

## REMODELAREA CARDIACĂ ÎN HTA REZISTENTĂ – IMPACTUL TRATAMENTULUI FARMACOLOGIC VERSUS INVAZIV

**Angela BÎTCĂ**, doctor în științe medicale,  
**Alexandru CARAUȘ**, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător,  
**Nadejda SAPOJNIC**, doctor în științe medicale,  
**Anna MOISEEVA**, cercetător științific, **Natalia NACU**, medic cardiolog,  
**Mihaela CARAUȘ**, cercetător științific, **Alina SÎRBU**, medic rezident.

IMSP Institutul de Cardiologie

*e-mail: [anbitca@gmail.com](mailto:anbitca@gmail.com)*

### Rezumat

Asocierea hipertrofiei VS este un factor de risc independent pentru mortalitate și morbiditate cardio-vasculară, fiind un biomarker al leziunilor multiple de organe-țintă. Remodelarea miocardului VS este manifestarea cea mai frecventă a afectării de organ-țintă, iar denervarea arterelor renale reprezintă o metodă inovativă în tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente care prezintă interes nu numai ca o metodă de reducere suplimentară a tensiunii arteriale la pacienții rezistenți la terapia standard cu antihipertensive, dar atestă impact și asupra indicilor remodelării miocardului VS. Articolul este o sinteza a studiului desfășurat în Departamentul Hipertensiuni arteriale ale IMSP Institutului de Cardiologie, scopul căreia a fost elucidarea modificărilor structural-geometrice a cordului în contextul manifestărilor clinice. Acest studiu a demonstrat că sub influența ambelor scheme de tratament farmacologic s-a atestat o dinamică statistic semnificativă începând cu 6 luni, neatingând însă valorile normale de referință în comparație cu tratamentul minim invaziv prin DASAR, care a indus o superioritate absolută în revers-remodelarea miocardului VS.

**Cuvinte-cheie:** remodelarea miocardului, hipertrofie ventriculară stângă, insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, denervarea simpatică al arterelor renale, risc cardiovascular.

**Резюме:** Ремоделирование сердца при резистентной HTA - влияние фармакологического по сравнению с инвазивным лечением

Asociația hipertrofiei LȚ este un factor independent de risc pentru mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară, fiind un biomarker al leziunilor multiple de organe-țintă [1, 2]. Riscul dezvoltării infarctului miocardic, accidentului cerebrovascular și insuficienței cardiace cronice (ICC) la pacienții cu HTA și HVS este de 2-6 ori mai mare comparativ cu pacienții hipertensivi și masă normală a miocardului VS (Karram T., 2005). În procesele de remodelare patologică a miocardului VS sunt implicate miocitele. Hormonii eliberați local, ca angiotensina, noradrenalina și endotelina contribuie inițial la o hipertrofie miocitară. Aceste miocite hipertrofice nu sunt funcțional competente. Ele sunt înconjurate de fibroblaști și collagen, stimulate de același mediu hormonal local, ceea ce le sporește incompetența funcțională. Uneori, în insuficiența cardiacă congestivă apar mici cantități de troponină în absența ischemiei, ceea ce arată că deteriorarea miocitelor este continuă. În acest context, ireversibilitatea leziunilor pare certă [3, 4, 5].

**Cuvinte cheie:** remodelarea miocardului, hipertrofia ventriculului stâng, insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, denervarea simpatică a arterelor renale, risc cardiovascular.

### Summary: Cardiac remodeling in resistant HTA - the impact of pharmacological versus invasive treatment

The association of LV hypertrophy is an independent risk factor for cardio-vascular mortality and morbidity, being a biomarker of multiple target organ lesions. Remodeling of the LV myocardium is the most common manifestation of target organ damage, and denervation of the renal arteries represents an innovative method of treating resistant hypertension that is of interest not only as a method of further reducing blood pressure in patients resistant to standard antihypertensive therapy, but it also shows impact on LV myocardial remodeling indices. The article is a synthesis of the study carried out in the Department of Hypertension of the IMSP of the Cardiology Institute, the purpose of which was to elucidate the structural-geometrical changes of the heart in the context of clinical manifestations. This study showed that under the influence of both pharmacological treatment schemes, there was a statistically significant dynamics starting from 6 months, but not reaching the normal values of refraction compared with the minimal invasive treatment with DASAR, which induced an absolute superiority in the reverse-remodeling of the LV myocardium.

**Key-words:** myocardial remodeling, left ventricular hypertrophy, heart failure, high blood pressure, sympathetic denervation of renal arteries, cardiovascular risk.

### Introducere:

Remodelarea miocardului VS este manifestarea cea mai frecventă a afectării de organ-țintă. Asocieria hipertrofiei VS (HVS) este un factor de risc independent pentru mortalitate și morbiditate cardiovasculară, fiind un biomarker al leziunilor multiple de organe-țintă [1, 2]. Riscul dezvoltării infarctului miocardic, accidentului cerebrovascular și insuficienței cardiace cronice (ICC) la pacienții cu HTA și HVS este de 2-6 ori mai mare comparativ cu pacienții hipertensivi și masă normală a miocardului VS (Karram T., 2005). În procesele de remodelare patologică a miocardului VS sunt implicate miocitele. Hormonii eliberați local, ca angiotensina, noradrenalina și endotelina contribuie inițial la o hipertrofie miocitară. Aceste miocite hipertrofice nu sunt funcțional competente. Ele sunt înconjurate de fibroblaști și collagen, stimulate de același mediu hormonal local, ceea ce le sporește incompetența funcțională. Uneori, în insuficiența cardiacă congestivă apar mici cantități de troponină în absența ischemiei, ceea ce arată că deteriorarea miocitelor este continuă. În acest context, ireversibilitatea leziunilor pare certă [3, 4, 5].

În anul 1995, Kass a introdus conceptul de revers-remodelare, pe care l-a revizuit amplu în 2012 împreună cu Koitabashi. Revers-remodelarea poate

fi un fenomen clinic, observat, de exemplu, prin reducerea volumului telesistolic în aceleași condiții de solicitare mecanică, dar el a fost demonstrat și histologic. Astfel, apar reducerea volumului miocitar, creșterea densității capilare, creșterea răspunsului beta-adrenergic, creșterea eficienței folosirii calciului endocelular și chiar reducerea fibrozei interstițiale. Fenomenul poate persista pe termen lung [6, 7].

Ecocardiografia are o sensibilitate înaltă în diagnosticul hipertrofiei ventriculare stângi și în predicția riscului cardiovascular și poate ajuta în stratificarea mai exactă a riscului global ca și stabilirea terapiei. O evaluare adecvată include măsurarea dimensiunilor septului interventricular, a grosimii peretelui posterior al ventriculului stâng și a diametrului telediastolic ventricular stâng, cu calcularea masei ventriculare stângi conform formulelor în vigoare. Deși relația dintre indicii masei ventriculare stângi și riscul cardiovascular este continuă, sunt larg utilizate valorile prag de 125 g/m<sup>2</sup> la bărbați și 110 g/m<sup>2</sup> la femei pentru estimările hipertrofiei ventriculare stângi. Hipertrofia concentrică (raport perete/rază >0,42 cu masa ventriculară stângă crescută), hipertrofia excentrică (raport perete/rază <0,42 cu masa ventriculară stângă crescută) și remodelarea concentrică (un raport perete/rază >0,42 cu masa ventriculară stângă normală), sunt factori predictivi pentru incidența crescută a afecți-

unilor cardiovasculare, dar s-a arătat că hipertrofia concentrică este condiția care crește cel mai mult riscul. Concomitent, ecocardiografia permite evaluarea funcției sistolice a ventriculului stâng; fracția de ejeție, ca și scurtarea fracționată endocardială și medio-parietală au fost acceptate ca posibili predictorii suplimentari ai evenimentelor cardiovasculare.

### Material și metode

Studiul a respectat întocmai Declarația de la Helsinki a Asociației Medicale Mondiale din 1975, revizuită în 1983, și a avut avizul Comisiei de Etică a IMSP Institutului de Cardiologie. Pacienții au semnat benevol acordul de înrolare în studiu. Selectarea pacienților s-a efectuat conform următoarelor criterii eligibile de includere: hipertensiunea arterială esențială gradul III (rezistentă la tratament) TAs  $\geq 160$  mmHg. Pe fondal de administrare a cel puțin 3 preparate antihipertensive în doze maximal tolerate, unul dintre care fiind diuretic pe o perioadă de cel puțin 28 zile înainte de a fi incluși în studiu, ritm sinusal, vârsta 18-60 ani. Criterii de excludere: Stenoza arterei renale ( $>30\%$ ), prezența multiplelor artere renale principale, arteră renală principală cu diametrul  $<4$  mm sau lungimea acestea  $<20$  mm, prezenta Diabetului zaharat tip I și II, eGFR  $<45$  mL/min pe 1,73m, HTA secundară confirmată, prezența fibrilației sau flutterului atrial cronic, AVC în ultimele 6 luni, Angor pectoral, Infarct miocardic suportat, Obezitate cu IMC  $>29,9$ .

Toți pacienții au urmat ambulatoriu timp de 1 luna Tab. Indapamid 1,5 mg/zi, Tab. Losartan 100 mg./zi, Tab. Amlodipin 10 mg./zi. La saptamâna 5 pacienții în mod aleatoriu au fost împărțiți în 3 loturi:

- I lot (23 pacienți) Indapamidă 1,5 mg + Tab. Amlodipină 10 mg. + Tab. Losartan 100 mg. + Tab. Moxonidină 0,6 mg.
- II lot (24 pacienți) Indapamidă 1,5 mg+ Tab. Amlodipină 10 mg.+ Tab. Losartan 100 mg. + Tab. Bisoprolol 10 mg.
- III lot ( 12 pacienți) tratamentul standard + DSAR.

EcoCG a fost investigația de bază pentru monitorizarea parametrilor remodelării cordului în dinamică și s-a efectuat la toate etapele de monitorizare cu ace-

lași aparat (General Electric 96, cu sonda 3,5 MHz) de către un singur observator.

### Rezultate obținute:

În urma examenului ecocardiografic transtoracic s-a constatat prezența hipertrofiei miocardului VS de diferit grad la toți pacienți înrolați, valoarea medie a indicelui masei miocardului VS (IMMVS) fiind  $163,97 \pm 4,9$  g/m<sup>2</sup>. Astfel, în lotul I M acest parametru a constituit  $170,96 \pm 8,18$  g/m<sup>2</sup>, în lotul II B –  $156,5 \pm 7,76$  g/m<sup>2</sup> și  $164,94 \pm 9,61$  g/m<sup>2</sup> în lotul III D ( $p > 0,05$ ), fără diferență statistică între loturi.

Adaptarea miocardului VS la supraîncărcarea cu volum a rezultat în modificarea geometriei acestuia la toți (100%) pacienți, și anume: prevalența pacienților cu geometria ventriculară tip hipertrofie concentrică – 26 (52%) în lotul I M versus 30 (60%) în lotul II B și 14 (56%) în lotul III D, remodelarea concentrică a fost înregistrată la 20% pacienți din loturile I M și II B și la 16% din lotul III D și hipertrofia excentrică – la 14 (28%), 10 (20%) și 7 (28%) pacienți din loturile I M, II B și III D, respectiv. Repartiția pacienților între loturi a fost omogenă, fără diferențe statistice înregistrate (Tab. 1).

La etapa de înrolare în studiu toți pacienți au fost diagnosticați cu un anumit grad de hipertrofie a miocardului VS, grosimea SIV în lotul I M având valoarea de  $14,20 \pm 0,34$  mm versus  $13,84 \pm 0,23$  mm în lotul II B și  $13,96 \pm 0,28$  mm în lotul III D, grosimea PPVS constituind  $13,40 \pm 0,25$  mm în lotul I M versus  $13,20 \pm 0,21$  mm în lotul II B și  $13,52 \pm 0,27$  mm în lotul III D, loturile fiind comparabile după acești parametri ( $p > 0,05$ ). Administrarea tratamentului antihipertensiv combinat în asocierea cu blocantele SNS sau DSAR la pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă a demonstrat eficiență asupra reducerii grosimii SIV și PPVS în mod comparabil, cu o potență superioară a Moxonidinei și DSAR față de Bisoprolol. Astfel, s-a înregistrat o reducere statistic semnificativă a grosimii SIV începând cu 6 luni de monitorizare cu -  $0,52 \pm 0,08$  mm (de la  $14,20 \pm 0,34$  la  $13,68 \pm 0,29$  mm) în lotul I M, -  $0,36 \pm 0,07$  mm (de la  $13,84 \pm 0,23$  la  $13,48 \pm 0,22$  mm) în lotul II B și -  $0,76 \pm 0,11$  mm (de la  $13,96 \pm 0,28$  la  $13,2 \pm 0,26$  mm) în lotul III D de

Tabelul 1.

Repartiția pacienților după tipul de remodelare a miocardului VS

Variabile	Remodelare concentrică	Hipertrofie concentrică	Hipertrofie excentrică	VS cu aspect normal	X <sup>2</sup>	p
Lotul I M	10 (20%)	26 (52%)	14 (28%)	-	1,23	> 0,05
Lotul II B	10 (20%)	30 (60%)	10 (20%)	-		
Lotul III D	4 (16%)	14 (56%)	7 (28%)	-		

Evoluția parametrilor funcției diastolice și hipertrofiei miocardului ventriculului stâng în funcție de medicație la supraveghere de durată

## Evoluția grosimii SIV

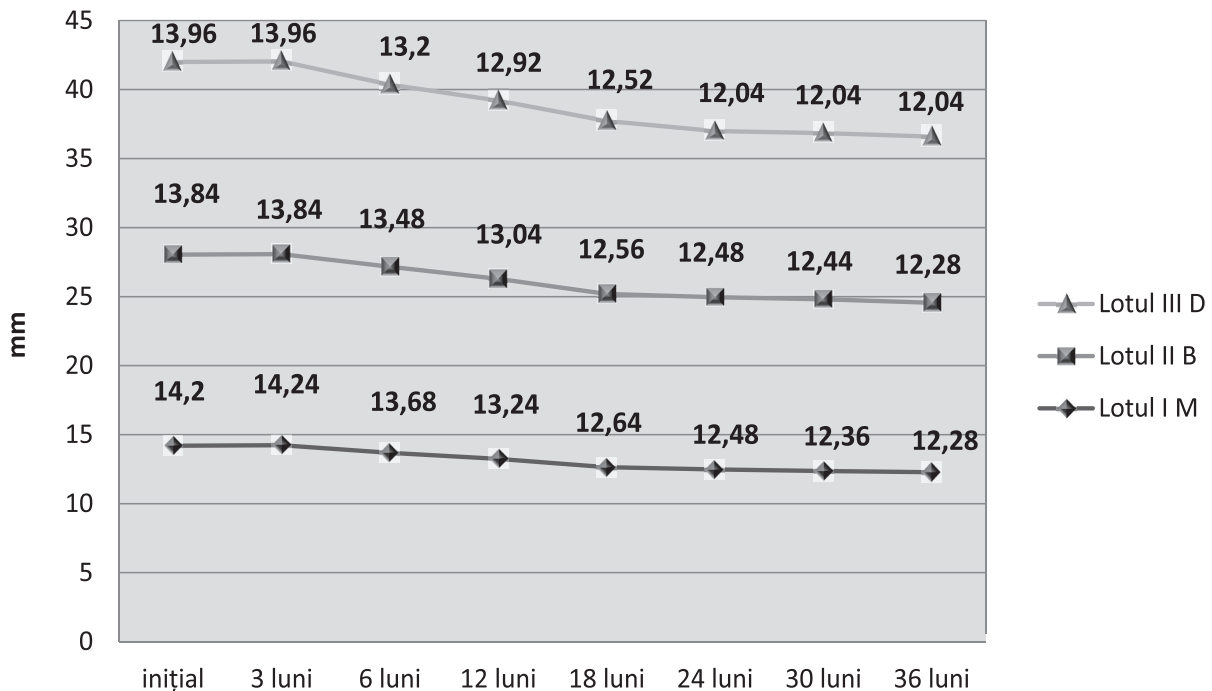


Figura 1. Evoluția grosimii septului interventricular în funcție de medicație la supraveghere de durată

observație, fiind înregistrată o reducere statistic mai semnificativă în loturile de tratament suplimentat cu Moxonidină și DSAR versus Bisoprolol,  $p < 0,05$ .

Medicația ulterioară a ameliorat progresiv acest indicator, statistic autentic la administrarea a toate trei scheme de tratament, ajungând la 24 luni de observație la o valoare a SIV de  $12,4 \pm 0,19$  mm ( $-1,72 \pm 0,20$  mm comparativ cu inițial) în lotul I M,  $12,48 \pm 0,19$  mm ( $-1,36 \pm 0,11$  mm de la inițial) în lotul II B și  $12,04 \pm 0,25$  mm ( $-1,92 \pm 0,37$  mm de la inițial) în lotul III D,  $p > 0,05$ . La această etapă de evaluare lotul pacienților supuși DSAR a exprimat maximă reducere a grosimii SIV, aceasta fiind constantă până la finele studiului. Micșorarea grosimii septului interventricular a continuat în mod lent în loturile I M și II B până la 36 luni de monitorizare, reducerea totală la această etapă constituind  $-1,92 \pm 0,21$  mm ( $12,28 \pm 0,18$  mm) în lotul de tratament cu Moxonidină și  $-1,56 \pm 0,12$  mm ( $12,28 \pm 0,17$  mm) în lotul cu Bisoprolol ( $p > 0,05$ ), fără diferență statistică între loturi (Fig. 1).

Efectul analogic a fost înregistrat și în regresia grosimii PPVS. La 6 luni de monitorizare a fost documentată micșorarea statistic semnificativă cu  $-0,28 \pm 0,10$  mm (de la  $13,40 \pm 0,25$  la  $13,12 \pm 0,25$  mm) în lotul I M,  $-0,24 \pm 0,09$  mm (de la  $13,20 \pm 0,21$  la  $12,96 \pm 0,20$  mm) în lotul II B și  $-0,48 \pm 0,12$  mm (de la  $13,52 \pm 0,27$  la  $13,04 \pm 0,22$  mm) în lotul III D, cu o semnificație statistică mai înaltă în lotul pacienților supuși DSAR, însă comparabilă cu loturile de trata-

ment farmacologic ( $p > 0,05$ ). Micșorarea progresivă a continuat până la 24 luni, când valoarea PPVS în lotul I M a constituit  $12,24 \pm 0,16$  mm ( $-1,16 \pm 0,17$  mm comparativ cu valoarea inițială), în lotul II B  $-12,36 \pm 0,17$  mmHg ( $-0,84 \pm 0,11$  mm comparativ cu valoarea inițială) și  $11,92 \pm 0,24$  mm ( $-1,60 \pm 0,31$  mm față de valoarea inițială) în lotul III D ( $p < 0,05$ ), după care pe parcursul următoarelor etape scade lent în loturile I M (până la  $12,20 \pm 0,17$  mm) și II B ( $12,16 \pm 0,16$  mm), rămânând constant în lotul III D ( $11,92 \pm 0,24$  mm) la 36 luni de tratament ( $p > 0,05$ ). Nu s-a notat prevalența a unui tip de tratament față de altul, astfel loturile fiind omogene și comparabile după efectul obținut, DSAR însă manifestând o potență superioară față de loturile de tratament medicamentos (Fig. 2).

Odată cu regresia grosimii SIV și a PPVS a fost înregistrată și reducerea IMMVS și GRPPVS.

Tendința în micșorarea IMMVS apare începând cu 3 luni de monitorizare și devine statistic autentică la 6 luni:  $-11,94 \pm 1,63$  g/m<sup>2</sup> (de la  $170,96 \pm 8,18$  g/m<sup>2</sup> la etapa de înrolare în studiu la  $159,02 \pm 7,23$  g/m<sup>2</sup>) în lotul I M versus  $-6,0 \pm 1,71$  g/m<sup>2</sup> (de la  $156,50 \pm 7,76$  g/m<sup>2</sup> la  $150,50 \pm 7,36$  g/m<sup>2</sup>) în lotul II B și  $-13,32 \pm 11,30$  g/m<sup>2</sup> (de la  $164,94 \pm 9,61$  g/m<sup>2</sup> la  $151,62 \pm 8,93$  g/m<sup>2</sup>) în lotul III D de observație, loturile fiind comparabile atât după valori absolute, cât și după dinamica modificărilor înregistrate ( $p > 0,05$ ). Începând cu 12 luni de evaluare lotul pacienților supuși DSAR manifestă o superioritate absolută în reducerea IMMVS compara-

### Evoluția grosimii PPVS

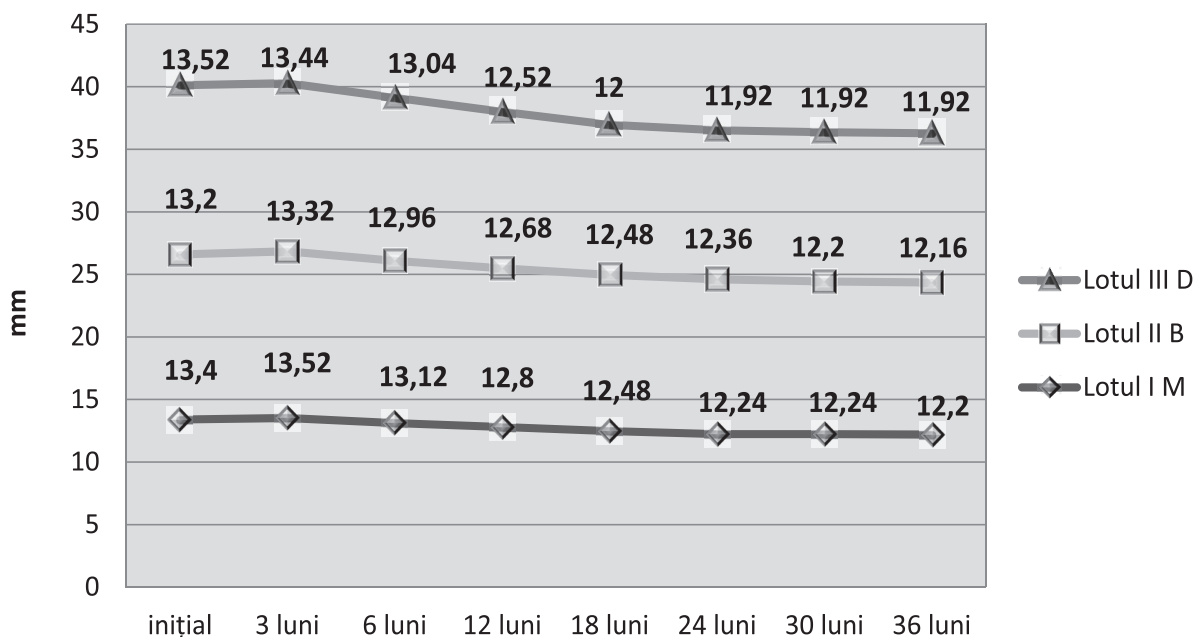


Figura 2. Evoluția grosimii peretelui posterior al VS în funcție de medicație la supraveghere de durată

tiv cu loturile de tratament cu blocantele SNS Moxonidină și Bisoprolol, aceasta fiind menținută până la finele perioadei de supraveghere. Reducerea progresivă a IMMVS continuă până la 36 luni, când acesta atinge valoarea de  $128,57 \pm 4,91 \text{ g/m}^2$  ( $- 42,39 \pm 4,44 \text{ g/m}^2$  de la inițial) în lotul I M,  $126,0 \pm 5,34 \text{ g/m}^2$  ( $- 30,50 \pm 3,66 \text{ g/m}^2$  de la valoarea inițială) în lotul II B și  $94,44 \pm 3,90 \text{ g/m}^2$  ( $- 70,50 \pm 11,33 \text{ g/m}^2$  de la valoarea inițială),  $p < 0,001$  (Tab. 2).

Astfel, toate trei scheme de tratament au redus statistic semnificativ IMMVS de la 6 luni de monitoriza-

re, analiza comparativă a dinamicilor demonstrând o inferioritate a Bisoprololului față de Moxonidină, iar DSAR – o superioritate certă în ameliorarea acestui parametru comparativ cu tratamentul farmacologic.

GRPPVS are o dinamică de descreștere mai lentă, dar devine statistic semnificativă comparabilă la 6 luni în loturile II B ( $- 0,01 \pm 0,003 \text{ mm}$ ) și III D ( $- 0,02 \pm 0,01 \text{ mm}$ ). Către a 12-a lună de monitorizare în lotul de tratament cu Moxonidină dinamica reducerii GRPPVS devine statistic autentică și comparabilă cu lotul de tratament cu Bisoprolol, lotul de

Tabelul 2.

#### Evoluția indicelui masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS) în funcție de medicație, $M \pm m$ (mm)

	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	F	P
Inițial	170,96±8,18	156,50±7,76	164,94±9,61	0,87	>0,05
3 luni	170,60±7,88	157,67±7,98	149,15±9,31	1,47	>0,05
6 luni	159,02±7,23	150,50±7,36	151,62±8,93	0,40	>0,05
12 luni	151,54±6,12	141,52±6,82	100,78±4,54	12,42	<0,001
18 luni	140,60±5,09	132,41±6,44	101,24±3,34	9,42	<0,001
24 luni	134,59±4,75	131,34±5,86	100,75±4,63	8,42	<0,001
30 luni	132,11±4,64	127,44±5,68	93,96±4,0	11,31	<0,001
36 luni	128,57±4,91	126,0±5,34	94,44±3,90	9,63	<0,001
Dinamica 3 luni	-0,36±1,33	1,17±1,63	-15,79±11,17	3,78	<0,05
Dinamica 6 luni	-11,94±1,63***	-6,0±1,71**	-13,32±11,30**	0,85	>0,05
Dinamica 12 luni	-19,42±2,81***	-14,98±2,16***	-64,15±10,71***	27,30	<0,001
Dinamica 18 luni	-30,36±4,30***	-24,09±2,55***	-63,70±8,98***	15,34	<0,001
Dinamica 24 luni	-36,38±4,62***	-25,16±2,78***	-64,19±11,71***	10,13	<0,001
Dinamica 30 luni	-38,85±4,74***	-29,06±3,58***	-70,98±11,04***	11,40	<0,001
Dinamica 36 luni	-42,39±4,44***	-30,50±3,66***	-70,50±11,33***	10,32	<0,001

Notă: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$

Tabelul 3.

## Evoluția GRPPVS în funcție de medicație, M±m (mm)

	Lotul I M	Lotul II B	Lotul III D	F	P
Inițial	0,51±0,01	0,52±0,01	0,51±0,01	0,24	>0,05
3 luni	0,51±0,01	0,52±0,01	0,51±0,01	1,10	>0,05
6 luni	0,50±0,01	0,50±0,01	0,49±0,01	0,03	>0,05
12 luni	0,49±0,01	0,50±0,01	0,47±0,01	21,4	<0,001
18 luni	0,49±0,01	0,50±0,01	0,46±0,01	6,72	<0,01
24 luni	0,48±0,01	0,49±0,01	0,46±0,01	7,29	<0,01
30 luni	0,49±0,01	0,49±0,01	0,46±0,01	9,93	<0,001
36 luni	0,49±0,01	0,49±0,01	0,46±0,01	9,74	<0,001
Dinamica 3 luni	0,01±0,003	0,004±0,004	0,01±0,02	1,08	>0,05
Dinamica 6 luni	-0,003±0,004	-0,01±0,003*	-0,02±0,01**	0,38	>0,05
Dinamica 12 luni	-0,02±0,01**	-0,02±0,01**	-0,04±0,01***	22,46	<0,001
Dinamica 18 luni	-0,02±0,01**	-0,01±0,01*	-0,05±0,01***	5,16	<0,01
Dinamica 24 luni	-0,03±0,01***	-0,02±0,01**	-0,05±0,01***	3,41	<0,05
Dinamica 30 luni	-0,02±0,01*	-0,02±0,01**	-0,05±0,01***	7,91	<0,01
Dinamica 36 luni	-0,02±0,01	-0,03±0,01***	-0,05±0,01***	7,44	<0,01

Notă: \* - p < 0,05; \*\* - p < 0,01; \*\*\* - p < 0,001

Tabelul 4.

## Repartiția pacienților după tipul de remodelare a miocardului VS (N, %)

Etapa	Tipul remodelării	Lotul I M		Lotul II B		Lotul III D		X <sup>2</sup>	P
		N	%	N	%	N	%		
Inițial	Remodelare concentrică	10	20,0	10	20,0	4	16,0	1,23	>0,05
	Hipertrofie concentrică	26	52,0	30	60,0	14	56,0		
	Hipertrofie excentrică	14	28,0	10	20,0	7	28,0		
	VS aspect normal	-	-	-	-	-	-		
3 luni	Remodelare concentrică	8	16,0	14	28,0	5	20,0	3,46	>0,05
	Hipertrofie concentrică	28	56,0	28	56,0	15	60,0		
	Hipertrofie excentrică	14	28,0	8	16,0	5	20,0		
	VS aspect normal	-	-	-	-	-	-		
6 luni	Remodelare concentrică	6	12,0	14	28,0	4	16,0	7,96	>0,05
	Hipertrofie concentrică	26	52,0	26	52,0	14	56,0		
	Hipertrofie excentrică	16	32,0	10	20,0	7	28,0		
	VS aspect normal	2	4,0	-	-	-	-		
12 luni	Remodelare concentrică	8	16,0	20	40,0	17	68,0	28,63	<0,001
	Hipertrofie concentrică	26	52,0	20	40,0	8	32,0		
	Hipertrofie excentrică	12	24,0	10	20,0	-	-		
	VS aspect normal	4	8,0	-	-	-	-		

Tabelul 4 (continuare).

## Repartiția pacienților după tipul de remodelare a miocardului VS (N, %)

Etapa	Profil diurn	Lotul I M		Lotul II B		Lotul III D		X <sup>2</sup>	P
		N	%	N	%	N	%		
18 luni	Remodelare concentrică	17	34,0	20	40,0	13	52,0	17,96	<0,01
	Hipertrofie concentrică	18	36,0	24	48,0	10	40,0		
	Hipertrofie excentrică	11	22,0	6	12,0	-	-		
	VS aspect normal	4	8,0	-	-	2	8,0		
24 luni	Remodelare concentrică	17	34,0	20	40,0	14	56,0	17,57	<0,01
	Hipertrofie concentrică	21	42,0	22	44,0	7	28,0		
	Hipertrofie excentrică	8	16,0	8	16,0	-	-		
	VS aspect normal	4	8,0	-	-	4	16,0		
30 luni	Remodelare concentrică	18	36,0	20	40,0	17	68,0	21,17	<0,01
	Hipertrofie concentrică	21	42,0	24	48,0	1	4,0		
	Hipertrofie excentrică	7	14,0	6	12,0	-	-		
	VS aspect normal	4	8,0	-	-	7	28,0		
36 luni	Remodelare concentrică	16	32,0	20	40,0	17	68,0	20,76	<0,01
	Hipertrofie concentrică	23	46,0	24	48,0	1	4,0		
	Hipertrofie excentrică	6	12,0	6	12,0	-	-		
	VS aspect normal	5	10,0	-	-	7	28,0		

pacienți supuși DSAR înregistrând la această etapă o dinamică mai progresivă, cea ce determină apariția diferenței statistice atât între valorile absolute, cât și în dinamicile loturilor, tendința fiind menținută până la finele studiului. În acest mod, la 12 luni de evaluare au fost înregistrate următoarele valori ale GRPPVS:  $0,49 \pm 0,01$  mm versus  $0,50 \pm 0,01$  mm și  $0,47 \pm 0,01$  mm în loturile I M, II B și III D, respectiv,  $p < 0,001$ . După 12 luni GRPPVS scade lent și rămâne în platou până la 36 luni. Spre finele studiului reducerea totală a GRPPVS a constituit  $- 0,02 \pm 0,01$  mm (de la  $0,51 \pm 0,01$  mm la etapa inițială la  $0,49 \pm 0,01$  mm) în lotul I M versus  $- 0,03 \pm 0,01$  mm (de la  $0,52 \pm 0,01$  mm la etapa inițială la  $0,49 \pm 0,01$  mm) în lotul II B și  $- 0,05 \pm 0,01$  mm (de la  $0,51 \pm 0,01$  mm la etapa inițială la  $0,46 \pm 0,01$  mm) în lotul III D,  $p < 0,01$  (Tab. 3).

Administrarea tratamentului de durată cu Amlodipină, Indapamidă, Losartan, completat cu Moxoni-

dină în lotul I M, Bisoprol în lotul II B și DSAR în lotul III D de observație, odată cu regresia hipertrofiei miocardului VS a dus și la îmbunătățirea geometriei acestuia. Conform GRPPVS și IMMVS repartiția pacienților după geometria 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: 26 pacienți (52%) în lotul I M, 30 (60%) în lotul II B și 14 (56%) în lotul III D,  $p > 0,05$ . Mal-adaptarea miocardului VS la suprasolicitarea cu presiune a determinat dezvoltarea remodelării concentrice la a câte 10 (20%) pacienți în lotul I M și II B și la 4 (16%) pacienți în lotul III D. Paternul de remodelare tip hipertrofie excentrică a fost notat la 14 (28%) pacienți în lotul I M, 10 (20%) pacienți în lotul II B și 7 (28%) în lotul III D. Pe parcursul

tratamentului, numărul de pacienți care exprimau pattern patologic de remodelare progresiv s-a redus, dar cu obținerea unei consemnări statistice autentice către luna a 12-a de evaluare. Către această perioadă, ponderea pacienților care manifestau cea mai nefavorabilă geometrie de remodelare - HVS concentrică, a constituit 25 (52%) pacienți în lotul I M, 20 (40%) pacienți în lotul II B și 8 (32%) pacienți în lotul III D, determinându-se o reducere semnificativă ( $p < 0,001$ ) a numărului de pacienți în lotul de tratament cu Bisoprolol și DSAR (Tab. 4).

De menționat, că către această perioadă în lotul supus DSAR a crescut semnificativ numărul de pacienți care exprimau remodelare concentrică: 17 (68%) pacienți versus 8 (16%) pacienți în lotul I M și 20 (40%) în lotul II B. Concomitent, nu a fost notat nici un pacient cu patternul de remodelare tip HVS excentrică în lotul III D. Acest fenomen poate fi explicat prin „migrarea” unor pacienți dintr-o categorie „mai patologică” în una „mai fiziologică”.

La 18 luni de monitorizare s-a constatat reducerea numărului de pacienți cu remodelare concentrică în cele 3 loturi de pacienți, dar și creșterea numărului de pacienți care au manifestat pattern geometric normal al VS, constituind 8 % din lotul I M și III D, ( $p < 0,01$ ). Către finele perioadei de evaluare, tratamentul cu Moxonidină și DSAR au favorizat revers-remodelarea la 5 (10%) pacienți din lotul I M și la 7 (28%) pacienți din lotul III D, cu notarea unui pattern geometric fiziologic al VS,  $p < 0,01$  (Tab. 4).

### Concluzii:

1. Hipertrofia ventriculară stângă la pacienți cu HTA rezistentă regresează lent sub influența ambelor scheme de tratament cu reducerea progresivă a SIV, PPVS, IMMVS și GRPPVS și o dinamică statistic semnificativă începând cu 6 luni, neatingând însă valorile normale de referință.

2. Utilizarea tratamentului combinat cu blocanțele SNS, cât și cu DSAR au influențat pozitiv inducerea revers-remodelării miocardului VS indiferent de pattern-ul geometric ventricular inițial, însă, administrarea  $\beta$ -adrenoblocantului Bisoprolol a demonstrat o eficiență inferioară față de agonistul selectiv al receptorilor imidazolinici II Moxonidină

3. Tratamentul minim invaziv prin DSAR – a indus o superioritate absolută în revers-remodelarea miocardului VS față de schemele farmacoterapeutice în regresia HVS, eveniment notabil spre finele perioadei de cercetare.

4. Evaluarea remodelării cardiace și a hipertrofiei ventriculare stângi concentrice reprezintă un fac-

tor determinant în predicția riscului cardiovascular și poate ajuta în stratificarea riscului cardiovascular global și în stabilirea terapiei ulterioare.

### Bibliografie:

1. Cohn J.N, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. În: J Am Coll Cardiol., 2000, vol 3, p. 569-582.
2. Paula S. Azevedo et al. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. În: Arg. Bras. Cardiol, 2016, vol. 106, nr.1, p. 62-69.
3. Galli A. and Lombardi F. Post-infarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure În: Cardiology Research and Practice, 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2579832> (vizitat 19.08.16).
4. Marvin A.Konstam, et al. Left Ventricular Remodeling in Heart Failure. Current Concepts in Clinical Significance and Assessment. În: JACC Journals, January, 2011, vol .4, nr.1, p. 98-108
5. Douglas L.Man et al. Myocardial Recovery and the Failing Heart. Myth, Magic, or Molecular Target? În: Am J Cardiol, 2012, vol, 60, nr. 24, p. 2465-2472.
6. Gaash W.H, Michael R.Zile. Left Ventricular Structural Remodeling in Health and Disease. În: IACC, 2011 October, vol.58, nr.17, p. 1733-1740.
7. Koitabashi N, Kass D. Reverse remodeling in heart failure—mechanisms and therapeutic opportunities. În: Nature Reviews Cardiology, 2012 March, vol. 9, p. 147-157.
8. Hellawell G.L., Margulies K.B. Myocardial Reverse Remodeling. În: Cardiovascular Therapeutics, 2012, vol. 30, p.172-182.
9. Hoshikawa E et al. Effect of left ventricular reverse remodeling on long-term prognosis after therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers and betablockers in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. În: Am J Cardiol, 2011, vol.107, nr.7, p. 1065–1070.
10. Kramer D.G et al. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a Meta-Analytic approach. În: J Am Coll Cardiol, 2010, vol.56, nr. 5, p. 392–406. 25
11. Lang R.M 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. În: European Heart Journal – Cardiovascular Imaging, 2015, vol. 16, p. 233–271.
12. Minicucci M.F. et al. Echocardiographic predic-



tors of ventricular remodeling after acute myocardial infarction in rats. În: *Arq. Bras. Cardiol.*, 2011, vol. 97, nr.6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000117>. (vizitat 12.10.1015).

13. McMurray J.J . et al. ESC Guidelines for the diag-

nosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. În: *European Heart Journal*, 2012, vol. 33, p. 1787-1847.

14. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016, March. În: *European Heart Journal*, 2016, vol. 18, nr.8, p.891–975.