In: *High Blood Press& Cardiovasc Prev*, 2013, vol.20, nr.1, p.13-18.
67. Madden J., O'Flynn A., Fitzgerald A. Correlation between short-term blood pressure variability and left-ventricular mass index: a meta-analysis. In: *Hypertens Res*, 2015, vol.35, p.2134-2139.
68. O'Flynn A. et al. Night-time blood pressure and target organ damage: a comparative analysis of absolute blood pressure and dipping status. In: *J Hypertens*, 2015, vol.33, nr.11, p.2257-2264.
69. Carpinella G. et al. Prognostic Value of Combined Target-Organ Damage in Patients With Essential Hypertension. In: *Am J of Hypertens*, 2015, vol. 28, nr.1, p127-134.
70. Buono F. et al. Determinants of left ventricular hypertrophy in patients with recent diagnosis of essential hypertension. In: *J Hypertens*, 2014, vol. 32, p.166–173.
71. Solocinski K., Gumz M. The Circadian Clock in the Regulation of Renal Rhythms. in: *J Biol Rhythms*, 2015, vol.30, nr.6, p.470-486.
72. O'Brien E. Prognostic Value of Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Obese Patients. In: *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2015, vol.34, p.662-669.
73. Kakaletsis N. et al. Prognostic value of 24-h ABPM in acute ischemic stroke for short-, medium-, and long-term outcome: a systematic review and meta-analysis. in: *Int J Stroke*, 2015, vol.10, nr.7, p.1000-1007.

74. Clement C. et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. In: *New Engl J Med*, 2003, vol. 348, p.2407–2415.
75. Fagard R., Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. In: *J Hypertens*, 2004, vol. 22, p.1663–1666.
76. Hansen T. et al. Ambulatory blood pressure and mortality. A population-based study. In: *Hypertension*, 2005, vol. 45, p.499–504.
77. Kikuya M. et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama Study. In: *Hypertension*, 2005, vol. 45, p. 240–245.
78. Pickering T., Shimbo D., Haas D. Ambulatory blood pressure monitoring. In: *New Engl J Med*, 2006, vol. 354, p. 2368–2374.
79. Niiranen T. et al. Office, home, and ambulatory blood pressures as predictors of cardiovascular risk. In: *Hypertension*, 2014, vol.64, nr.2, p.281-286.
80. Lanthier L. et al. Evaluation of circadian variation of blood pressure by ambulatory blood pressure monitoring in an elderly diabetic population with or without orthostatic hypotension. In: *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2011, vol.9, nr.1, p.59-66.
81. Owens P., Lyons S., O'Brien E. Arterial hypotension: prevalence of low blood pressure in the general population using ambulatory blood pressure monitoring. In: *J Hum Hypertens*, 2014, vol.14, nr. 4, p.243-247.
82. Sharman J. et al. Association of masked hypertension and left ventricular remodeling with the hypertensive response to exercise. In: *Am J Hypertens*, 2011, vol.24, p.898–903.
83. O'Brien E., Coats A., Owens P. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. In: *BMJ*, 2000, vol. 122, nr.320, p. 1128 - 1134.
84. Hodgkinson J, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. In: *BMJ*, 2011, vol.342, p. 2341-2349.
85. Hara A. et al. Ambulatory versus home versus clinic blood pressure: the association with subclinical cerebrovascular diseases: the Ohasama Study. In: *Hypertension*, 2012, vol.59, p. 22–28.
86. Voichanski S. et al. Orthostatic hypotension is associated with nocturnal change in systolic blood pressure. In: *Am J Hypertens*, 2012, vol.25, p.159–164.
87. Khaled S. et al. Values of ambulatory blood pressure monitoring for prediction of cognitive function impairment in elderly hypertensive patients. In: *Egyptian Heart J*, 2015, vol.67, nr. 1, p.7-12.
88. Kikuya M. et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. In: *Hypertension*, 2000, vol.36, nr.5, p.901-906.

89. Steptoe A., Cropley M., Joeke K. Job strain, blood pressure, and response to uncontrollable stress. In: J Hypertens, 1999, vol.17, p.193-200.
90. O'Rourke M., Safar M., Adji A. Resistant hypertension and central aortic pressure. In: J Hypertens, 2014, vol.32, p.699.
91. Yano Y., Kario K. Nocturnal blood pressure and cardiovascular disease: a review of recent advances. In: Hypertens Res, 2012, vol.35, nr.7, p.695-701.
92. Tomiyama H., Yamashina A. Macro and microcirculation damage and incident hypertension: predictors of progression? In: J Hypertens, 2014, vol.32, p.1154-1155.
93. Januszewicz A. et al. Office and ambulatory pulse pressure- association with clinical characteristics and cardiovascular risk factors in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes (ROADMAP study). In: J Hum Hypertens, 2011, vol. 25, p. 679-685.
94. Kanel R. et al. Relation of nocturnal blood pressure dipping to cellular adhesion, inflammation, and hemostasis. In: J Hypertens, 2004, vol. 22, p.2087-2093.
95. Kao C-C. et al. Ambulatory pulse pressure as a novel predictor for long-term prognosis in essential hypertensive patients. In: J Hum Hypertens, 2012, vol.1, p.1-7.
96. Robinson T. et al. Twenty-four hour systolic blood pressure predicts long-term mortality following acute stroke. In: J Hypertens, 2001, vol.19, p.2127-2134.
97. Sinha A., Agarwal R. The complex relationship between CKD and ambulatory blood pressure patterns. In: Adv Chronic Kidney Dis, 2015, vol.22, nr.2, p.102-107.
98. Sapojnic N. Remodelarea ventriculului stîng de geneză hipertensivă. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2008, nr.4, vol.18, p. 206-208.
99. Pfeffer J., Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. In: Circ Res, 1985, vol.57, p.84-95.
100. Opie L. et al. Controversies in ventricular remodelling. In: Lancet, 2006, vol.367, p.356-67.
101. Radulescu D. et al. Patterns of left ventricular remodeling among patients with essential and secondary hypertension. In: Rev Med Chil, 2013, vol.141, nr.12, p.1520-1527.
102. Milani R. et al. Progression from concentric left ventricular hypertrophy and normal ejection fraction to left ventricular dysfunction. In: Am J Cardiol, 2011, vol.108, nr.7, p.992-996.
103. Agabiti-Rosei E., Muiesan M. Hypertensive left ventricular hypertrophy. In: Dial in Cardiovasc Med, 2005, vol. 10, nr.1, p.3-21.
104. Diez J., Fröhlich E. A translational approach to hypertensive heart disease. In: Hypertension, 2011, vol. 55, p.1-8.
105. Fröhlich E., Gonzales A., Diez J. Hypertensive left ventricular hypertrophy risk: beyond adaptive cardiomyocytic hypertrophy. In: J Hypertens, 2011, vol.29, p.17-26.

106. Kehat I., Molkentin J. Molecular pathways underlying cardiac remodeling during pathophysiological stimulation. In: *Circulation*, 2010, vol.122, p. 2727 - 2735.
107. Schmieder R. The role of non-haemodynamic factors in the genesis of LVH. In: *Nephron Dial Transplant*, 2005, vol.20, p.2610 -2612.
108. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. In: *J Hum Hypertens*, 2015, vol. 29, p.1–6.
109. Edward D., Dinko S. Structural Heart Disease. Pressure Overload. In: *Heart Failure Clinics*, 2012, vol. 8, nr. 1, pag. 21–32.
110. Levy D., Anderson K., Savage D. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factor. The Framingham Heart Study. In: *Ann Intern Med*, 1988, vol. 108, p.7-13.
111. Frisoli T. et al. Salt and hypertension: is salt dietary reduction worth the effort? In: *Am J Med*, 2012, vol. 125, p. 433–439.
112. Pierdomenico P. et al. Cardiovascular risk in subjects with left ventricular concentric remodeling at baseline examination: a meta-analysis. In: *J Hum Hypertens*, 2011, vol. 25, p. 585-59.
113. Levy D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. In: *N Engl J Med*, 1990, vol.322, p.1561–1566.
114. Chintan S., Ogunyankin K. Gender-Related Differences in Left Ventricular Mass in Nonhypertensive Young Adults: It's Not All About Size. In: *Canad J of Cardiology*, 2012, vol.28, p. 411– 412.
115. Hashem M. et al. Left ventricular relative wall thickness versus left ventricular mass index in non-cardioembolic stroke patients. In: *Medicine (Baltimore)*, 2015, vol.94, nr.20, p.872.
116. Westerdahl C. et al. Morbidity and mortality risk among patients with screening-detected severe hypertension in the Malmo Preventive Project. In: *J Hypertens*, 2014, vol. 30, p.990.
117. Beverly H., Carabello B. Left Ventricular Hypertrophy : Pathogenesis, Detection, and Prognosis. In: *Circulation*, 2000, vol.102, p. 470-479.
118. Halldin M. et al. The metabolic syndrome and ECG detected left ventricular hypertrophy-influences from IGF-1 and IGF-binding protein-1. In: *PLoS One*, 2014, vol.9, nr.12, p.108-172.
119. Allison M. et al. Relation of leptin to left ventricular hypertrophy (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). In: *Am J Cardiol*, 2013, vol.112, nr.5, p.726-730.
120. Wendy S. et al. Heritability of Left Ventricular Mass: The Framingham Heart Study. In: *Hypertension*, 1997, vol. 30, p.1025-1028.

121. Dabiri B., Lee H., Parker K. A potential role for integrin signaling in mechanoelectrical feedback. In: *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, (Elsevier), 2012, vol.110, p. 196-203.
122. Lehmann L. et al. Essential role of sympathetic endothelin A receptors for adverse cardiac remodeling. In: *PNAS*, 2014, vol.111, nr.37, p.13499-13504.
123. Mello W. Local Cardiovascular and renal RAS. In: *Frontiers in Endocrinology/Cellular Endocrinology*, 2014, vol.5, p. 7-15.
124. Asp L. et al. Calcium mishandling in diastolic dysfunction: Mechanisms and potential therapies. In: *Biochimica et Biophysica Acta*, 2013, vol.1833, p.895-900.
125. Cacciapuoti F. Molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy in systemic hypertension -possible therapeutic perspectives. In: *J Am Soc Hypertens*, 2011, vol.5, nr.6, p.449-455.
126. Botnaru V. Bolile cardiovasculare: aspecte de diagnostic. Chişinău: Reclama, 1997. 140 p.
127. Pengfei L. et al. Extracellular Matrix Degradation and Remodeling in Development and Disease. In: *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, vol.3, nr.12, p.50-58.
128. Rahimi Z. The Role of Renin Angiotensin Aldosterone System Genes in Diabetic Nephropathy. În: *Can J Diabetes*, 2015, vol. 15, p.1499-2671.
129. Darabont R., Cintează M. Terapii active asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron în hipertensiunea arterială. În: *Progrese în Cardiologie*, p.167-183. Bucureşti: Media Med Publicis, 2010.
130. Tipnis S. et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. In: *J Biol Chem*, 2000, vol.275, p. 33238–33243.
131. Terry K. et al. Renin–angiotensin–aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status. In: *Br J Pharmacol*, 2010, vol. 160, nr.6, p.1273–1292.
132. Macia-Heras M., Castillo-Rodriguez N., González J. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Renal and Cardiovascular Disease and the Effects of its Pharmacological Blockade. In: *J Diabetes Metab*, 2012, vol. 3, p.171.
133. Steckelings U., Unger T. The renin-angiotensin-aldosterone system. *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension*. Abingdon: Informal Healthcare, 2008. 359 p.
134. Lang R. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. In: *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, vol.28, p.1.

135. Liebson P. et al. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). In: *Circulation*, 1993, vol.87, nr.2, p.476-86.
136. Yancy. Et al. WRITING COMMITTEE MEMBERS. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. In: *Circulation*, 2013, vol.128, p:240-327.
137. Villars P. et al. Role of Diastole in Left Ventricular Function, I: Biocnemical and Biomechanical Events. In: *Am J of Critical Care*, 2004, vol.13, nr.5, p.394-402.
138. Sapojnic N. Funcția diastolică a ventriculului stîng și rolul său în performanța cardiacă. In: *Arta Medica*, 2009, nr.4, vol.37, p.35-38.
139. Villars P. et al. Role of Diastole in Left Ventricular Function, II: Biocnemical and Biomechanical Events. In: *Am J of Critical Care*, 2004, vol.13, nr.6, p.453-468.
140. Javier J. et al. Prognosis for Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. In: *Rev Esp Cardiol*, 2012, vol.65, p.300-301.
141. Kovacs A., Papp Z., Nagy L. Causes and pathophysiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. In: *Heart failure Clin*, 2014, vol.10, p.389-398.
142. Kitzman D. Diastolic Heart Failure in the elderly. In: *Heart failure Rev*, 2002; vol.7, p.17-27.
143. McMurray et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. In: *Eur Heart J*, 2012, vol. 33, p. 1787–1847.
144. Doughty R. Prognosis for Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Is It the Same As Low Ejection Fraction? In: *Rev Esp Cardiol*, 2011, vol.64, p.646-648
145. Nagy L. Causes and pathophysiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. In: *Heart failure Clin*, 2014, vol. 10, p.389-398.
146. Wang T. et al. The epidemiology of " asymptomatic" left ventricular systolic dysfunction: implications for screening. In: *Ann Intern Med*, 2003, vol. 138, p.907-916.
147. GaldoJ. et al. Acute Decompensated Heart Failure. In: *US Pharmacist*, 2013, vol.38, nr.2, p. 2-8.
148. Hogg K. et al. Heart Failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. In: *J Am Coll Cardiol*, 2004, vol. 43, p.317-327.
149. Redfield M. et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. In: *JAMA*, 2003, vol.289, p.194-202.

150. Bhatia R. et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. In: N Engl J Med, 2006, vol.355, p.260-269.
151. Dauterman K. et al. Congestive heart failure with preserved systolic function in a statewide sample of community hospitals. In: J Card Fail, 2001, vol.7, p.221-228.
152. Zile M. et al. Treatment and prognosis of diastolic heart failure. In: UpToDate. 2014. www.uptodate.com (vizitat: 18.06. 2014).
153. Zile M., Dirk L. New concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I. Diagnosis, Prognosis and Measurements of Diastolic Function. In: Circulation, 2005, vol.105, p.1387-1393.
154. Radu S., Radu M. Insuficiența cardiacă diastolică. București: EMC, 2004. 156 p.
155. Brent N., Street S., Brian C. Time and Technology Will Tell. The Pathophysiologic Basis of Neurohormonal Modulation in Heart Failure. In: Heart Failure Clin, 2014, vol.10, p.543–557.
156. Johnson L. Pathophysiology and Etiology of Heart Failure. In: Cardiol Clin, 2014, vol. 32, p. 9-19.
157. NaguehSh. et al. EAE/ASE RECOMMENDATIONS. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. In: Eur J Echocardiogr, 2009, vol.10, p.165–193.
158. Tsang T. et al. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. In: Am J Cardiol, 2002, vol.90, p.1284-1289.
159. Verdecchia P. et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. In: Hypertension, 2000, vol.36, nr.6, p.1072-1078.
160. Yu C., Lin H., Yang H. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. In: Circulation, 2002, vol.105, p.1195-1201.
161. Yip G., Zhang Y., Tan P. Left ventricular long-axis changes in early diastole and systole: impact of systolic function on diastole. in: Clin Sci, 2002, vol.102, p.515-22.
162. Xie G. et al. Prognostic value of Doppler transmitral flow pattern in patients with congestive heart failure. In: J Am Coll Cardiol, 2009, vol.194, nr.24, p.132-198.
163. Wachter R., Edelman F. Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. In: Heart Fail Clin, 2014, vol. 10, p.399-406.
164. Mancia G., Fagard R. Have we attained the right control of hypertension? Consequences of the 2013 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology and Eighth Joint National Committee recommendations. In: J Hypertens, 2014, vol.32, p.1907.
165. Roger V. et al. Heart disease and stroke statistics - 2012 update: a report from the American Heart Association. In: Circulation, 2012, vol.125, nr.1, p.102-220.

166. James P. et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). In: JAMA, 2014, vol. 311, nr. 5, p.507-520.
167. Trivedi A. et al. Systematic review: comparison of the quality of medical care in Veterans Affairs and non-Veterans Affairs settings. In: Med Care, 2011, vol.49, nr.1, p.: 76-88.
168. Kenning I. et al. Hypertension Diagnosis and Treatment. In: ICSI. 2014. www.icsi.org (vizitat 29.11.2014).
169. Volpe M. How to manage blood pressure in patients suffering from multiple cardiovascular risk factors. In: Rev Angiotens Syst in Cardiovasc med, 2005, vol. 1, p. 19.
170. Sapojnic N et al.. 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
171. Weber M. et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. In: Lancet, 2004, vol.363, nr.9426, p. 2049-2051.
172. Kjeldsen S. et al. for the HOT Study Group. Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study : Home Blood Pressure in Treated Hypertensive Subjects. In: Hypertension, 1998, vol.31, p.:1014-1020.
173. Bendersky M. Chronotherapy in arterial hypertension. In: Hipertens Riesgo Vasc, 2015, vol. 32, nr.3, p.119-124.
174. Sever P., Messerli F. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. Novel therapeutic concepts. In: Eur Heart J, 2011, vol. 32, p.2499–250.
175. Zanchetti A. From pathophysiology to therapeutic interventions: the span of hypertension research. In: J Hypertens, 2014, vol.32, nr.4, p.703-705.
176. Zanchetti A. Challenges of hypertension and hypertension treatment. In: J Hypertens, 2014, vol.32, nr.10, p.1917-1918.
177. Harrison D. et al. Inflammation, immunity, and hypertension. In: Hypertension, 2011, vol.57, nr.2, p.132-140.
178. Law M., Morris J., Wald J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. In: BMJ, 2009, vol.338, p.1665.
179. Probstfield J., O'Brien K. Progression of cardiovascular damage: the role of renin-angiotensin system blockade. In: Am J Cardiol, 2011, vol.105, p.10-20.
180. Wing L. et al. for the Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. In: Hypertension, 2005, vol.46, p.386-392.

181. Li E., Heran B., Wright J. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. In: Cochrane Database Syst Rev, 2014, vol.8, p. 90-96.
182. Yamada S. Pleiotropic effects of ARB in metabolic syndrome. In: Curr Vasc Pharmacol, 2011, vol.9, nr.2, p.158-161.
183. Pacurari M. et al. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Vascular Inflammation and Remodeling. In: Intern J Inflamm, 2014, vol. 2014 , p.1-13.
184. Alun J. et al. Genetic Variants of Angiotensin II Receptors and Cardiovascular Risk in Hypertension. Scientific Contributions. In : Hypertension, 2003, vol. 42, p.500-506.
185. Schmieder R. et al. Effect of the angiotensin II type 2-receptor gene (+1675 G/A) on left ventricular structure in humans. In: J Am Coll Cardiol, 2001, vol. 37, p.175-182.
186. Katholi R., Couri D. Left Ventricular Hypertrophy: Major Risk Factor in Patients with Hypertension: Update and Practical Clinical Applications. In: Intern J Hypertens, 2011, vol. 2011, p.1-10.
187. Neaton J. et al. On behalf of Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. In: JAMA, 1993, vol.270, p.713-724.
188. BrillaCh., Funck R., Rupp H. Lisinopril-Mediated Regression of Myocardial Fibrosis in Patients With Hypertensive Heart Disease. In: Circulation, 2000, vol.102, p.1388-1393.
189. Gustafsson F. et al. Targeting the aldosterone pathway in cardiovascular disease. In: Fundam Clin Pharmacol, 2012, vol.26, nr.1, p.135-145.
190. Zanchetti A. From pathophysiology to therapeutic interventions: the span of hypertension research. In: J Hypertens, 2014, vol.32, nr.4, p.703-705.
191. Gübner R., Ungerleider H. Electrocardiographic criteria of left ventricular hypertrophy. In: Arch Intern Med, 1943, p.831-836.
192. 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 Resonance, 2009, vol.11, p.18.
193. Verdecchia P. et al. Prognostic usefulness of left ventricular hypertrophy by electrocardiography in patients with atrial fibrillation (from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy Study). In: Am J Cardiol, 2014, vol. 113, p.669.
194. 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.
195. 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.
196. 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.

197. 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.
198. Reiner Z. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). In: *Eur Heart J*, 2011, vol. 32, p. 1769–1818.
199. Hansson L. et al. Effects of intensive blood- pressure lowering and low-dose –aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. In: *Lancet*, 1998, vol.351, p.1755-1762.
200. Pocock S. et al. A score for predicting risk of death from cardiovascular diseases in adults with risen blood pressure, based on individual patients data from randomized controlled trials. In: *BMJ*, 2001, vol. 323, nr. 7304, p.75-81.
201. Rapsomaniki E. et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. In: *Lancet*, 2014, vol. 383, p.1899.
202. Shearer F., Lang C., Struthers A. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in heart failure. In: *Clin Pharmacol Ther*, 2013, vol.94, nr.4, p.459–467.
203. Vazir A., Solomon D. Management Strategies for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. In: *Heart Failure Clin*, 2014, vol.10, p.591-598.
204. Gravas I., Gravas H. Safety and tolerability of eprosartan. In: *Pharmacotherapy*, 1999, vol.19, p.42.
205. Nativi-Nicolau J., Ryan J., Fang J. Current Therapeutic Approach in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. In: *Heart Failure Clin*, 2014, vol.10, p. 525-538.
206. Levine B. Eprosartan provides safe and effective long-term maintenance of blood pressure control in patients with mild to moderate essential hypertension. In: *Curr Med Res Opin*, 2001, vol.17, nr.1, p.8-17.
207. Sega R, on behalf of the Eprosartan study group. Efficacy and safety of eprosartan in severe hypertension. In: *Blood Pressure*, 1999, vol.8, p.114-121.
208. Puig J., Mateos F., Buno A. Effect of eprosartan and losartan on acid uric metabolism in patients with essential hypertension. In: *J Hypertens*, 1999, vol.17, p.1033-1039.
209. Costanzo P., Savarese G., Rosano G. Left ventricular hypertrophy reduction and clinical events. A meta-regression analysis of 14 studies in 12,809 hypertensive patients. In: *Circulation*, 2012, vol. 126, p. 9592.
210. Devereux R. et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. In: *JAMA*, 2004, vol.292, p.2350-2356.
211. Devereux R. et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. In: *Circulation*, 2004, vol.110, nr.11, p.1456–1462.

212. Pokharel P., Bella J. Regression of left ventricular hypertrophy: lesson from clinical trials. In: Evidence-Based Medicine, 2013, vol.1, nr.2, p.13.
213. Galzerano D. et al. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass: a multicenter, randomized, longitudinal study. In: Am J Hypertens, 2005, vol.18, nr.12, p.1563–1569.
214. Mathew J. et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. In: Circulation, 2001, vol.104, nr.14, p.1615–1621.
215. Klingbeil A. et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. In: Am J Med, 2003, vol.115, nr.1, p.41–46.
216. Mujib M. et al. Design and rationale of studies of neurohormonal blockade and outcomes in diastolic heart failure using OPTIMIZE-HF registry linked to Medicare data. In: Int J Cardiol, 2013, vol.166, nr.1, p.230-235.
217. Kannel W. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. In: J Hypertens, 1991, vol.9, nr.2, suppl. p.8-9.
218. Mathew J. et al. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram predicts death and development of heart failure in high-risk patients without systolic dysfunction. In: J Am Coll Cardiol, 2000, vol.35, suppl.A, p.212.
219. Grimm R. et al. Proteinuria is a risk factor for mortality over 10 years of follow-up. MERFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention trial. In: Kidney Int, 1997, vol.63, suppl. p. 4-10.
220. HOPE investigators. Effect of angiotensin-converting-enzyme, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. In: N Engl J Med, 2000, vol.342, p.145-153.
221. Rosengren A., Perk J., Dallongeville J. ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, 2nd Ed. Prevention of Cardiovascular Disease. Oxford: Oxford University Press, 2009. 1864 p.

Instituția Medico-Sanitară Publică
Spitalul Clinic Municipal
"Sfinta Treime"



APROB

Director IMSP, SCM "Sfinta Treime",
dr. în şt. med.,
conf. univ.,
Oleg Crudu

ACT

despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea ofertei pentru implementare

Evaluarea influenței Eprosartanului (antagonist al receptorilor de angiotensină II cu mecanism dublu de acțiune orientat atât spre modularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, cât și sistemului nervos simpatic) asupra variabilității și profilului diurn al tensiunii arteriale la pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată de geneză hipertensivă

2. A fost implementat în clinica/subdiviziunea, Disciplina de cardiologie a IMSP SCM "Sfinta Treime" în perioada 2013-2014.

3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității) Antagonistul receptorilor de angiotensină II Eprosartan a fost superior inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei II Ramipril la capitolul variabilitatea tensiunii arteriale și a restaurarea profilului diurn fiziologic al tensiunii arteriale.

4. Obiecțiile și sugestiile: nu sunt

Responsabil de implementare

Şef Clinică/Subdiviziune,
Filiala Disciplinei de cardiologie,
IMSP SCM "sfinta Treime"
dr. hab. şt. med.,
prof. univ.



Grib Liviu

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"



APROB

Prorector pentru activitatea științifică
al IP USMF "Nicolae Testemițanu"
dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Gheorghe Rojnovanu

ACT

despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea ofertei pentru implementare

Evaluarea influenței Eprosartanului (antagonist al receptorilor de angiotensină II cu mecanism dublu de acțiune orientat atât spre modularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, cât și sistemului nervos simpatic) asupra variabilității și profilului diurn al tensiunii arteriale la pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată de geneză hipertensivă

2. A fost implementat la Disciplina de cardiologie, Departamentul Medicină Internă a USMF "Nicolae Testemițanu" în perioada 2011-2013.

3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității) Antagonistul receptorilor de angiotensină II Eprosartan a fost superior inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei II Ramipril la capitolul variabilitatea tensiunii arteriale și a restaurarea profilului diurn fiziologic al tensiunii arteriale.

4. Obiecțiile și sugestiile: nu sunt

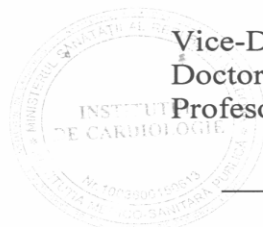
Responsabil de implementare
Șef Disciplina de cardiologie,
Departamentul Medicină Internă,
USMF "Nicolae Testemițanu",
dr. hab. șt. med.,
prof. univ.

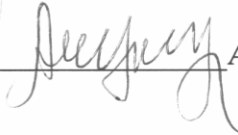
Valeriu Revenco

IMSP Institutul de Cardiologie

APROB

Vice-Directorul IMSP IC
Doctor habilitat în științe medicale
Profesor universitar



 A. Grosu

ACT

despre implementarea realizărilor științifico-practice

1. Denumirea ofertei pentru implementare

Utilizarea Eprosartanului (antagonist al receptorilor de angiotensină II cu mecanism dublu de acțiune orientat atât spre modularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, cât și sistemului nervos simpatic) în tratamentul insuficienței cardiace cu fracția de ejeție păstrată de geneză hipertensivă

2. A fost implementat în departamentul "Hipertensiuni arteriale" și în secția N6 ale IMSP "Institutul de Cardiologie" în perioada 2011-2013.

3. Eficacitatea (se indică criteriile eficacității) A fost documentată influența benefică a Eprosartanului asupra remodelării și indicatorilor funcției diastolice, efectul fiind direct proporțional cu durata administrării remediei, fapt care preconizează o ameliorare progresivă a calității vieții și pronosticul la această categorie de pacienți

4. Obiecțiile și sugestiile: nu sunt

Responsabil de implementare

D.h.ș.m., Profesor cercetător

Șef laborator "Hipertensiuni arteriale"

Șef secție N6 al IMSP "Institutul de Cardiologie"



Alexandru Carauș

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

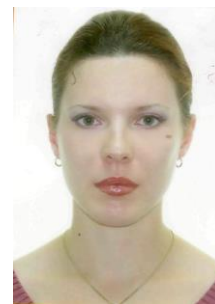
Subsemnata, Nadejda Sapojnic declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teză sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Nadejda Sapojnic

Semnătura

12.03.2016

CURRICULUM VITAE



Nume de familie și prenume	Nadejda Sapojnic
Data și locul nașterii	29.09.1977, Chișinău, R. Moldova
Cetățenia	Republica Moldova
Studii	1995-2001- studii medicale superioare la USMF “ N. Testemițanu”, facultatea Medicină Generală (Diploma- seria AS nr.0011265). 2001-2004- studii postuniversitare prin Rezidențiat, specialitatea Medicină Internă în cadrul IMSP Institutul de Cardiologie (Diploma- seria AL nr. 001220); 2004-2006- studii postuniversitare prin Secundariat clinic la specialitatea Cardiologie în cadrul IMSP Institutul de Cardiologie.
Activitate profesională	2006 până în prezent- cercetător științific în Departamentul "Hipertensiuni Arteriale" al IMSP "Institutul de Cardiologie".
Stagieri	Septembrie- noiembrie 2006- Stagiere în Ecocardiografie în cadrul secției Diagnostic Funcțional și Imagistică a IMSP ”Institutul de Cardiologie”, Chișinău, Moldova ; 01 – 09 septembrie 2007- Cardiovascular Interventional Treatment Course (CITC) , Gaziantep, Turcia (stagiere); 01-25 Mai, 2012 General Hospital of Salzburg , Departamentul de Cardiologie, Salzburg, Austria (stagiere); 11- 17 Octombrie, 2015- AAF/OMI/Sazburg Well Cornell Seminar in Cardiology, Salzburg, Austria.
Domeniu de interes științific	Cardiologie
Activitate științifică	Autor al 22 lucrări științifice publicate în reviste de specialitate, comunicări orale la congrese naționale și internaționale, dintre care 11 au fost prezentate și publicate la foruri internaționale.
Apartenența la societăți științifice	Societatea Cardiologilor din Republica Moldova Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) Grupul de lucru Farmacoterapie Cardiovasculară (W.G. on Cardiovascular Pharmacotherapy ,ESC) Asociația Europeană pentru Prevenție Cardiovasculară și Reabilitare (EACPR) Hot Initiative (Heart failure specialists Of Tomorrow) Membru al Societății Europene de Hipertensiune (ESH).
Cunoașterea limbilor	Română : maternă Engleză, Franceză – vorbire, scriere, înțelegere- fluent.
Date de contact	29/1, Testemițanu, 2025, Chișinău, Republica Moldova +37369254132, +373256192 sapojnic_nadia@yahoo.com