

## Ghid

pentru managementul hipertensiunii arteriale

Publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr. 608bis din 03/09/2009. Actul a intrat în vigoare la data de 03 septembrie 2009

RESPONSABIL: Prof. Dr. Dragoș Vinereanu Președinte Comisia de Cardiologie a Ministerului Sănătății

Grupul de lucru pentru managementul hipertensiunii arteriale al Societății Europene de Hipertensiune (ESH) și al Societății Europene de Cardiologie (ESC)

Autori: Giuseppe Mancina (Italia), Guy De Backer (Belgia), Anna Dominiczak (Marea Britanie), Renata Cifkova (Cehia), Robert Fagard (Belgia), Giuseppe Germano (Italia), Guido Grassi (Italia), Anthony M. Heagerty (Marea Britanie), Sverre E. Kjeldsen (Norvegia), Stephane Laurent (Franța), Krzysztof Narkiewicz (Polonia), Luis Ruilope (Spania), Andrzej Rynkiewicz (Polonia), Roland E. Schmieder (Germania), Harry A.J. Struijker Boudier (Olanda), Alberto Zanchetti (Italia)

Comitetul pentru ghiduri al Societății Europene de Cardiologie: Alec Vahanian (Franța), John Camm (Marea Britanie), Raffaele De Caterina (Italia), Veronica Dean (Franța), Kenneth Dickstein (Norvegia), Gerasimos Filippatos (Grecia), Christian Funck-Brentano (Franța), Irene Hellemans (Olanda), Steen Dalby Kristensen (Danemarca), Keith McGregor (Franța), Udo Sechtem (Germania), Sigmund Silber (Germania), Michal Tendera (Polonia), Petr Widimsky (Cehia), Jose Luis Zamorano (Spania)

Consiliul Științific al Societății Europene de Hipertensiune: Sverre E. Kjeldsen, Președinte (Norvegia), Serap Erdine, Vice-Președinte (Turcia), Krzysztof Narkiewicz, Secretar (Polonia), Wolfgang Kiowski, Trezorer (Elveția), Enrico Agabiti-Rosei (Italia), Ettore Ambrosioni (Italia), Renata Cifkova (Cehia), Anna Dominiczak (Marea Britanie), Robert Fagard (Belgia), Anthony M. Heagerty (Marea Britanie), Stephane Laurent (Franța), Lars H. Lindholm (Suedia), Giuseppe Mancina (Italia), Athanasios Manolis (Grecia), Peter M. Nilsson (Suedia), Josep Redon (Spania), Roland E. Schmieder (Germania), Harry A.J. Struijker Boudier (Olanda), Margus Viigimaa (Estonia)

Supervizorii documentului: Gerasimos Filippatos (Grecia), Stamatis Adamopoulos (Grecia), Enrico Agabiti-Rosei (Italia), Ettore Ambrosioni (Italia), Vicente Bertomeu (Spania), Denis Clement (Belgia), Serap Erdine (Turcia), Csaba Farsang (Ungaria), Dan Gaita (România), Wolfgang Kiowski (Elveția), Gregory Lip (Marea Britanie), Jean-Michel Mallion (Franța), Athanasios Manolis (Grecia), Peter M. Nilsson (Suedia), Eoin O'Brien (Irlanda), Piotr Ponikowski (Polonia), Josep Redon (Spania), Frank Ruschitzka (Elveția), Juan Tamargo (Spania), Pieter van Zwieten (Olanda), Margus Viigimaa (Estonia), Bernard Waeber (Elveția), Bryan Williams (Marea Britanie), Jose Luis Zamorano (Spania).

Traducerea: Alina Pascale, Ileana Crăciunescu, Corina Mirea, Răzvan Ticulescu, Sorin Giușcă, Victor Iorga, Mihaela Sălăgean, sub coordonarea Grupului de Lucru de Hipertensiune Arterială -  
Președinte: Eduard Apetrei, secretar: Roxana Darabont

### 1. INTRODUCERE ȘI OBIECTIVE

Timp de câțiva ani, Societatea Europeană de Hipertensiune (ESH) și Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) au decis să nu elaboreze propriile lor ghiduri privind diagnosticul și tratamentul hipertensiunii arteriale, ci să susțină ghidurile Organizației Mondiale a Sănătății (WHO) și ale Societății Internaționale de Hipertensiune (ISH)<sup>1,2</sup>, adaptându-le pentru a reflecta situația din Europa. Cu toate acestea, în 2003 s-a luat decizia de a publica ghiduri specifice ESH/ESC<sup>3</sup>, bazându-se pe faptul că, deoarece ghidurile WHO/ISH se adresează unor țări care diferă considerabil ca dezvoltare a sistemelor sanitare și disponibilitate a resurselor economice, aceste ghiduri conțin recomandări diagnostice și terapeutice care nu sunt complet adecvate țărilor europene. În Europa, resursele sanitare permit adesea o evaluare diagnostică mai aprofundată a riscului cardiovascular și a leziunilor organice ale pacienților hipertensivi, precum și o paletă mai vastă a tratamentului antihipertensiv.

Ghidurile ESH/ESC elaborate în 2003<sup>3</sup> au fost bine primite de lumea medicală și au fost cele mai citate în literatura medicală în ultimii 2 ani<sup>4</sup>. Totuși, din 2003 s-au acumulat numeroase informații suplimentare referitoare la atitudinea diagnostică și terapeutică în hipertensiunea arterială, ceea ce a făcut necesară revizuirea ghidurilor precedente.

În elaborarea noilor ghiduri, Comitetul desemnat de ESH și ESC a stabilit să adopte principiile care au stat la baza ghidurilor din 2003, și anume: 1) să încerce să ofere recomandarea cea mai bună existentă și cea mai echilibrată tuturor furnizorilor de îngrijiri medicale implicați în managementul hipertensiunii; 2) să realizeze acest obiectiv printr-o trecere în revistă pe larg a informațiilor, acompaniată de o serie de cazete în care sunt date recomandări specifice, ca și de un set de recomandări practice pe scurt, care urmează să fie publicat în curând, așa cum s-a realizat și în 2003<sup>5</sup>; 3) să ia în considerare în primul rând datele din trialuri randomizate mari, dar să utilizeze, acolo unde este necesar, și studiile observaționale și alte surse de informații, cu condiția ca acestea să fie obținute în studii cu un înalt standard științific; 4) să accentueze faptul că ghidurile se referă la situații generale și, ca urmare, rolul lor trebuie să fie educațional, nu prescriptiv sau coercitiv în ceea ce privește managementul pacienților individuali, care pot fi foarte diferiți din punct de vedere personal, medical și cultural, necesitând de aceea atitudini diferite de cele recomandate de ghiduri; 5) să evite o clasificare rigidă a recomandărilor în funcție de valoarea datelor disponibile<sup>6</sup>. Comitetul a sesizat că acest lucru este adesea greu de realizat, că el se poate aplica numai aspectelor terapeutice și că puterea unei recomandări poate fi judecată în funcție de modul în care este formulată și de referințele la studii relevante. Totuși, contribuția trialurilor randomizate, a studiilor observaționale, a meta-analizelor și analizelor critice sau opiniile experților au fost identificate în text și în lista bibliografică.

Membrii Comitetului stabilit de ESH și ESC au participat independent la elaborarea acestui document, utilizându-și experiența clinică și academică și examinând obiectiv și critic întreaga literatură disponibilă. Majoritatea au fost și sunt implicați în proiecte în colaborare cu industria și cu furnizorii de servicii medicale guvernamentale sau privați (studii de cercetare, conferințe educaționale, consultații), dar toți cred că aceste activități nu le-au influențat discernământul. Cea mai bună garanție a independenței lor constă în calitatea muncii lor științifice trecute și prezente. Cu toate acestea, pentru a asigura transparența, legăturile lor cu industria, cu furnizorii de servicii medicale guvernamentale și privați sunt afișate pe website-urile ESH și ESC ([www.eshonline.org](http://www.eshonline.org) și [www.escardio.org](http://www.escardio.org)). Cheltuielile pentru Comitetul de elaborare și pentru pregătirea acestor ghiduri au fost suportate integral de ESH și ESC.

## 2. DEFINIȚIA ȘI CLASIFICAREA HIPERTENSIUNII ARTERIALE

De-a lungul timpului, s-a pus mai mult accentul pe tensiunea arterială diastolică comparativ cu tensiunea arterială sistolică, ca factor predictiv al morbidității cardiovasculare și evenimentelor fatale<sup>7</sup>. Acest fapt s-a reflectat în ghidurile inițiale ale Joint National Committee, care nu luau în considerare tensiunea sistolică și hipertensiunea sistolică izolată în clasificarea hipertensiunii<sup>8,9</sup>. De asemenea, s-a reflectat mai târziu în design-ul primelor trialuri clinice randomizate, ale căror criterii de recrutare a pacienților se bazau numai pe valorile tensiunii diastolice<sup>10</sup>. Cu toate acestea, un mare număr de studii observaționale a demonstrat că morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară se află într-o relație continuă atât cu tensiunea diastolică, cât și cu cea sistolică<sup>7,11</sup>. S-a raportat că această relație este mai puternică pentru accidentul vascular cerebral (AVC) decât pentru evenimentele coronariene, AVC fiind astfel considerat cea mai importantă complicație "legată de hipertensiune"<sup>7</sup>. Totuși, în anumite zone ale Europei, deși nu în toate, riscul atribuit, adică numărul de decese atribuite tensiunii arteriale crescute, este mai mare pentru evenimentele coronariene decât pentru AVC, deoarece boala cardiacă rămâne cea mai frecventă afecțiune cardiovasculară în aceste zone<sup>12</sup>. Mai mult decât atât, atât tensiunea sistolică, cât și cea diastolică prezintă o relație independentă cu insuficiența cardiacă, boala periferică arterială și boala renală terminală<sup>13,16</sup>. Ca urmare, hipertensiunea trebuie considerată un factor de risc major pentru o gamă largă de boli cardiovasculare și afecțiuni asociate, ca și pentru acele afecțiuni care determină creșterea marcată a riscului cardiovascular. Aceasta, ca și prevalența crescută a hipertensiunii în populația generală<sup>17,19</sup>, explică de ce hipertensiunea a fost clasată ca prima cauză de mortalitate la nivel mondial, în raportul WHO20.

### 2.1. Tensiunea sistolică versus tensiunea diastolică și presiunea pulsului

În ultimii ani, relația directă aparent simplă dintre riscul cardiovascular și tensiunea sistolică și diastolică s-a complicat prin rezultatele studiilor observaționale care arată că la pacienții vârstnici riscul este direct proporțional cu tensiunea sistolică și, pentru orice nivel dat al tensiunii sistolice, prognosticul este invers proporțional cu tensiunea diastolică<sup>21,23</sup>, cu o valoare predictivă puternică a presiunii pulsului (sistolică minus diastolică)<sup>24,27</sup>. Valoarea predictivă a presiunii pulsului poate varia în funcție de caracteristicile clinice ale subiecților. În cea mai mare meta-analiză a studiilor observaționale disponibilă la ora actuală (61 studii pe aproape 1 milion de subiecți fără boală cardiovasculară francă, dintre care 70% sunt din Europa)<sup>11</sup>, atât tensiunea sistolică, cât și cea diastolică au avut valoare predictivă similară și independentă pentru mortalitatea prin AVC sau boală coronariană, în timp ce contribuția presiunii pulsului a fost mică, mai ales la pacienții cu vârstă sub 55 ani. Dimpotrivă, la pacienții hipertensivi de vârstă mijlocie<sup>24,25</sup> și la cei în vârstă<sup>26,27</sup> cu factori de risc cardiovasculari sau condiții clinice asociate, presiunea pulsului a demonstrat o puternică valoare predictivă pentru evenimente cardiovasculare<sup>24,27</sup>.

Trebuie recunoscut faptul că presiunea pulsului reprezintă o metodă de evaluare derivată, care combină imperfecțiunile celor originare. Mai mult decât atât, nu au fost stabilite valori cut-off pentru a separa presiunea pulsului normală de cea patologică, pentru diferite vârste, deși valori de 50 sau 55 mmHg au fost sugerate<sup>28</sup>. Așa cum se va discuta în capitolul 3.1.7, presiunea pulsului centrală, care ia în calcul "fenomenul de amplificare" dintre arterele periferice și aortă, este o metodă mai precisă de evaluare și ar putea îmbunătăți aceste neajunsuri.

În practică, clasificarea hipertensiunii și evaluarea gradului de risc (vezi capitolul 2.2 și 2.3) ar trebui să se bazeze în continuare pe tensiunea sistolică și diastolică. Astfel, ar trebui să se procedeze pentru deciziile privind valoarea prag a TA de la care se inițiază tratamentul, deoarece acestea au fost criteriile utilizate în trialurile controlate randomizate privind hipertensiunea sistolică izolată și hipertensiunea sistolo-diastolică. Totuși, presiunea pulsului poate fi utilizată pentru identificarea pacienților vârstnici cu hipertensiune sistolică, care prezintă un grad de risc foarte înalt. La acești pacienți, presiunea pulsului crescută reprezintă un marker al creșterii accentuate a rigidității arterelor mari și ca urmare al leziunilor organice avansate<sup>28</sup> (vezi capitolul 3.6).

### 2.2. Clasificarea hipertensiunii

Tensiunea arterială are o distribuție unimodală în populată<sup>29</sup> și o relație continuă cu riscul cardiovascular, până la valori ale tensiunii sistolice și diastolice de 115-110 mmHg și, respectiv, 75-70 mmHg<sup>7,11</sup>. Acest fapt face ca termenul de hipertensiune să fie discutabil din punct de vedere științific, iar clasificarea sa, bazată pe valori cutoff, arbitrară. Totuși, modificarea unei terminologii bine cunoscute și acceptate ar putea genera confuzie, iar pe de altă parte, utilizarea valorilor cut-off simplifică diagnosticul și abordarea terapeutică în practica zilnică. Ca urmare, clasificarea hipertensiunii utilizată în Ghidul ESH/ESC 2003 a fost menținută (Tabelul 1), cu următoarele precizări:

- când tensiunea sistolică și diastolică a unui pacient se încadrează în categorii diferite, categoria mai înaltă se va aplica pentru cuantificarea riscului cardiovascular total, decizia de tratament și estimarea eficienței tratamentului;

Tabelul 1. Definiția și clasificarea nivelurilor tensiunii arteriale (mmHg)

Categoria	Sistolică		Diastolică
Optimă	< 120	și	< 80
Normală	120-129	și/sau	80-84
Normal înaltă	130-139	și/sau	85-89
Hipertensiune grad 1	140-159	și/sau	90-99
Hipertensiune grad 2	160-179	și/sau	100-109
Hipertensiune grad 3	> 180	și/sau	> 110
Hipertensiune sistolică izolată	> 140	și	< 90

- hipertensiunea sistolică izolată va fi clasificată (grad 1, 2 și 3), corespunzător cu aceleași valori ale tensiunii sistolice indicate pentru hipertensiunea sistolodiastolică. Totuși, așa cum s-a menționat anterior, asocierea cu o tensiune diastolică scăzută (de exemplu 60-70 mmHg) trebuie considerat un factor de risc adițional;

- valoarea prag pentru hipertensiune (și necesitatea terapiei medicamentoase) trebuie considerată flexibilă, în funcție de gradul și profilul riscului cardiovascular total. De exemplu, o anumită valoare a tensiunii arteriale poate fi considerată ca înaltă și necesitând tratament la pacienții cu grad de risc înalt, în timp ce la pacienții cu risc scăzut aceeași valoare poate fi acceptabilă. Dovezi care să sprijine această afirmație vor fi prezentate în capitolul rezervat abordării terapeutice (capitolul 5).

Hipertensiunea sistolică izolată trebuie gradată (1, 2, 3) în concordanță cu valorile tensiunii sistolice în limitele indicate, cu condiția ca tensiunea diastolică să fie < 90 mmHg. Gradele 1, 2 și 3 corespund cu clasificarea în hipertensiune ușoară, moderată și respectiv severă. Acești termeni nu au fost folosiți aici pentru a evita confuzia cu cuantificarea riscului cardiovascular total.

Ghidurile de hipertensiune ale USA Joint National Committee (JNC 7) publicate în 2003<sup>30</sup> au reunit categoria tensiunii arteriale normale cu cea a tensiunii normal înalte într-o singură entitate intitulată "prehipertensiune". Aceasta s-a bazat pe dovezi obținute din studiul Framingham<sup>31, 32</sup>, conform cărora la acești indivizi posibilitatea de a dezvolta hipertensiune este mai mare comparativ cu cei care au TA < 120/80 mmHg (intitulată tensiune arterială "normală") pentru toate vârstele. Comitetul ESH/ESC a decis să nu utilizeze această terminologie din următoarele motive: 1) chiar și în studiul Framingham riscul de a dezvolta hipertensiune a fost net mai mare la subiecții cu TA normal înaltă (130-139/85-89 mmHg) comparativ cu cei cu TA normală (120-129/80-84 mmHg)<sup>32, 33</sup> și ca urmare nu există suficiente motive pentru a reuni cele două grupe; 2) dată fiind semnificația amenințătoare a cuvântului hipertensiune pentru profani, termenul "prehipertensiune" ar putea crea anxietate și o cerere crescută pentru consultații inutile în cazul multor subiecți; 3) cel mai important, deși modificarea stilului de viață recomandată de Ghidurile JNC 7 din 2003 pentru toți subiecții prehipertensivi ar putea fi o strategie populațională valoroasă<sup>30</sup>, în practică această categorie este una înalt diferențiată, ale cărei extreme sunt reprezentate pe de o parte de subiecți la care nu este necesară nici o intervenție (de exemplu, persoanele vârstnice cu TA de 120/80 mmHg), iar pe de altă parte de cei care prezintă un profil de risc foarte înalt sau înalt (de exemplu, cei post AVC sau cu diabet), la care este necesar tratamentul medicamentos.

În concluzie, ar putea fi adecvată utilizarea clasificării tensiunii arteriale fără termenul "hipertensiune". Totuși, acest termen a fost menținut în Tabelul 1 din motive practice, cu rezerva că valoarea prag pentru hipertensiune trebuie considerată flexibilă, fiind mai înaltă sau mai scăzută, în funcție de riscul cardiovascular total al fiecărui individ. Aceasta este ilustrată mai departe în capitolul 2.3 și în Figura 1.

### 2.3. Riscul cardiovascular total (Caseta 1)

#### 2.3.1. Concept

Pentru o lungă perioadă de timp, ghidurile de hipertensiune au considerat valorile TA ca singurele sau principalele variabile determinante pentru necesitatea și tipul tratamentului. Deși această abordare s-a menținut în Ghidurile JNC 7 din 2003, Ghidurile ESH-ESC din 2003 au subliniat faptul că diagnosticul și managementul hipertensiunii ar trebui legat de cuantificarea riscului cardiovascular total (sau global). Acest concept se bazează pe faptul că doar o mică parte a populației hipertensive prezintă HTA izolată, marea majoritate prezentând factori de risc cardiovascular adiționali, existând o relație între severitatea HTA și cea a alterărilor metabolismului glucidic și lipidic. Mai mult decât atât, atunci când sunt prezenți concomitent, HTA și factorii de risc metabolici se potențează reciproc, determinând un risc cardiovascular total mai mare decât suma componentelor sale individuale. În sfârșit, sunt disponibile dovezi conform cărora, la pacienții cu risc înalt, valorile prag și obiectivele tratamentului antihipertensiv, ca și alte strategii terapeutice, ar trebui să fie diferite de cele utilizate pentru pacienții cu risc mai scăzut. În scopul de a maximiza raportul cost-eficiență al managementului hipertensiunii, intensitatea abordării terapeutice ar trebui gradată în funcție de riscul cardiovascular total.

Tensiunea arterială (mmHg)					
Alți factori de risc, leziuni organice subclinice sau afecțiuni	TA normală TAs 120-129 sau TAd 80-84	TA normal înaltă TAs 130-139 sau TAd 85-89	HTA grad 1 TAs 140-159 sau TAd 90-99	HTA grad 2 TAs 160-179 sau TAd 100-109	HTA grad 3 TAs ≥180 sau TAd ≥110
Nici un alt factor de risc	Risc mediu	Risc mediu	Risc adițional scăzut	Risc adițional moderat	Risc adițional înalt
1-2 factori de risc	Risc adițional scăzut	Risc adițional scăzut	Risc adițional moderat	Risc adițional moderat	Risc adițional foarte înalt
3 sau mai mulți factori de risc, sindrom metabolic, leziuni organice subclinice sau diabet	Risc adițional moderat	Risc adițional înalt	Risc adițional înalt	Risc adițional înalt	Risc adițional foarte înalt
Boală cardiovasculară sau renală constituită	Risc adițional foarte înalt	Risc adițional foarte înalt	Risc adițional foarte înalt	Risc adițional foarte înalt	Risc adițional foarte înalt

Figura 1. Stratificarea riscului cardiovascular în patru categorii. Riscul scăzut, moderat, înalt și foarte înalt se referă la riscul de evenimente cardiovasculare fatale și non-fatale la 10 ani. Termenul "adițional" indică faptul că pentru toate categoriile riscul este mai mare decât media. Linia punctată indică faptul că definirea hipertensiunii poate fi variabilă, în funcție de nivelul riscului cardiovascular total.

### 2.3.2. Evaluare

Estimarea riscului cardiovascular total este simplă în cazul unor subgrupuri particulare de pacienți, cum ar fi cei cu 1) diagnostic anterior de boală cardiovasculară, 2) diabet zaharat tip 2, 3) diabet zaharat tip 1, 4) un singur factor de risc sever crescut. În toate aceste situații riscul cardiovascular total este înalt, necesitând măsuri intensive de reducere a riscului cardiovascular, care vor fi sublimite în capitolele următoare. Totuși, un mare număr de pacienți hipertensivi nu aparține nici uneia dintre categoriile de mai sus, iar identificarea celor cu risc înalt necesită utilizarea modelelor de estimare a riscului cardiovascular total, astfel încât să fim capabili să ajustăm în mod adecvat intensitatea abordării terapeutice.

Au fost dezvoltate câteva metode computerizate pentru estimarea riscului cardiovascular total, adică probabilitatea absolută de a avea un eveniment advers cardiovascular de obicei pe o perioadă de 10 ani. Totuși, unele dintre acestea se bazează pe datele din studiul Framingham<sup>45</sup>, care pot fi aplicate numai anumitor populații europene, datorită diferențelor importante în ceea ce privește incidența evenimentelor coronariene și AVC<sup>12</sup>. Mai recent, a devenit disponibil un model european, rezultat din marea bază de date furnizată de proiectul SCORE<sup>46</sup>. Sunt disponibile grafice SCORE pentru țările europene cu risc înalt și risc scăzut. Acestea estimează riscul de deces prin afecțiuni cardiovasculare (nu numai coronariene) pe o perioadă de 10 ani și permit adaptarea graficelor pentru fiecare țară, cu condiția să fie cunoscute statisticile naționale de mortalitate și estimările privind prevalența factorilor majori de risc cardiovascular. Modelul SCORE a fost, de asemenea, utilizat în HeartScore, instrument oficial al ESC pentru managementul implementării prevenției afecțiunilor cardiovasculare în practica clinică. Acesta este disponibil pe ESC Web Site ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)).

Ghidul ESH/ESC din 2003<sup>3</sup> clasifică riscul cardiovascular total bazându-se pe schema propusă de Ghidul de hipertensiune WHO/ISH din 1999<sup>2</sup>, extinzându-l la subiecții cu TA "normală" sau "normal înaltă". Această clasificare se menține în ghidul actual (Figura 1). Termenii de risc "scăzut", "moderat", "înalt" și "foarte înalt" sunt utilizați pentru a indica un risc aproximativ de morbiditate și mortalitate cardiovasculară în următorii 10 ani, care este întrucâtva analog cu nivelul crescut al riscului cardiovascular total estimat prin modelul Framingham<sup>45</sup> sau SCORE<sup>46</sup>. Termenul "adițional" este folosit pentru a accentua faptul că, pentru toate grupele, riscul relativ este mai mare decât riscul mediu. Deși utilizarea unei clasificări pe categorii furnizează date care sunt în principal mai puțin precise decât cele obținute din ecuații bazate pe variabile continue, această abordare are meritul de a fi simplă. Ghidul WHO/ISH din 2003<sup>47</sup> a simplificat și mai mult abordarea, prin reunirea grupelor de risc înalt și foarte înalt, care au fost considerate similare din punct de vedere al deciziilor terapeutice. Distanța dintre grupele de risc înalt și foarte înalt a fost menținută în actualul ghid, păstrând ca urmare un loc special pentru prevenția secundară, adică prevenția la pacienții cu afecțiune cardiovasculară constituită. La acești pacienți, comparativ cu grupa de risc înalt, nu numai că riscul total poate fi mult mai mare, dar poate fi necesară terapia combinată, pentru tot intervalul de valori TA, de la normale la crescute. Linia punctată din Figura 1 ilustrează cum evaluarea riscului cardiovascular total influențează definiția hipertensiunii, când aceasta este corect considerată ca valoarea TA peste care tratamentul are mai mult beneficii decât dezavantaje<sup>48</sup>.

Tabelul 2 indică cele mai frecvente variabile clinice care ar trebui utilizate pentru stratificarea riscului. Acestea se

bazează pe factorii de risc (date demografice, antropometrice, istoric familial de boală cardiovasculară prematură, tensiunea arterială, fumat, nivelurile glicemiei și lipidelor), cuantificarea afectării organelor țintă și diagnosticul de diabet și al altor condiții clinice asociate, așa cum este subliniat în ghidul din 2003<sup>3</sup>. Următoarele noi precizări trebuie evidențiate:

Tabelul 2. Factori care influențează prognosticul

Factori de risc	Afectare subclinică de organ
Nivelul TA sistolice și diastolice	HVS electrocardiografic (Sokolow-Lyon > 38 mm; Cornell > 2440 mm * ms) sau:
Nivelul presiunii pulsului (la vârstnici)	HVS ecocardiografic <sup>0</sup> (LVMI B >125 g/m <sup>2</sup> , F > 110 g/m <sup>2</sup> )
Vârsta (B > 55 ani; F > 65 ani)	Dovezi ultrasonografice de îngroșare a peretelui carotidian (IMT > 0,9 mm) sau placă aterosclerotică
Fumatul	Velocitatea carotido-femurală a unde pulsului > 12 m/s
Dislipidemia	Indicele tensional gleznă/braț < 0,9
• Colesterol total > 5 mmol/l (190 mg/dl) sau:	Creșterea ușoară a creatininei plasmatice:
• LDL-colesterol > 3 mmol/l (115 mg/dl) sau:	B: 115-133 umol/l (1,3-1,5 mg/dl);
• HDL-colesterol: B < 1 mmol/l (40 mg/dl), F < 1,2 mmol/l (46 mg/dl) sau:	F: 107-124 umol/l (1,2-1,4 mg/dl)
• Trigliceride > 1,7 mmol/l (150 mg/dl)	Rata estimată a filtrării glomerulare scăzută+ (< 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) sau clearance-ul creatininei scăzut* (<60 ml/min)
Glicemia a jeun 5,6-6,9 mmol/l (102-125 mg/dl) • albumină/creatinină:	Microalbuminuria 30-300 mg/24 h sau raportul > 22 (B); sau > 31 (F) mg/g creatinină
Testul de toleranță la glucoză alterat	
Obezitatea de tip abdominal (circumferința abdominală > 102 cm (B), > 88 cm (F))	
Istoric familial de afecțiune cardiovasculară prematură (B < 55 ani; F < 65 ani)	
Diabet zaharat	Afecțiune cardiovasculară sau renală constituită
Glicemia a jeun >= 7 mmol/l (126 mg/dl) la măsurători repetate, sau	Afecțiune cerebrovasculară: AVC ischemic; hemoragie cerebrală; AIT
Glicemia postprandială > 11 mmol/l (198 mg/dl)	Afecțiune cardiacă: infarct miocardic; angină; revascularizare coronariană; insuficiență cardiacă
	Afecțiune renală: nefropatie diabetică; disfuncție renală (creatinina serică B > 133, F > 124 mmol/l); proteinurie (> 300 mg/24 h)
	Arteriopatie periferică
	Retinopatie avansată: hemoragii sau exsudate, edem papilar

Notă: prezența a trei din cinci factori de risc printre care obezitatea de tip abdominal, glicemia a jeun alterată, TA > 130/85 mmHg, HDL-colesterol scăzut și hipertrigliceridemie (conform definiției de mai sus) indică prezența sindromului metabolic

IMT: intima - media thickness; diez formula Cockroft Gault; + formula MDRD; o riscul maxim pentru HVS: LVMI (index masa ventriculară stângă) crescut, cu un raport grosimea peretelui/rază > 0,42.

1. Sindromul metabolic<sup>49</sup> a fost menționat pentru că reprezintă un grup de factori de risc asociat adesea cu HTA, care crește marcat riscul cardiovascular.

2. S-a pus accentul pe identificarea afectării organelor țintă, deoarece leziunile subclinice la nivelul anumitor organe, legate de hipertensiune, indică o progresie în continuumul afecțiunii cardiovasculare<sup>50</sup>, care crește considerabil riscul dincolo de el dat de simpla prezenta a factorilor de risc. Un capitol separat (3.6) este dedicat cercetării leziunilor subclinice de organ, în care sunt discutate dovezile privind riscul adițional al fiecărei afectări subclinice de organ și în care sunt justificate valorile cut-off propuse.

3. Lista markerilor de afectare renală a fost extinsă, incluzând estimarea clearanceului creatininei prin formula Cockroft-Gault<sup>51</sup> sau a ratei filtrării glomerulare prin formula MDRD<sup>52</sup>, datorită dovezilor că aceste valori estimate reprezintă un indice mai precis al riscului cardiovascular care se asociază cu disfuncția renală.

4. Microalbuminuria a fost considerată acum o componentă esențială în evaluarea leziunilor de organ, deoarece detectarea sa este ușoară și relativ ieftină.

5. Hipertrofia ventriculară stângă concentrică a fost identificată ca fiind parametrul structural cardiac care crește marcat riscul cardiovascular.

6. Atunci când este posibil, se recomandă cuantificarea leziunilor la nivelul mai multor organe (de exemplu cord, vase sangvine, rinichi și creier), deoarece afectările multiorganice se asociază cu un prognostic mai prost<sup>53</sup>.

7. Velocitatea crescută a undei pulsului este adăugată pe lista factorilor care influențează prognosticul ca un indice precoce al rigidității arterelor mari<sup>54, 55</sup>, cu obiecția că are o disponibilitate limitată în practică.

8. Un indice gleznă-braț scăzut (< 0,9) este considerat un marker relativ ușor de obținut de boală aterosclerotică și risc cardiovascular total crescut<sup>56</sup>.

9. Evaluarea afectării organice este recomandată nu numai pre-tratament (pentru a stratifica riscul), dar și în cursul terapiei, deoarece există dovezi că regresia hipertrofiei ventriculare stângi și reducerea proteinuriei indică protecția cardiovasculară indusă de tratament<sup>57, 61</sup>.

10. Ar exista motive pentru a include frecvența cardiacă crescută printre factorii de risc, datorită dovezilor care se acumulează, conform cărora frecvența cardiacă crescută se corelează cu riscul de morbiditate și mortalitate cardiovasculară, ca și de mortalitatea generală<sup>62, 65</sup>. De asemenea, există dovezi că frecvența cardiacă crescută crește riscul HTA nou instalate<sup>66, 67</sup> și este asociată frecvent cu anomalii metabolice și sindromul metabolic<sup>67, 69</sup>. Totuși, datorită intervalului larg al valorilor normale ale frecvenței cardiace de repaus (60-90/minut), nu se poate stabili în prezent o valoare cut-off a frecvenței cardiace, pentru a crește acuratețea stratificării riscului cardiovascular total.

11. Principalele elemente diagnostice pentru clasificarea pacienților în grupele de risc înalt și foarte înalt sunt expuse în Tabelul 3. Merită subliniat că prezența factorilor de risc multipli, diabetului sau a afectărilor organelor țintă plasează invariabil un subiect cu HTA și chiar cu TA normal înaltă în grupul de risc înalt.

### 2.3.3. Limite

Toate modelele disponibile la ora actuală pentru evaluarea riscului cardiovascular prezintă dezavantaje care trebuie prezentate. Modelele de risc cardiovascular global nu iau în considerare durata expunerii la un anumit factor de risc sau afecțiune și cuantificarea lor se bazează de obicei doar pe câțiva factori de risc, acordând puțină atenție altor variabile legate de prognosticul cardiovascular (de exemplu activitatea fizică și stresul)<sup>70</sup>. În plus, semnificația afectării organelor țintă în determinarea riscului global depinde de cât de riguroasă este evaluarea acesteia, în funcție de metodele disponibile. De asemenea, există câțiva markeri adiționali ai afectării organelor țintă care nu au fost listați în Tabelul 2 datorită dificultății cuantificării lor, a importanței prognostice mai puțin bine stabilite sau a unor probleme practice (disponibilitate redusă, dependență crescută de calitățile operatorului, lipsa standardizării, necesarul de timp, procedee invazive, costuri etc.). Totuși, deoarece acești markeri sunt în prezent obiectul unor cercetări asidue, care ar putea să îi facă mai utili în viitorul apropiat, au fost discutați în capitolul 3.6 și listați în Tabelul 4, împreună cu evaluarea importanței lor clinice și a limitelor lor. Subiectul este discutat mai departe în capitolul 3.6.

#### Tabelul 3. Subiecții cu risc înalt/foarte înalt

- 
- TAs > 180 mmHg și/sau TAd > 110 mmHg
  - TAs > 160 mmHg cu TAd scăzută (< 70 mm Hg)
  - Diabet zaharat
  - Sindrom metabolic
  - > 3 factori de risc cardiovascular
  - Unul sau mai multe dintre următoarele afectări subclinice ale organelor țintă:
    - HVS electrocardiografic (în special cu "străin") sau HVS ecocardiografic (în special concentrică)
    - Prezența ultrasonografică a îngroșării peretelui arterelor carotide sau a plăcii aterosclerotice
    - Rigiditatea arterială crescută
    - Creșterea moderată a creatininei serice
    - Reducerea ratei filtrării glomerulare sau a clearance-ului creatininei estimate
    - Microalbuminuria sau proteinuria
  - Afecțiune cardiovasculară sau renală constituită

Limitele conceptuale trebuie, de asemenea, menționate. Nu trebuie uitat că rațiunea de a estima riscul cardiovascular total este aceea de a da cea mai bună utilizare a resurselor limitate pentru a preveni afecțiunile cardiovasculare, adică de a grada măsurile preventive în funcție de riscul crescut. În plus, stratificarea riscului absolut este adesea utilizată de furnizorii privați sau publici de servicii medicale pentru a stabili o barieră sub care tratamentul este descurajat. Pragul de 20% pentru riscul de afecțiune cardiovasculară la 10 ani este arbitrar și simplist, iar utilizarea unei valori cut-off care determină intervenții intensive peste acest prag și nici un fel de acțiune sub el nu poate fi tolerată. Trebuie să fim conștienți de impactul puternic al vârstei asupra riscului cardiovascular total. Acesta este atât de puternic încât adulții mai tineri (în special femeile) este puțin probabil să atingă niveluri de risc înalt, chiar atunci când au mai mult de un factor de risc major și o creștere clară a riscului relativ. Dimpotrivă, majoritatea bărbaților în vârstă (de exemplu > 70 ani) vor atinge adesea un nivel de risc total înalt, având un risc relativ foarte puțin crescut. Consecința este că majoritatea resurselor sunt concentrate pe pacienții vârstnici, a căror speranță de viață este relativ scurtă în ciuda măsurilor aplicate, în timp ce subiecților tineri cu risc relativ înalt li se acordă puțină atenție, în ciuda faptului că, în absența oricărei măsuri, expunerea lor pe termen lung la un risc crescut poate duce ulterior la situarea lor într-un grup de risc înalt și parțial ireversibil, cu scurtarea potențială a speranței de viață. Așa cum s-a sugerat în Ghidul ESH-ESC din 2003<sup>3</sup>, aceste dezavantaje pot fi evitate prin utilizarea riscului relativ ca ghid pentru necesitatea și intensitatea intervențiilor terapeutice la subiecții tineri. Aceasta este posibilă cu ajutorul

HeartScore (www.escardio.org), actualizat prin ghidurile de prevenție a afecțiunilor cardiovasculare în practica clinică, elaborate de Fourth Joint European Task Force<sup>1</sup>. Este important de amintit că la pacienții tineri, care au un risc absolut scăzut doar din cauza vârstei lor, dar care prezintă factori de risc importanți, intervenția non-farmacologică și, dacă este necesar, cea farmacologică ar trebui implementate, pentru a îmbunătăți profilul de risc și pentru a preveni dezvoltarea unui risc înalt mai târziu. În absența tratamentului, aceasta se poate produce mai devreme decât este indicat în graficele de risc, deoarece factorii de risc tind să devină mai accentuați o dată cu vârsta, iar tensiunea arterială crescută pe perioade mari e acompaniată frecvent de dezvoltarea leziunilor în organele țintă.

Tabelul 4. Disponibilitatea, valoarea prognostică și costul unor markeri ai afectării organelor țintă (scor de la 0 la 4 plusuri)

Markeri	Valoarea predictivă cardiovasculară	Disponibilitate	Cost
Electrocardiografia	++	++++	+
Ecocardiografia	+++	+++	++
Grosimea intimă - medie carotidiană	+++	+++	++
Rigiditatea arterială (velocitatea unde pulsului)	+++	+	++
Indice gleznă - braț	++	++	+
Conținutul coronarian în calciu	+	+	++++
Compoziția țesutului cardiac/vascular	?	+	++
Markeri colagenici circulatori	?	+	++
Disfuncția endotelială	++	+	+++
Lacunele cerebrale/leziunile substanței albe	?	++	++++
Rata estimată a filtrării glomerulare/clearance-ul creatininei	+++	++++	+
Microalbuminuria	+++	++++	+

### 3. EVALUAREA DIAGNOSTICĂ

Procedurile diagnostice au ca scop: 1) stabilirea nivelurilor tensiunii arteriale; 2) identificarea cauzelor secundare de hipertensiune; 3) evaluarea riscului cardiovascular global prin identificarea altor factori de risc, a afectării organelor țintă și a comorbidităților.

Procedurile diagnostice cuprind:

- ° măsurători repetate ale tensiunii arteriale
- ° anamneza
- ° examenul clinic
- ° investigațiile de laborator și paraclinice. Unele dintre acestea ar trebui considerate parte a abordării de rutină la toți pacienții cu HTA; unele sunt recomandate și pot fi utilizate extensiv în sistemele de sănătate dezvoltate din Europa; unele sunt indicate doar în cazurile în care sunt sugerate de examinarea de bază sau de evoluția clinică a pacientului.

#### 3.1. Măsurarea tensiunii arteriale

Tensiunea arterială se caracterizează prin importante variații spontane atât pe parcursul aceleiași zile, cât și între zile, luni și anotimpuri<sup>72, 74</sup>. De aceea, diagnosticul de hipertensiune trebuie să se bazeze pe multiple măsurători ale tensiunii arteriale, în diferite situații, de-a lungul unei perioade de timp. Dacă tensiunea arterială este doar ușor crescută, trebuie efectuate măsurători repetate de-a lungul unei perioade de câteva luni, pentru a defini tensiunea arterială "obișnuită" a pacientului cât mai riguros posibil. Pe de altă parte, dacă pacientul prezintă o creștere mai marcată a tensiunii arteriale, dovezi de afectare a organelor legată de hipertensiune sau un profil de risc înalt sau foarte înalt, măsurătorile repetate trebuie efectuate pe perioade mai scurte de timp (săptămâni sau zile). În general, diagnosticul de hipertensiune trebuie să se bazeze pe cel puțin 2 măsurători ale tensiunii arteriale pe consultație și pe minimum 2-3 consultații. Deși în cazurile extrem de severe diagnosticul se poate baza pe măsurătorile efectuate într-o singură consultație. Tensiunea arterială poate fi măsurată de către medic sau asistentă în cabinet sau în spital (tensiunea arterială de cabinet sau spital), de către pacient sau o rudă la domiciliu, sau automat pe o perioadă de 24 ore. Bazându-se pe recomandările specifice ale Societății Europene de Hipertensiune<sup>75</sup>, aceste proceduri pot fi sintetizate după cum urmează:

##### 3.1.1. Măsurarea TA în spital sau cabinet

TA poate fi măsurată cu ajutorul unui sfigmmano-metru cu mercur ale cărui componente (tuburi de cauciuc, valve, cantitate de mercur etc.) trebuie păstrate în condiții corespunzătoare de funcționare. Alte dispozitive non-invazive (dispozitive auscultatorii sau oscilometrice semi-automate) pot fi de asemenea folosite și vor deveni din ce în ce mai importante datorită interzicerii progresive a utilizării medicale a mercurului. Totuși, aceste aparate ar trebui validate în funcție de protocoale standardizate (<sup>76</sup> și website: www.dablededucational.org), iar acuratețea lor trebuie verificată periodic prin comparație cu sfigmmano-metrul cu mercur. Instrucțiunile pentru măsurarea corectă a tensiunii arteriale în cabinet sunt sintetizate în Casetă 2.

### 3.1.2. Măsurarea TA în ambulator (Caseta 3)

Sunt disponibile câteva dispozitive (majoritatea oscilometrice) pentru măsurarea automată a tensiunii arteriale la pacienții la care este permis un stil de viață aproape normal. Acestea furnizează informații despre tensiunea arterială medie pe 24 ore, ca și despre valorile medii pe perioade mai restrânse, ca ziua, noaptea sau dimineața. Aceste date nu trebuie considerate ca substituenți ai informației obținute în urma măsurării convențional a tensiunii arteriale. Totuși, aceste date pot avea o valoare clinică suplimentară importantă, deoarece studiile transversale și longitudinale au arătat că tensiunea arterială măsurată în cabinet are o relație limitată cu tensiunea arterială pe 24 ore și, ca urmare, cu tensiunea arterială din viața de zi cu zi<sup>77, 79</sup>. Aceste studii au arătat, de asemenea, că tensiunea arterială ambulatorie 1) se corelează mai bine decât tensiunea arterială de cabinet cu afectarea organelor țintă și cu modificările ei post-terapeutice, 2) este în relație mai puternică cu evenimentele cardiovasculare decât tensiunea arterială de cabinet, cu o predicție a riscului cardiovascular mai mare decât și adițională predicției furnizate de tensiunea arterială de cabinet la nivelul populației generale, ca și la pacienții hipertensivi netratați și tratați<sup>86, 96</sup>, și 3) măsoară mai riguros decât tensiunea arterială de cabinet gradul reducerii presiunii arteriale indusă de tratament, datorită unei reproductibilități mai mari de-a lungul timpului și unui efect "de halat alb" și placebo absent sau neglijabil. Deși unele dintre avantajele de mai sus pot fi obținute prin creșterea numărului de determinări ale tensiunii arteriale în cabinet, monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale pe 24 ore poate fi utilă în momentul diagnosticului și la intervale variabile în cursul terapiei. Ar trebui făcut un efort pentru a extinde monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale pe 24 ore, pentru a obține informații despre profilul tensiunii arteriale în cursul zilei și al nopții, despre diferența de tensiune arterială zi-noapte, creșterea matinală a tensiunii arteriale și variabilitatea tensiunii arteriale. Valorile tensiunii arteriale diurne și nocturne și modificările lor post-terapeutice sunt legate unele de altele, dar valoarea prognostică a tensiunii arteriale nocturne s-a dovedit superioară celei a tensiunii arteriale diurne. În plus, s-a raportat că subiecții la care scăderea nocturnă a tensiunii arteriale este redusă (non-dippers)<sup>102</sup> au o prevalență mai mare a afectărilor organelor țintă și un prognostic mai puțin favorabil, deși în unele studii valoarea prognostică a acestui fenomen s-a pierdut atunci când analiza multivariată a inclus tensiunea arterială medie pe 24 ore. Există, de asemenea, dovezi că evenimentele cardiace și cerebrovasculare prezintă o prevalență maximă dimineața, posibil legată de creșterea marcată a tensiunii arteriale la trezirea din somn, de agregarea plachetară crescută, de activitatea fibrinolică scăzută și de activarea simpatică<sup>114, 118</sup>. Agravarea leziunilor organelor țintă și incidența evenimentelor adverse a fost pusă în legătură cu variabilitatea tensiunii arteriale, cuantificată prin deviația standard a valorilor medii. Deși în aceste studii rolul factorilor perturbatori nu a fost exclus întotdeauna, rolul independent al variabilității tensiunii arteriale a fost recent confirmat de un studiu observațional pe termen lung.

Când se măsoară presiunea arterială pe 24 ore<sup>75</sup> trebuie acordată atenție următoarelor aspecte:

- Utilizați numai dispozitive validate prin protocoale internaționale standardizate.
- Utilizați manșete de dimensiuni adecvate și comparați valorile inițiale cu cele obținute cu ajutorul unui sfigmomanometru, pentru a verifica dacă diferențele nu sunt mai mari de  $\pm 5$  mmHg.
- Setări citirea automată la intervale de maximum 30 minute pentru a obține un număr adecvat de valori și asigurați-vă că aveți cât mai multe ore reprezentate, în eventualitatea că unele înregistrări sunt respinse datorită artefactelor.
- Dezumflarea automată a echipamentului ar trebui să se realizeze cu o rată de maximum 2 mmHg/s.
- Instruiți pacienții să desfășoare o activitate normală, dar să evite efortul fizic extenuant și să mențină brațul în extensie și nemișcat în momentele umflării manșetei.
- Cereți pacientului să furnizeze informații într-un jurnal asupra evenimentelor neobișnuite, ca și asupra duratei și calității somnului nocturn.
- Efectuați o altă monitorizare ambulatorie, dacă prima examinare are mai puțin de 70% din numărul așteptat de valori valide datorită artefactelor frecvente. Asigurați-vă că proporția valorilor valide este similară pentru perioada diurnă și nocturnă.
- Rețineți că tensiunea arterială ambulatorie este de obicei mai mică cu câțiva mmHg față de cea măsurată în cabinet<sup>123, 125</sup>. Așa cum se arată în Tabelul 5, diferite studii populaționale indică faptul că valori ale TA de cabinet de 140/90 mmHg corespund cu valori medii pe 24 ore ale sistolice de 125-130 mmHg și diastolice de 80 mmHg, valorile medii corespunzătoare diurne și nocturne fiind de 130-135/85 și, respectiv, 120/70 mm Hg. Aceste valori pot fi considerate ca valori prag aproximative pentru diagnosticul hipertensiunii prin măsurarea ambulatorie a tensiunii arteriale.
- Raționamentul clinic ar trebui să se bazeze în principal pe valorile medii pe 24 ore, diurne și/sau nocturne. Alte informații furnizate de tensiunea arterială ambulatorie (de exemplu saltul tensional matinal și deviațiile standard ale tensiunii arteriale) sunt promițătoare din punct de vedere clinic, dar domeniul trebuie considerat încă în faza de cercetare.

### 3.1.3. Măsurarea TA la domiciliu (Caseta 3)

Auto-măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu nu poate furniza informațiile extensive despre valorile tensiunii arteriale cotidiene, care sunt asigurate de monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale. Totuși, poate furniza valori pentru diferite zile, în situații apropiate celor cotidiene. Atunci când se calculează o medie pe o perioadă de câteva zile, aceste valori au unele dintre avantajele tensiunii arteriale ambulatorii, adică nu prezintă un efect "de halat alb" semnificativ, sunt mai reproductibile și prezic prezența și progresia leziunilor organelor țintă, ca și riscul de evenimente cardiovasculare mai bine decât valorile determinate în cabinet. De aceea, măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu pe perioade corespunzătoare poate fi recomandată înainte și în cursul terapiei deoarece, de asemenea, acest procedeu relativ ieftin poate îmbunătăți complianța



pacientului la tratament.

Când se recomandă auto-măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu:

° Sugerati utilizarea dispozitivelor validate. Puține dintre dispozitivele pentru măsurarea tensiunii arteriale la nivelul articulației pumnului, disponibile la ora actuală, au fost validate satisfăcător<sup>76</sup>; la utilizarea acestor dispozitive, se recomandă ca subiectul să mențină brațul la nivelul cordului în timpul măsurării.

° Sunt de preferat dispozitivele semiautomate față de sfîgmomanometrul cu mercur, pentru a evita dificultățile legate de necesitatea educării pacientului asupra modului de utilizare, ca și erorile datorate problemelor auditive la vîrstnici.

° Instruiți pacientul să realizeze măsurarea în poziție șezînd după cîteva minute de repaus, de preferat dimineața și seara. Informați-l despre faptul că valorile pot să difere între determinări, datorită variabilității spontane a tensiunii arteriale.

° Evitați cererea măsurării unui număr excesiv de valori și asigurați-vă că măsurătorile includ intervalul anterior ingestiei medicamentelor, astfel încît să se obțină informații despre durata efectului tratamentului.

° Rețineți că, la fel ca și în cazul tensiunii arteriale ambulatorii, valorile normale sunt mai scăzute pentru tensiunea arterială la domiciliu comparativ cu tensiunea arterială de cabinet. Considerați 130-135/85 mmHg ca valorile corespunzătoare cu cele de 140/90 mmHg măsurate în cabinet sau în spital (Tabelul 5).

° Dați pacientului instrucțiuni clare cu privire la necesitatea de a furniza medicului valorile măsurate și de a evita auto-modificarea regimurilor terapeutice.

### 3.1.4. Hipertensiunea izolată de cabinet sau hipertensiunea "de halat alb"

La unii pacienți, tensiunea arterială de cabinet este crescută persistent, în timp ce tensiunea arterială pe 24 ore sau tensiunea arterială măsurată la domiciliu sunt în limite normale. Această situație este cunoscută sub numele de "hipertensiune de halat alb"<sup>129</sup>. Deși este de preferat termenul mai descriptiv de "hipertensiune izolată de cabinet (sau spital)", deoarece diferența dintre tensiunea arterială de cabinet și tensiunea arterială ambulatorie nu se corelează cu creșterea tensiunii arteriale de cabinet indusă de reacția la prezența unui medic sau a unei asistente<sup>130</sup>, adică adevăratul "efect de halat alb". Indiferent de terminologie, sunt disponibile acum dovezi că hipertensiunea izolată de cabinet ar fi prezentă la aproximativ 15% din populația generală și că ar fi răspunzătoare pentru o proporție notabilă (o treime sau mai mult) dintre subiecții la care este diagnosticată hipertensiunea. Există dovezi că la indivizii cu hipertensiune izolată de cabinet riscul cardiovascular este mai mic decît la cei cu tensiune arterială crescută atît în cabinet, cît și în ambulatoriu. Totuși, cîteva, deși nu toate studiile, au raportat că această situație se asociază cu o prevalență mai mare a leziunilor organelor țintă și anomaliilor metabolice decît în cazul subiecților normotensivi, ceea ce sugerează că nu ar fi un fenomen clinic inocent. Dovezile privind semnificația sa prognostică nefavorabilă sunt mai puțin evidente în studii, atunci cînd datele sunt adaptate pentru vîrstă și sex, dar există un raport privind asocierea sa cu o frecvență a evenimentelor cardiovasculare intermediară între cea a subiecților cu tensiune arterială normală și hipertensiune atît în, cît și în afara cabinetului<sup>133</sup>.

Tabelul 5. Valorile prag ale TA (mmHg) pentru definirea HTA în funcție de diferite tipuri de

	TA sistolică	TA diastolică
În cabinet sau în spital	140	90
24 ore	125 - 130	80
Ziua	130 - 135	85
Noaptea	120	70
La domiciliu	130 - 135	85

Este dificil de prezis care dintre pacienții cu hipertensiune de cabinet vor avea hipertensiune izolată de cabinet, dar această situație este mai frecventă la femei cu hipertensiune grad I (ușoară), la vîrste mai avansate, la nefumători, în hipertensiunea cu debut recent și cînd există un număr limitat de determinări ale tensiunii arteriale în cabinet<sup>75</sup>. Hipertensiunea izolată de cabinet trebuie diagnosticată cînd tensiunea arterială măsurată în cabinet este > 140/90 mmHg la minimum 3 determinări, în timp ce tensiunea arterială medie pe 24 ore și tensiunea arterială diurnă sunt în limite normale. Diagnosticul său se poate baza, de asemenea, pe valorile tensiunii arteriale la domiciliu (cînd media cîtorva înregistrări este < 135/85 mmHg și valorile la cabinet sunt > 140/90 mmHg), cu menținerea că subiecții cu hipertensiune izolată de cabinet diagnosticați prin monitorizarea tensiunii arteriale ambulatorii pot să nu fie chiar același grup cu cel identificat prin măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu<sup>133-139</sup>. Unii indivizi pot avea o tensiune arterială crescută la domiciliu și o tensiune arterială ambulatorie normală și vice versa. Identificarea hipertensiunii izolate de cabinet ar trebui urmată de căutarea factorilor de risc metabolici și a leziunilor de organ. Tratamentul medicamentos ar trebui instituit cînd există dovezi de afectare a organelor țintă sau un profil de risc cardiovascular înalt. Totuși, modificarea stilului de viață și urmărirea îndeaproape se recomandă la toți pacienții cu hipertensiune izolată de cabinet, chiar dacă se decide a nu se iniția terapia farmacologică.

### 3.1.5. Hipertensiunea ambulatorie izolată sau hipertensiunea mascată

Fenomenul invers al "hipertensiunii de halat alb" a fost, de asemenea, descris: subiecții cu tensiunea arterială de cabinet normală (< 140/90 mmHg) pot avea valori crescute ale tensiunii arteriale în ambulatoriu sau la domiciliu, situație denumită "hipertensiune ambulatorie izolată" sau "hipertensiune mascată"<sup>9295106132\_134137139\_141</sup>. Prevalența în populație este aproximativ aceeași cu cea a hipertensiunii izolate de cabinet și s-a calculat că aproximativ 1 din 7 sau 8 subiecți cu tensiunea arterială de cabinet normală pot aparține acestei categorii. Deși există informații limitate referitoare la persistența în timp a acestei situații, s-a arătat că astfel de subiecți au o prevalență mai mare a leziunilor organelor țintă, cu o prevalență crescută a factorilor de risc metabolici, comparativ cu subiecții cu tensiune arterială cu adevărat normală. Studiile prognostice au sugerat că hipertensiunea mascată crește riscul cardiovascular, care pare a fi apropiat de cel al subiecților cu hipertensiune în și în afara cabinetului.

În concluzie, studiile din ultimii ani au furnizat din ce în ce mai multe dovezi privind importanța clinică a măsurării tensiunii arteriale în afara cabinetului, deoarece astfel se poate caracteriza mai precis severitatea hipertensiunii și se poate identifica un profil de risc mai înalt la unii indivizi aparent normotensivi. Într-un studiu observațional recent pe termen lung, riscul de deces la 12 ani a crescut progresiv de la situația de a fi normotensiv la cabinet, la domiciliu și pe 24 ore, la situația de a fi diagnosticat hipertensiv prin una, două sau toate cele trei modalități de măsurare a tensiunii arteriale<sup>133</sup>. Măsurarea tensiunii arteriale în ambulatoriu și la domiciliu poate furniza informații utile, chiar atunci când nu există creșteri aparente ale tensiunii arteriale în spital, mai ales la subiecții cu multipli factori de risc și leziuni ale organelor țintă.

### 3.1.6. Tensiunea arterială în timpul exercițiului fizic și testelor de laborator

Atât stresorii fizici cât și psihici au fost utilizați în laborator pentru evaluarea răspunsului tensiunii arteriale la stimuli și potențiala sa utilitate clinică. Stresul fizic implică exercițiu fizic activ (efort dinamic sau static) sau stres fizic pasiv, cum ar fi testul presor la rece. Stresul psihic este dat de o problemă matematică, tehnică sau de natură decizională<sup>143</sup>.

Toți stresorii cresc tensiunea arterială și răspunsul tensional individual variabil a fost evaluat cu privire la predicția hipertensiunii cu debut recent, a leziunilor organelor țintă și afecțiunilor cardiovasculare sau decesului.

Datele referitoare la predicția hipertensiunii sunt controversate<sup>144</sup>. Unele studii au raportat un risc semnificativ și independent pentru hipertensiune la subiecții care au prezentat răspunsuri disproporționate ale tensiunii arteriale la efort<sup>145</sup>, iar la bărbați răspunsurile tensiunii arteriale la stresul psihic au prezis valorile tensionale ulterioare și hipertensiunea la 10 ani de urmărire<sup>146</sup>. Totuși, doar o mică parte din variația valorilor tensionale ulterioare a fost explicată prin răspunsul diferit la stresul psihic, iar alte studii<sup>147</sup> au condus la rezultate negative.

În ceea ce privește leziunile organelor țintă, majoritatea studiilor pe subiecți normotensivi și hipertensivi nu au observat o relație semnificativă între efectul presor al exercițiului fizic dinamic și hipertrofia ventriculară stângă după adaptarea adecvată pentru tensiunea arterială de repaus<sup>148, 154</sup>, dar într-un raport recent, modificarea tensiunii arteriale sistolice de repaus la exercițiul fizic submaximal s-a dovedit a fi un predictor puternic al hipertrofiei ventriculare stângi la indivizii prehipertensivi<sup>155</sup>. Semnificația reactivității tensiunii arteriale la exercițiul static a fost rar explorată, dar nu a fost raportată o asociere semnificativă între răspunsul tensiunii arteriale la strângerea mâinii și masa ventriculului stâng<sup>156</sup>, în timp ce creșterea tensiunii arteriale indusă de testul presor la rece a prezis masa ventriculului stâng<sup>153</sup> într-un singur raport<sup>157</sup>. Efectul asupra tensiunii arteriale al unei probleme aritmetice a fost într-o relație semnificativă cu remodelarea concentrică a ventriculului stâng, dar nu cu masa ventriculului stâng într-un studiu<sup>158</sup>, în timp ce alte studii nu au reușit să descopere asociații pozitive între structura ventriculului stâng și acest tip de reactivitate a tensiunii arteriale.

Există dovezi contradictorii dacă un răspuns exagerat al tensiunii arteriale la exercițiul pe bicicletă poate prezice morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară independent de valorile de repaus<sup>149-159</sup>, deși rezultatele unui studiu pe 21 ani au arătat recent că tensiunea arterială sistolică atât în clinostatism, cât și în timpul unui exercițiu de 6 minute furnizează informații predictive despre decesul cardiovascular, în special la subiecții cu creșterea ușoară a tensiunii arteriale<sup>160</sup>. Totuși, situația poate fi diferită în cazul unei hipertensiuni mai severe. Dacă o creștere excesivă a tensiunii arteriale în cursul exercițiului fizic adaugă date prognostice la tensiunea arterială de repaus, acest fapt poate depinde de efectul exercițiului asupra debitului cardiac. Dacă creșterea debitului cardiac indusă de exercițiu este alterată, așa cum se observă în hipertensiunea severă, tensiunea arterială în timpul exercițiului nu mai prezintă semnificație prognostică independentă. Există unele dovezi că alterarea scăderii rezistenței vasculare sistemice în cursul exercițiului fizic indică un prognostic prost<sup>159-161</sup>.

În concluzie, rezultatele privind relațiile independente dintre răspunsul tensiunii arteriale la stresori fizici și psihici, hipertensiunea viitoare și leziunile organelor țintă nu sunt consistente și, dacă au o semnificație, aceasta este mică, în ceea ce privește predicția evenimentelor cardiovasculare, studiul pe 21 ani menționat mai sus<sup>160</sup> sugerează că un test de efort poate furniza unele informații prognostice suplimentare, cel puțin la pacienții cu creșteri ușoare ale tensiunii arteriale, deoarece în absența altor factori de risc sau a leziunilor organelor țintă, decizia asupra necesității intervenției terapeutice poate fi dificilă. În sfârșit, nu trebuie uitat că măsurarea non-invazivă a tensiunii arteriale în timpul testului de efort se limitează la valorile sistolice, și că acuratețea acestora este mult mai mică comparativ cu cea a valorilor de repaus.

### 3.1.7. Presiunea arterială centrală

Datorită suprapunerii variabile a undelor directe și reflectate de-a lungul arborelui arterial, presiunea sistolică aortică și presiunea pulsului (adică presiunea exercitată la nivelul cordului, creierului și rinichiului) pot fi diferite față de presiunea brahială măsurată convențional<sup>162</sup>. Mai mult decât atât, s-a emis de mult ipoteza că presiunea sistolică periferică și centrală și presiunea pulsului ar putea fi afectate în mod diferit de medicamentele antihipertensive<sup>163</sup>. Necesitatea măsurării invazive

a presiunii sangvine centrale a supus acest subiect cercetării. Totuși, recent, a fost descrisă o metodă pentru estimarea non-invazivă a presiunii aortice, prin calcularea "indicelui de augmentare" pornind de la graficul presiunii undeii pulsului înregistrată la nivelul unei artere periferice<sup>164-165</sup>. Utilizarea acestei metode a confirmat că efectele medicației antihipertensive asupra presiunii sistolice centrale și asupra presiunii pulsului nu reflectă invariabil pe cele de la nivelul arterei brahiale<sup>166-167</sup>. Mai mult, rezultatele obținute într-un substudiu mare efectuat în cadrul unui trial randomizat au arătat că presiunea pulsului centrală, evaluată prin "indicele de augmentare", se corelează semnificativ cu evenimentele cardiovasculare<sup>166</sup>. Totuși, este necesar ca rolul prognostic al presiunii sangvine centrale versus presiunea sangvină periferică să fie confirmat prin studii observaționale și intervenționale pe scară mai largă.

### 3.2. Antecedentele personale și heredocolaterale (Casetă 4)

Antecedentele heredocolaterale se vor obține amănunțit, acordându-se o atenție specială existenței hipertensiunii, diabetului zaharat, dislipidemie, bolii coronariene premature, accidentului vascular cerebral, afecțiunilor arteriale periferice sau renale.

Antecedentele personale trebuie să includă: a) existența și durata episoadelor hipertensive anterioare; b) simptomele sugestive pentru cauze secundare de hipertensiune și ingestia medicamentelor sau substanțelor care pot determina creșteri ale tensiunii arteriale, cum ar fi picăturile nazale, cocaina, amfetaminele, contraceptivele orale, steroizii, antiinflamatoarele non-steroidiene, eritropoetina și ciclosporina; c) factori legați de stilul de viață, cum ar fi ingestia de grăsimi (în special grăsimi animale), sare și alcool, fumatul, activitatea fizică, creșterea în greutate de la vârste tinere; d) antecedentele sau simptomele actuale sugestive pentru boală coronariană, insuficiența cardiacă, boală cerebrovasculară sau afecțiune vasculară periferică, boală renală, diabet zaharat, gută, dislipidemie, astm bronșic sau orice altă afecțiune semnificativă, ca și medicamentele utilizate în tratamentul acestor afecțiuni; e) terapia antihipertensivă anterioară, rezultatele acesteia și reacțiile adverse; f) factori de ordin personal, familial și de mediu, care pot influența tensiunea arterială, riscul cardiovascular, ca și evoluția și rezultatul terapiei. De asemenea, medicul trebuie să se intereseze în legătură cu obiceiul pacientului de a sforăi, care poate fi semn al sindromului de apnee în somn și de risc cardiovascular crescut.

### 3.3. Examenul clinic (Casetă 5)

În plus față de tensiunea arterială, frecvența cardiacă trebuie măsurată cu atenție (monitorizarea pulsului minimum 30 secunde sau mai mult dacă sunt raportate aritmii), deoarece valorile crescute în mod repetat pot indica un risc mai mare, activitate simpatică crescută sau para-simpatică scăzută<sup>62, 65</sup>, sau insuficiență cardiacă. Examenul fizic trebuie orientat către evidențierea factorilor de risc adițional, semnelor sugestive pentru hipertensiune secundară, ca și a leziunilor organelor țintă. Circumferința abdominală ar trebui măsurată cu pacientul ridicat și ar trebui obținute greutatea și înălțimea pentru a calcula indicele de masă corporală printr-o formulă standard.

### 3.4. Investigații paraclinice (Casetă 6)

Investigațiile paraclinice au ca obiectiv furnizarea de dovezi privind factorii de risc adițional, identificarea hipertensiunii secundare și a prezenței sau absenței leziunii organelor țintă. Investigațiile ar trebui să progreseze de la cele mai simple la cele mai complicate. Cu cât pacientul este mai tânăr, cu cât tensiunea arterială este mai înaltă și cu cât dezvoltarea hipertensiunii este mai rapidă, cu atât mai minuțios ar trebui să fie travaliul diagnostic. Totuși, investigațiile minime necesare rămân un subiect de discuție.

În contextul european, în care afecțiunile cardiovasculare reprezintă principala cauză de morbiditate și mortalitate, investigațiile de rutină ar trebui să includă: glicemie a jeun, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride (a jeun), acid uric seric, creatinina serica, potasiu seric, hemoglobina și hematocrit; analiza urinară prin metoda dipstick, care permite detecția micro-albuminuriei; examen microscopic urinar și o electrocardiogramă. Determinarea creatininei serice reprezintă o evaluare imprecisă a funcției renale. Cu toate acestea, chiar o mică creștere a acesteia poate indica o leziune renală substanțială și un risc crescut de afecțiune cardio-vasculară. Valorile creatininei serice ar trebui utilizate, de asemenea, pentru estimarea clearance-ului creatininei prin formula Cockcroft-Gault sau a ratei filtrării glomerulare prin formula MDRD<sup>51, 52</sup>, procedee ușoare care permit identificarea pacienților cu reducerea filtrării glomerulare și risc cardiovascular crescut, dar la care valorile creatininei serice sunt încă în limite normale (vezi și capitolul 3.6.3). Dacă glicemia a jeun este > 5,6 mmol/l (100 mg/dl), se recomandă efectuarea unui test de toleranță la glucoză<sup>168</sup>. Valori repetate ale glicemiei a jeun > 7 mmol/l (126 mg/dl) și un test de toleranță la glucoză anormal sunt considerate sugestive pentru diabet zaharat<sup>168</sup>. Deși s-a raportat că proteina C reactivă cu sensibilitate înaltă (hsCRP) ar fi un factor predictiv al incidenței evenimentelor cardiovasculare în câteva situații clinice<sup>169</sup>, valoarea sa suplimentară în determinarea riscului cardiovascular global este nesigură, cu excepția pacienților cu sindrom metabolic, la care s-a raportat că valorile hsCRP sunt asociate cu o creștere suplimentară marcată a riscului. Valoarea altor markeri ai inflamației (fibrinogen, citokine, homocisteină și peptid natriuretic cerebral etc.)<sup>173</sup> pentru stratificarea riscului cardiovascular este obiectul unei cercetări active, dar în prezent nu se recomandă măsurarea lor în practica curentă.

### 3.5. Analiza genetică

Există frecvent antecedente heredocolaterale de hipertensiune la pacienții hipertensivi, ceea ce sugerează că ereditatea contribuie la patogeneza acestei afecțiuni. Hipertensiunea esențială este o afecțiune extrem de heterogenă, care prezintă o etiologie multifactorială și anomalii poligenice<sup>174,175</sup>. Modificări la nivelul anumitor gene ar putea determina sensibilizarea individului la un anumit factor de mediu. A fost descris la om un număr de mutații la nivelul genelor care codifică principalele sisteme de control al tensiunii arteriale, dar rolul lor exact în patogeneza hipertensiunii esențiale rămâne încă

neclar. Totuși, predispoziția genetică a pacientului ar putea influența enzimele implicate în metabolismul medicamentelor, iar acest fapt, în schimb, ar putea afecta atât eficacitatea, cât și reacțiile adverse ale agenților anti-hipertensivi. Există exemple de studii farmacogenetice și farmacogenomice, care abordează aceste subiecte. Mai mult, au fost descrise câteva forme monogenice rare de hipertensiune, cum ar fi aldosteronismul glucocorticoid-reversibil, sindromul Liddle și altele, în care o singură mutație genică explică complet patogeneza hipertensiunii și dictează modalitatea de tratament.

### 3.6. Identificarea leziunilor subclinice ale organelor țintă (Casetă 7)

Datorită importanței leziunilor subclinice de organ ca un stadiu intermediar în continuumul afecțiunii vasculare și ca unul dintre determinanții riscului cardiovascular global, semnele afectării organelor țintă ar trebui căutate cu atenție. Ar trebui subliniat că este acum disponibil un mare număr de dovezi referitor la rolul crucial al leziunilor subclinice de organ în determinarea riscului cardiovascular la indivizii cu și fără tensiune arterială crescută.

1. S-a arătat în mod repetat că microalbuminuria se asociază cu o incidentă crescută a afecțiunilor cardiovasculare, nu numai la subiecții diabetici, dar și la cei nondiabetici. În plus, a fost documentat un risc crescut pentru nivelurile proteinelor urinare mai scăzute decât cele definite ca microalbuminurie.

2. Au existat confirmări suplimentare în ceea ce privește rolul prognostic nefast al hipertrofiei ventriculare stângi<sup>187, 189</sup>, ca și al îngroșării intimă-medie carotidiene<sup>190, 193</sup>, alături de dovezi că prevalența acestora la subiecții hipertensivi obișnuiți este mult mai frecventă decât cea observată atunci când sunt practicate numai investigații de rutină<sup>194</sup>. În absența investigațiilor ultrasonografice care să ateste hipertrofia ventriculară stângă și îngroșarea vasculară sau prezența plăcilor aterosclerotice, până la 50% dintre subiecții hipertensivi ar putea fi clasificați în mod greșit în grupul de risc adițional scăzut sau moderat, în timp ce prezența afectării cardiace sau vasculare îi introduce într-un grup de risc mai înalt<sup>194</sup>.

3. Analizele retrospective ale studiilor prospective<sup>57, 61, 195</sup> au arătat că reducerea indusă de tratament a nivelului proteinuriei și a hipertrofiei ventriculare stângi este însoțită de reducerea incidenței evenimentelor cardiovasculare, ceea ce sugerează că evaluarea leziunilor de organ este recomandabilă nu numai pentru a cuantifica riscul cardiovascular global inițial, ci și pentru a monitoriza protecția indusă de tratament.

Din această cauză, ghidul de față, ca și cel din 2003<sup>3</sup>, dedică un capitol special dovezilor referitoare la riscul reprezentat de diferitele afectări ale organelor țintă și metodelor de detecție a acestora. În general, screening-ul pentru detecția microalbuminuriei ar trebui considerat acum un procedeu de rutină, care trebuie efectuat la toți pacienții hipertensivi, ca și la cei cu sindrom metabolic chiar în prezența tensiunii arteriale normale înalte. Ecocardiografia și ecografia vasculară pot fi considerate teste recomandabile, mai ales la pacienții la care leziunile de organ nu sunt detectate prin investigații de rutină cum ar fi electrocardiograma și la vârstnici, la care hipertrofia cardiacă și boala arterială sunt frecvente. De asemenea, informații utile despre afectarea vasculară pot fi obținute măsurând complianța arterială prin viteza undei pulsului. Totuși, la ora actuală această metodă nu este suficient de răspândită, și ca urmare informațiile furnizate de ea sunt de dorit, dar dificil de obținut.

Metodele pentru evaluarea leziunilor de organ sunt menționate în detaliu în cele ce urmează.

#### 3.6.1. Cordul

Electrocardiograma ar trebui să facă parte din toate evaluările de rutină ale subiecților cu hipertensiune arterială. Sensibilitatea sa pentru identificarea hipertrofiei ventriculare stângi este scăzută, dar totuși hipertrofia detectată prin indicele Sokolow-Lyon ( $SV1 + RV5-6 > 38 \text{ mm}$ ) sau prin produsul voltaj-durată QRS Cornell ( $> 2440 \text{ mm} \cdot \text{ms}$ ) este un predictor independent al evenimentelor cardiovasculare<sup>187</sup>, iar utilizarea sa ca marker al afectării cardiace și al regresiei ei indusă de tratament pare să fie valoroasă, cel puțin la pacienții peste 55 ani. Electrocardiograma poate fi, de asemenea, utilizată pentru a detecta patternuri de suprasarcină ventriculară sau "străin" (care indică un risc mai sever)<sup>187</sup>, ischemie, tulburări de conducere și aritmii, inclusiv fibrilația atrială, care nu sunt rare la pacienții hipertensivi vârstnici. Monitorizarea Holter electrocardiografică este indicată în hipertensiune atunci când trebuie detectate aritmii sau episoade ischemice. Aceasta poate, de asemenea, furniza dovezi referitoare la o variabilitate redusă a frecvenței cardiace, care poate apărea în hipertensiunea severă<sup>72</sup>. Totuși, semnificația prognostică negativă a acesteia nu este dovedită, deși a fost demonstrată pentru insuficiența cardiacă și post infarct.

Deși prezintă o serie de limite tehnice (diferențe între operatori, slaba calitate a imaginii la pacienții obezi și la cei cu pneumopatie obstructivă etc.), ecocardiografia are o sensibilitate mai mare decât electrocardiograma în diagnosticul hipertrofiei ventriculare stângi<sup>200</sup> și în predicția riscului cardiovascular<sup>188</sup> și poate ajuta în stratificarea mai precisă a riscului global și în 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 indicele masei ventriculului stâng și riscul cardiovascular este continuă, sunt larg utilizate valorile prag de  $125 \text{ g/m}^2$  la bărbați și  $110 \text{ g/m}^2$  la femei pentru estimările hipertrofiei ventriculare stângi. Hipertrofia concentrică (raport perete/rază  $> 0,42$ , cu masa ventriculară stângă crescută)<sup>202</sup>, 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), toate acestea sunt factori predictivi pentru incidența crescută a afecțiunilor cardiovasculare, dar s-a arătat că hipertrofia concentrică este condiția care crește cel mai mult riscul<sup>203, 204</sup>.

În plus, ecocardiografia furnizează o metodă de evaluare a funcției sistolice a ventriculului stâng; fracția de ejeție, ca și scurtarea fracționată endocardială și medio-parietală au fost propuse ca posibili predictorii suplimentari ai evenimentelor cardiovasculare. Umplerea diastolică a ventriculului stâng (o măsură a așa-numitei "funcții diastolice") poate fi, de

asemenea, evaluată Doppler prin măsurarea raportului undelor E/A ale fluxului sangvin transmitral, a timpului de relaxare proto-diaștolică și a fluxului venos pulmonar în atriu stâng<sup>207</sup>. Se pot obține, de asemenea, informații utile prin Doppler tisular la nivelul inelului mitral lateral<sup>208</sup>. Toate aceste determinări suscită un mare interes la ora actuală, deoarece este recunoscut în prezent că o proporție considerabilă (aproximativ 50%) din insuficiențele cardiace pot fi explicate prin "disfuncția diaștolică", cu o alterare a funcției sistolice minimă sau absentă, și că așa-numita "insuficiență cardiacă diaștolică" este o condiție cu prognostic nefast<sup>209</sup>. Alterările funcției diaștolică sunt frecvente la hipertensivi, iar la subiecții vârstnici cu hipertensiune cel puțin unul din patru pacienți poate fi afectat<sup>210</sup>. Aceste modificări pot apărea în absența alterărilor funcției sistolice și chiar în absența hipertrofiei ventriculare stângi. Există dovezi că disfuncția diaștolică crește riscul fibrilației atriale<sup>211</sup>. Mai mult, două studii au raportat că disfuncția diaștolică este factor predictiv pentru insuficiența cardiacă consecutivă<sup>206</sup> și se asociază cu o incidență crescută a mortalității generate<sup>212</sup>. Deși într-un alt studiu a rezultat că această asocieră nu este independentă de covariabile<sup>213</sup>. În sfârșit, ecocardiografia furnizează unele informații despre prezența și gradul dilatației atriului stâng, care se corelează cu riscul de fibrilație atrială, afecțiuni cardiovasculare și deces. De asemenea, pot fi obținute date despre anomalii segmentare de cinetică ale ventriculului stâng datorate ischemiei sau unui infarct în antecedente.

Alte procedee diagnostice, cum ar fi rezonanța magnetică nucleară, scintigrafia cardiacă, testul de efort și angiografia coronariană sunt rezervate unor indicații specifice. Radiografia toracică poate fi o metodă diagnostică suplimentară utilă, atunci când dispneea este simptomul principal sau când sunt căutate informații despre arterele mari intratoracice sau despre circulația pulmonară, dar în general, radiografia toracică este o metodă standard demodată pentru identificarea bolii cardiace hipertensive.

În ultimii ani, a crescut interesul pentru posibilitatea de a evalua gradul fibrozei cardiace, cu scopul de a îmbunătăți capacitatea masei ventriculare stângi crescute de a prezice prognosticul. Au fost utilizate tehnici bazate pe ecoreflectivitate<sup>217, 218</sup>; metoda prin dispersia inversată (backscattering) a semnalului poate reflecta într-o anumită măsură proprietățile contractile ale miocardului mai mult decât conținutul colagenic, în timp ce ecoreflectivitatea se corelează mai direct cu fibroza cuantificată histologic. Ecoreflectivitatea a arătat că constituția tisulară a hipertrofiei ventriculare stângi poate varia și că medicamentele care favorizează regresia ei pot să difere în ceea ce privește reducerea fibrozei<sup>219</sup>. Acum cea mai precisă metodă de evaluare a constituției țesutului cardiac este reprezentată de rezonanța magnetică nucleară, al cărei cost, totuși împiedică utilizarea sa pe scară largă. De asemenea, la ora actuală sunt cercetați markerii componente colagenice tisulare, dar aceștia sunt doar parțial derivați de la nivelul țesutului cardiac.

### 3.6.2. Vasele sangvine

Sunt disponibile o serie de teste de screening non-invazive pentru a identifica anomaliile structurale și funcționale ale arterelor mari în hipertensiune. Examenul ecografic al arterelor carotide cu determinarea grosimii complexului intimă-medie (DVIT) sau identificarea existenței plăcilor aterosclerotice s-a arătat că sunt factori de predicție atât ai accidentului vascular cerebral, cât și ai infarctului miocardic<sup>190, 193</sup>. Relația dintre IMT carotidiană și evenimentele cardiovasculare este continuă, dar pentru arterele carotide comune un IMT > 0,9 mm poate fi considerat ca valoare estimativă pentru existența unor anomalii. Este probabil ca examenul ultrasonografic limitat la artera carotidă comună (sediul infrecvent de atero-scleroză) să măsoare numai hipertrofia vasculară, în timp ce evaluarea aterosclerozei necesită și examenul bifurcației și/sau al arterei carotide interne, unde plăcile de aterom sunt mai frecvente<sup>220, 222</sup>. Prezența unei plăci ateromatoase poate fi identificată prin prezența DVIT > 1,3 sau 1,5 mm sau a unei creșteri focale a grosimii de 0,5 mm sau de 50% din valoarea IMT înconjurătoare<sup>220, 222</sup>. Există dovezi că, la pacienții hipertensivi netratați, fără leziuni ale organelor țintă la examinarea de rutină, aceste alterări sunt frecvente și ca urmare examenul ultrasonografic carotidian poate adesea detecta leziuni vasculare și poate stratifica riscul mai precis<sup>194</sup>. De asemenea, existența leziunilor arteriale poate fi sugerată de un indice gleznă-braț < 0,9, utilizând examenul Doppler continuu și un manometru. Un indice gleznă-braț scăzut semnalează prezența unei afecțiuni arteriale periferice și, în general, a aterosclerozei avansate<sup>56</sup>, în timp ce măsurarea IMT carotidiană poate detecta modificări mai precoce<sup>220</sup>. Cu toate acestea, un indice gleznă-braț redus se corelează cu dezvoltarea ulterioară a anginei, infarctului miocardic, insuficienței cardiace, necesitatea by-pass-ului coronarian, accidentului vascular cerebral, necesitatea intervenției chirurgicale la nivel carotidian și vascular periferic<sup>15, 223, 226</sup>, iar la pacienții cu afectare coronariană multivasculară conferă un risc adițional<sup>227</sup>.

În ultimii 10 ani, s-a acumulat o mare cantitate de date referitoare la complianța arterelor mari și fenomenul de reflecție a unde pulsului, care au fost identificate ca cei mai importanți determinanți fiziopatologici ai hipertensiunii sistolice izolate și creșterii unde pulsului<sup>228</sup>. Măsurarea complianței arteriale prin modificările diametrului vascular în relație cu modificările tensiunii arteriale este complexă și nepotrivită pentru uzul clinic. Pe de altă parte, măsurarea vitezei unde pulsului carotido-femorale furnizează o evaluare non-invazivă amănunțită a complianței arteriale, care este simplă și suficient de riguroasă pentru a fi considerată procedeu diagnostic<sup>28</sup>. Aceasta deoarece s-a arătat că această determinare are o valoare predictivă independentă pentru mortalitatea generală și morbiditatea cardiovasculară, evenimentele coronariene și accidente vasculare cerebrale la pacienții cu hipertensiune esențială necomplicată<sup>54, 55, 229, 230</sup>. Deși relația dintre complianța aortică și evenimentele coronariene este continuă, o valoare prag > 12 m/s a fost sugerată ca valoare estimativă a alterărilor semnificative ale funcției aortice, la hipertensivii de vârstă medie. Deși o utilizare clinică mai largă a vitezei unde pulsului și măsurării indicelui de augmentație poate aduce un plus de precizie în evaluarea leziunilor arteriale, disponibilitatea acestor tehnici este limitată la centrele de cercetare.

Așa cum se arată în Tabelul 4, o serie de alte metode pentru detectarea leziunilor vasculare nu pot fi utilizate clinic dintr-o multitudine de motive. Creșterea raportului perete/lumen la nivelul arterelor mici poate fi măsurată în țesutul subcutanat obținut prin biopsie gluteală. Aceste determinări pot demonstra modificări precoce în diabet și hipertensiune<sup>231, 234</sup>, și au valoare predictivă pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară<sup>235</sup>, dar invazivitatea metodei face această abordare nepotrivită pentru uzul general. Creșterea conținutului în calciu al arterelor coronare cuantificat prin tomografie computerizată cardiacă de înaltă rezoluție a fost, de asemenea, validată prin studii prospective ca predictor al afecțiunilor cardiovasculare<sup>236</sup>, dar disponibilitatea sa limitată și costurile ridicate constituie probleme serioase. Disfuncția endotelială este factor predictiv într-o serie de afecțiuni cardiovasculare<sup>237, 238</sup>, deși datele referitoare la hipertensiune sunt încă destul de sărace<sup>239</sup>. Mai mult, tehnicile disponibile pentru investigarea răspunsului endotelial la diverși stimuli sunt invazive, laborioase și consumatoare de timp. În sfârșit, metodele nu sunt încă standardizate și nu există siguranța că funcția endotelială evaluată la nivelul unui organ este reprezentativă pentru alte teritorii vasculare. De aceea, evaluarea funcției endoteliale nu poate fi considerată utilă la ora actuală în evaluarea clinică a pacientului hipertensiv. Totuși, studiile actuale referitoare la markerii circulanți ai activității endoteliale și la progenitorii celulelor endoteliale sunt promițătoare<sup>240</sup> și teste sau markeri mai simpli ai disfuncției endoteliale pot deveni disponibili în viitor. Aceasta ar putea favoriza evaluarea rolului lor prognostic pe o scară mai largă și o utilizare clinică mai răspândită.

### 3.6.3. Rinichii

Diagnosticul de afectare renală indusă de hipertensiune se bazează pe descoperirea unei funcții renale reduse și/sau pe detecția excreției urinare de albumină crescute<sup>241</sup>. Insuficiența renală este acum clasificată în conformitate cu rata filtrării glomerulare calculată prin formula MDRD care necesită vârsta, sexul, rasa și valoarea creatininei serice a pacientului<sup>52</sup>. Valorile ratei filtrării glomerulare sub 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> indică boală renală cronică stadiul 3, în timp ce valorile sub 30 și 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> indică boală renală cronică stadiul 4 și, respectiv, 5242. Cealaltă formulă (așa-numita formulă Cockcroft-Gault) estimează clearance-ul creatininei și se bazează pe vârsta, sexul, greutatea corporală și valoarea creatininei serice a pacientului<sup>51</sup>. Această formulă este validă în domeniul de valori > 60 ml/min, dar supraestimează clearance-ul creatininei în boala renală cronică stadiul 3-5242. Ambele formule sunt de ajutor în detecția funcției renale ușor alterate, în situația în care valorile creatininei serice sunt încă în limite normale<sup>242</sup>. Reducerea ratei filtrării glomerulare și creșterea riscului cardiovascular pot fi, de asemenea, sugerate de nivelurile serice crescute de cystatin C<sup>243</sup>.

O ușoară creștere a creatininei serice (până la 20%) poate apare uneori la inițierea sau modificarea terapiei antihipertensive, dar aceasta nu trebuie considerată ca semn al deteriorării renale progresive. Hiperuricemia este frecvent întâlnită la hipertensivii netratați (în special în pre-eclampsie) și s-a arătat că se corelează cu un debit renal scăzut și cu prezența nefrosclerozei.

În timp ce concentrația creatininei serice crescută sau rata filtrării glomerulare estimată scăzută (sau clearance-ul creatininei) arată o rată a filtrării glomerulare redusă, creșterea excreției urinare de albumină sau proteine arată o alterare a barierei de filtrare glomerulară. S-a arătat că microalbuminuria (Tabelul 2) este predictor al dezvoltării nefropatiei diabetice în diabetul de tip 1 și 2245, în timp ce prezența proteinuriei indică în general existența leziunilor parenchimatose renale constituite. Atât la pacienții hipertensivi diabetici, cât și la cei non-diabetici, microalbuminuria, chiar sub valorile prag utilizate în prezent, s-a arătat că este predictor al evenimentelor cardiovasculare și a fost raportată în câteva studii o relație continuă între mortalitatea cardiovasculară și non-cardiovasculară și raportul proteine urinare/creatinină > 3,9 mg/g la bărbați și 7,5 mg/g la femei. De aceea, termenul de microalbuminurie poate induce în eroare (pentru că sugerează în mod fals o leziune minoră) și ar trebui înlocuit cu cel de "grad scăzut de albuminurie". Microalbuminuria poate fi măsurată din spoturi urinare (probele urinare pe 24 ore sau cele nocturne trebuie descurajate datorită lipsei de acuratețe), prin raportarea concentrației albuminei urinare la concentrația creatininei urinare. Testele tip dipstick clasice detectează albuminuria peste 300 mg/g creatinină iar testul dipstick pentru microalbuminurie la valori de peste 30 mg/g creatinină. Teste dipstick sensibile pentru domenii mai joase ale albuminuriei sunt în cercetare.

În concluzie, identificarea alterării funcției renale la un pacient hipertensiv, exprimată prin oricare dintre anomaliiile menționate mai sus, este frecventă și constituie un foarte puternic predictor al evenimentelor cardiovasculare ulterioare și al decesului, chiar la pacienții tratați<sup>179, 249, 253</sup>. De aceea, se recomandă estimarea ratei filtrării glomerulare și identificarea prezenței proteinuriei (prin metoda dipstick) la toți pacienții hipertensivi. La pacienții cu test dipstick negativ, albuminuria de grad scăzut ar trebui, de asemenea, să fie determinată în urină, utilizând una dintre metodele validate, cel puțin de două ori cu ocazii diferite. Albuminuria ar trebui corelată cu excreția urinară a creatininei, cu aplicarea criteriilor specifice în funcție de sexul pacientului.

### 3.6.4. Examenul fund de ochi

Spre deosebire de anii '30, când Keith, Wagener și Barker au clasificat modificările retiniene hipertensive în 4 stadii<sup>254</sup>, astăzi, majoritatea pacienților hipertensivi se prezintă precoce la medic, iar hemoragiile și exudatele (stadiul 3), ca să nu mai vorbim de edemul papilar (stadiul 4), sunt observate foarte rar. Dimpotrivă, modificările retiniene din stadiul 1 (îngustarea arteriolară focală sau difuză) și stadiul 2 ("nipping" arterio-venos - devierea venelor la intersecția cu arterele) sunt mult mai frecvent raportate, comparativ cu markerii leziunilor de organ cu semnificație clinică dovedită (hipertrofia ventriculară stângă, plăcile aterosclerotice carotidiene și microalbu-minuria)<sup>255</sup>, dar capacitatea acestor grade mai ușoare de retinopatie de a fi folosite pentru evaluarea prognosticului a fost pusă în discuție<sup>255, 257</sup>. Aceasta deoarece aceste modificări par să fie alterări arteriolare nespecifice, cu excepția pacienților tineri, la care orice modificare a retinei normale ar trebui să fie

îngrijorătoare. Spre deosebire de aceasta, modificările retiniene din stadiile 3 și 4 se asociază cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare<sup>258, 259</sup>. Au fost studiate o serie de metode mai selective pentru a obiectiva leziunile oculare în hipertensiune<sup>260</sup>. De exemplu, fotografiile digitale retiniene pot fi analizate printr-un program semiautomat pentru a cuantifica caracteristicile geometrice și topografice ale arborelui arteriolar și venular. Această metodă a identificat alterările topografice ale vascularizației retiniene legate de hipertensiune<sup>261</sup> și a arătat că îngustarea arteriolelor și venulelor retiniene poate preceda dezvoltarea hipertensiunii<sup>262, 263</sup>. Totuși, utilizarea acestei metode este încă limitată în principal la cercetare.

### 3.6.5. Creierul

La pacienții care au prezentat un accident vascular cerebral, tehnicile imagistice permit îmbunătățirea diagnosticului privind existența, tipul și localizarea unei anumite leziuni<sup>264, 265</sup>. Tomografia computerizată craniană (CT) reprezintă procedeul standard pentru diagnosticul unui accident vascular cerebral dar, cu excepția recunoașterii prompte a hemoragiei intracraniene, CT este înlocuit progresiv de rezonanța magnetică nucleară (RMN). RMN bazată pe difuziune poate identifica leziunea ischemică în câteva minute după ocluzia arterială. Mai mult decât atât, RMN, în special secvențele FLAIR (fluid attenuated inversion recovery), este superior față de CT în identificarea infarctelor cerebrale silențioase, marea majoritate a acestora fiind mici și profunde (infarcte lacunare). Câteva studii au arătat că infarctele cerebrale mici silențioase, microhemoragiile și leziunile substanței albe detectate prin RMN nu sunt rare în populația generală<sup>266, 267</sup>, și că prevalența lor crește cu vârsta și prezența hipertensiunii și se asociază cu un risc crescut de accident vascular cerebral, alterări cognitive și demență<sup>267, 269</sup>. Problemele legate de disponibilitate și costuri nu permit utilizarea largă a RMN în evaluarea hipertensivilor vârstnici, dar infarctele cerebrale silențioase ar trebui căutate la toți hipertensivii cu tulburări neurologice și, în special, cu tulburări de memorie. Deoarece tulburările cognitive la vârstnici sunt, cel puțin parțial, legate de hipertensiune<sup>270, 272</sup>, teste adecvate de evaluare cognitivă ar trebui utilizate în evaluarea clinică a hipertensivului vârstnic.

## 4. DOVEZI PRIVIND MANAGEMENTUL TERAPEUTIC AL HIPERTENSIUNII ARTERIALE

### 4.1. Introducere

Recomandările privind tratamentul hipertensiunii arteriale sunt precedate de câteva considerații privind puterea dovezilor disponibile despre beneficiile asociate tratamentului antihipertensiv, precum și beneficiile comparative ale diferitelor clase de medicamente. Există un consens că studiile mari randomizate care măsoară evenimentele fatale și non-fatale reprezintă cea mai puternică dovadă disponibilă. Totuși, se recunoaște și faptul că studiile randomizate bazate pe evenimente au limitele lor.

Printre acestea se numără necesitatea de a selecta pacienți vârstnici sau alți pacienți cu risc crescut pentru a mari numărul de evenimente adunate și a create, astfel, puterea studiului, ceea ce înseamnă că populația de pacienți tineri, fără complicații, cu risc scăzut, este rareori reprezentată, existând în consecință puține informații disponibile direct despre beneficiile tratamentului la o populație largă de hipertensivi. Mai mult decât atât, programele terapeutice ale studiilor deseori diferă de practica terapeutică obișnuită, deoarece medicamentele sunt randomizat alocate la începutul studiului și sunt continuate chiar în absența unui efect hipotensor, în timp ce în practică doctorii nu continuă să prescrie un medicament inefficient; astfel, în studii, dar nu și în practică, beneficiile apărute la subiecții responsivi atribuite tratamentului sunt micșorate de lipsa beneficiilor la subiecții non-responsivi.

Poate cea mai importantă limitare a studiilor este durata scurtă a acestora (în majoritatea cazurilor 4-5 ani), în timp ce speranța de viață, și în speță durata tratamentului așteptată, este, în mod real, pentru hipertensivii de vârstă medie, de 20-30 ani. Beneficiile terapeutice pe termen lung, precum și diferențele între beneficii între diferite clase de medicamente au fost recent investigate prelungind observația pacienților după sfârșitul studiului, dar aceasta se poate face doar într-o manieră necontrolată, ceea ce limitează valoarea acestor rezultate.

O abordare suplimentară a evaluării beneficiilor unor tratamente este utilizarea unor obiective intermediare, cum este disfuncția subclinică de organ. Dovezile din studii utilizând asemenea obiective nu au aceeași greutate ca cele bazate pe obiective "grele" (infarct miocardic fatal sau non-fatal, accident vascular cerebral, mortalitate de toate cauzele sau cardiovasculară). Totuși, există multe dovezi care demonstrează că anumite măsurători ale disfuncției subclinice de organ au valoare predictivă puternică pentru evenimente ulterioare fatale sau non-fatale și că modificări induse de tratament asupra proteinuriei sau hipertrofiei ventriculare stângi evaluate ecografic sau electrocardiografic sunt predictive pentru reducerea evenimentelor "grele" (vezi Capitolele 3.6 și 4.5). Aceste observații, precum și simpla considerate că evenimentele nu pot apare într-un sistem cardiovascular sănătos, ci sunt întotdeauna precedate de alterări în structura sau funcția organului, face ca această abordare să fie valoroasă, iar informațiile din studii utilizând ca obiectiv afectarea organelor țintă să fie luate în considerare. Similar, o abordare valoroasă cu scopul de a extinde dovezile beneficiului tratamentului pe o scală mai mare de timp, este de a utiliza ca obiectiv incidența agravărilor bolilor, cu un impact prognostic negativ dovedit, precum diabetul zaharat, dezordinile metabolice și boala renală în stadiul terminal. Boala renală în stadiul terminal este asociată cu o creștere importantă a riscului cardiovascular și a fost utilizată ca endpoint în câteva studii terapeutice. Diabetul nou instalat a fost de asemenea utilizat ca obiectiv intermediar, iar valoarea sa predictivă este discutată în amănunt în Capitolul 4.5.5.

În final, de câte ori este util, informațiile furnizate de către meta-analize au fost analizate cu atenție, deși meta-analizele nu au fost considerate neapărat ca reprezentând nivelul cel mai de sus al dovezilor. Deși meta-analizele au o putere statistică mai mare decât studiile individuale și pot furniza măsuri medii ale efectelor terapeutice, ele au și câteva limitări. Prin definiție, ele sunt analize post-hoc, alegerea studiilor ce sunt incluse este adesea arbitrară, studiile incluse sunt deseori neomogene, cu diferențe ce nu întotdeauna ar putea fi estimate de către testele statistice. De aceea, meta-analizele au fost

privite critic, ca de altfel și alte surse de informații.

#### 4.2. Studii bazate pe eveniment care compară tratamentul activ cu placebo

Studiile randomizate placebo-control, investigând beneficiile scăderii tensiunii arteriale, au fost numeroase și au avut rezultate inechivoce. Ele au fost incluse în câteva meta-analize ce au determinat acumularea unui număr foarte mare de pacienți. Rezultatele pot fi rezumate în felul următor: 1) tratamentul antihipertensiv determină o reducere semnificativă a mortalității și morbidității cardiovasculare, cu un efect semnificativ mai mic pe mortalitatea de toate cauzele; 2) beneficiul este înregistrat de asemenea și la vârste înaintate, inclusiv la pacienții cu hipertensiune sistolică izolată; 3) reducerea proporțională a riscului cardiovascular este similară la bărbați și femei, iar tratamentul are efecte benefice pe populațiile caucaziene, asiatice și negre, sugerând un efect pe grupuri etnice variabile; 4) analizând evenimentele principale, tratamentul antihipertensiv s-a asociat cu o reducere majoră a riscului de accident vascular cerebral fatal sau non-fatal (aproximativ 30-40%), dar și evenimentele coronariene au fost reduse, la un nivel mai mic (aprox 20%). În sfârșit, tratamentul pare să determine o reducere semnificativă a incidenței insuficienței cardiace. Meta-analizele studiilor placebo-controlate s-au adresat și efectelor terapeutice determinate de diferite medicamente, deși comparative sunt dificile, întrucât diferențele de tensiune arterială între grupul placebo și cel cu tratament activ a diferit între diversele studii. Totuși, rezultatele globale au arătat un efect benefic pe mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară, precum și pe evenimente specifice, atunci când un diuretic tiazidic sau un beta-blocant au fost utilizate ca primă terapie. Efecte benefice, Totuși, au fost înregistrate și la inițierea tratamentului cu blocante ale canalelor de calciu sau cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei.

Demonstrarea unor efecte benefice ale scăderii valorilor tensiunii arteriale au făcut inacceptabile din punct de vedere etic continuarea studiilor placebo-control, în al căror design intră un grup placebo netratat. Din acest motiv, mai multe studii recente au comparat un anumit medicament cu un grup placebo aflat în tratament antihipertensiv cu alte clase de antihipertensive. Acest lucru a adus dovezi suplimentare asupra beneficiului diverselor medicamente antihipertensive, dovedind și faptul că beneficiile pot fi substanțiate chiar și când reducerea tensiunii arteriale este mică și valoarea inițială a tensiunii arteriale este sub valoarea tradițional considerată ca definind hipertensiunea arterială. În studiul HOPE, la pacienții cu risc cardiovascular înalt (în special datorită istoricului de infarct miocardic) și cu terapie medicamentoasă multiplă, administrarea de ramipril a determinat o scădere modestă a tensiunii arteriale (de aproximativ 3 mmHg a tensiunii arteriale sistolice) și o reducere clară (-22%) a incidenței evenimentelor cardiovasculare prin comparație cu grupul placebo. În studiul FEVER, antagonistul de calciu felodipină a fost comparat cu placebo la pacienți hipertensivi cu risc moderat, a căror tensiune arterială a fost coborâtă sub 160/90 mmHg prin tratamentul de fond. În grupul cu felodipină tensiunea arterială a atins valori ușor mai joase decât în grupul placebo (-3,5/-1,5 mmHg), iar incidența tuturor evenimentelor cardiovasculare a fost semnificativ redusă cu aproximativ 28%. În studiul EUROPA, la pacienți cu boală coronariană (și deci cu medicație de bază multiplă), scăderea tensiunii arteriale (-5/-2 mmHg) de către inhibitorul enzimei de conversie (perindopril, cu posibila adăugare de indapamidă) a fost acompaniată de efecte cardiovasculare benefice față de placebo, independent de valoarea de bază a tensiunii arteriale. În studiul ACTION pe pacienți cu angină pectorală, o modestă scădere a tensiunii arteriale, obținută prin adăugarea de nifedipină cu eliberare prelungită peste restul medicației, a redus incidența evenimentelor cardiovasculare comparativ cu placebo, deși doar în subgrupul cu hipertensiune bazală. O reducere a evenimentelor cardiovasculare a fost observată și în studiul CAMELOT, efectuat pe pacienți coronarieni tratați, la care adăugarea de amlodipină a redus tensiunea arterială cu câțiva mm Hg în comparație cu placebo. Surprinzător, un alt studiu pe pacienți coronarieni cu diferențe tensionale similare, în care un alt inhibitor al enzimei de conversie a fost comparat cu placebo, nu a fost capabil să arate vreun beneficiu.

O abordare similară a fost utilizată pentru a studia noi medicamente, ca antagoniștii receptorilor de angiotensină. În studiul SCOPE la pacienți hipertensivi vârstnici (peste 70 de ani), antagonistul receptorilor de angiotensină candesartan, deseori administrat asociat la un diuretic, a redus modest tensiunea arterială față de placebo, administrat de asemenea peste un diuretic (diferența de 3,2/1,6 mmHg), dar cu o reducere semnificativă concomitentă a accidentului vascular cerebral non-fatal. În studiile RENAAL și IDNT pe pacienți hipertensivi cu diabet zaharat și nefropatie, adăugarea de antagonist de receptori de angiotensină, losartan și irbesartan peste o terapie antihipertensivă multiplă a încetinit progresia bolii renale (obiectivul primar), fără să arate un beneficiu semnificativ pe obiectivele cardiovasculare secundare, pentru a căror evaluare, totuși, studiile nu au fost suficient de puternice. Totuși, când aceste două studii au fost combinate într-o meta-analiză, o reducere semnificativă a morbidității cardiovasculare a fost identificată în grupul tratat cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină<sup>310</sup>. Astfel, se poate concluziona că reducerea tensiunii de către receptorii de angiotensina este de asemenea benefică.

#### 4.3 Studii bazate pe eveniment comparând scăderea tensională mai mult sau mai puțin intensă

Majoritatea informațiilor disponibile încă se bazează pe cel mai mare studiu de acest tip, studiul HOT, dar date adiționale din studii mai mici, majoritatea pe pacienți diabetici, sunt de asemenea disponibile. Datele din 5 studii pe aproximativ 22.000 de pacienți au fost incluse în meta-analiza BPLTT (trialurile de tratament privind scăderea tensiunii arteriale), rezultatele arătând beneficii semnificative din reducerea mai intensă a tensiunii arteriale, mai ales asupra evenimentelor cardiovasculare majore și a accidentului vascular cerebral, și în mod deosebit la pacienții diabetici. Informații suplimentare au provenit din studii recente placebo-control (vezi mai sus), în care grupul placebo a primit oarecum o terapie antihipertensivă mai puțin intensă. În final, dovezi indirecte au fost oferite și de studii precum HDFP, care au comparat



regimuri de tratamente active de intensitate diferită și care nu au atins valori tensionale echivalente în cele două brațe. Aproape invariabil, o scădere mai mare a tensiunii arteriale a fost acompaniată și de un trend de scădere a accidentelor vasculare cerebrale (vezi Capitolul 4.4.).

#### **4.4. Studii bazate pe eveniment ce compară diferite tratamente active**

După publicarea Ghidului ESH/ESC 2003, un număr mare de meta-analize comparând regimurile active au fost publicate de colaborarea BPLTT<sup>292</sup>. Am luat aceste metanalize ca bază pentru discuțiile următoare. Totuși, am discutat de asemenea și rezultatele studiilor mai recente care nu au fost incluse în meta-analizele BPLTT și am analizat critic unele probleme inerente din aceste studii și din diferitele tipuri de analize.

Într-adevăr, aceste studii furnizează informații importante asupra eficacității relative a diverse clase de medicamente antihipertensive, dar interpretarea lor este deseori dificilă datorită imposibilității de a atinge valori tensionale comparabile cu diferite regimuri de tratament. Deși diferențele tensionale sunt de obicei mici, chiar și aceste diferențe mici pot fi acompaniate de diferențe mari în ceea ce privește evenimentele ulterioare, iar ajustările statistice reprezintă o modalitate imperfectă de a minimaliza efectul incapacității de a atinge cerințele protocolului. Analizele de meta-regresie pot furniza informații ce iau în considerare diferențele în efectele tensiunii arteriale, dacă se înțelege că omogenitatea studiilor incluse într-o meta-regresie este chiar mai scăzută decât omogenitatea clasicelor meta-analize. În plus, studiile comparând diverși agenți terapeutici compară astăzi regimuri inițiate doar cu agenți diferiți, în timp ce majoritatea subiecților randomizați sfârșesc pe terapii de combinație incluzând agenți similar distribuiți ca în grupurile de comparație.

##### **4.4.1. Antagoniști de calciu versus diuretice tiazidice și beta-blocante**

O meta-analiză recentă a 9 studii comparând antagoniștii de calciu cu medicamentele tradiționale a fost efectuată utilizând datele a peste 68.000 de pacienți. Pentru reduceri ale tensiunii arteriale similare sau doar cu mici diferențe între grupuri, odd ratio, exprimând potențialul beneficiu al antagoniștilor de calciu asupra medicamentelor convenționale, a fost unitar, fără a se înregistra diferențe semnificative privind mortalitatea totală, mortalitatea cardiovasculară, toate evenimentele cardiovasculare și infarctul miocardic. Antagoniștii de calciu au dovedit o ușoară protecție contra accidentului vascular cerebral, dar au demonstrat o abilitate mai redusă, comparativ cu medicația convențională, în a proteja contra creșterii incidenței insuficienței cardiace. Rezultatele au fost similare la pacienții diabetici și non-diabetici când aceștia au fost analizați separat. Studiul ASCOT a furnizat recent noi informații asupra eficacității comparative a tratamentului inițializat cu antagonist de calciu (amlodipina) sau medicamente convenționale<sup>330</sup>. Studiul INVEST, neinclus în meta-analiză, a arătat de asemenea incidențe egale ale evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană ischemică, la care tratamentul a fost început cu un antagonist de calciu (verapamil, deseori combinat cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei) sau cu un beta-blocant (atenolol, deseori combinat cu un diuretic)<sup>331</sup>. Tratamentul bazat pe amlodipină a determinat o ușoară reducere a tensiunii arteriale față de grupul control, acompaniată de o reducere semnificativă a accidentului vascular cerebral, a mortalității cardiovasculare și de toate cauzele. Ca în majoritatea studiilor, majoritatea pacienților din trialul ASCOT au primit terapie combinată (antagonist de calciu cu IEC versus beta-blocant cu diuretic tiazidic).

##### **4.4.2. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei versus diuretice tiazidice și betablocante**

Analiza BPLTT a inclus 6 studii cu un număr total de 47.000 de pacienți randomizați, la care s-au comparat inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IEC) cu diureticele și beta-blocante<sup>292</sup>. Odd ratio finale ce exprimă posibilele beneficii ale IEC versus tratament convențional au fost foarte aproape de 1 și nu s-au găsit diferențe semnificative privind mortalitatea totală, evenimentele cardiovasculare totale, mortalitatea cardiovasculară și boala coronariană ischemică. Totuși, au existat tendințe nesemnificative privind o protecție mai puțin eficientă a IEC față de insuficiența cardiacă congestivă și accidentul vascular cerebral. Diferențe nesemnificative ale odd ratio pentru evenimentele cardiovasculare totale sau specifice au fost de asemenea raportate de meta-analiza care a examinat separat pacienții diabetici de cei non-diabetici<sup>296</sup>.

Trebuie menționat că studiile care au comparat IEC cu diureticele nu au furnizat întotdeauna rezultate pe de-a întregul consistente. În cel de-al doilea studiu australian privind tensiunea arterială<sup>327</sup>, pacienții hipertensivi randomizați pentru a primi un IEC au avut un număr redus de evenimente cardiovasculare în comparație cu cei randomizați pe diuretice tiazidice, deși diferența a fost mică, evidentă doar la bărbați și semnificativă doar când și evenimentele recurente au fost incluse. În studiul ALLHAT<sup>322</sup>, dimpotrivă, pacienții hipertensivi tratați cu diureticul chlorthalidona au avut incidența similară a bolii coronariene ischemice (obiectiv primar) comparativ cu pacienții randomizați să primească IEC lisinopril, dar insuficiența cardiacă și accidentul vascular cerebral au fost semnificativ scăzute în grupul tratat cu diuretice (care a avut de asemenea o reducere mai mare a tensiunii arteriale).

##### **4.4.3. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei versus blocante ale canalelor de calciu**

Comparația acestor două clase de medicamente efectuată în meta-analiza BPLTT se bazează pe un număr total de aproape 26.000 de pacienți în 6 studii<sup>292</sup>. Rezultatele arată odd ratio ce exprimă beneficiile relative ale celor două regimuri aproape de unitate și un număr nesemnificativ diferit de evenimente coronariene totale, mortalitate cardiovasculară, mortalitate totală și boală coronariană ischemică. Protecția împotriva accidentelor vasculare cerebrale a fost pe de altă parte semnificativ mai mare la antagoniștii de calciu, în timp ce protecția față de insuficiența cardiacă a fost mai eficientă cu IEC.

##### **4.4.4. Antagoniști ai receptorilor de angiotensină versus alte medicamente**

Cinci studii au comparat antagoniștii receptorilor de angiotensină cu alte medicamente antihipertensive. Comparatorii diferiți utilizați fac meta-analiza acestor studii dificilă. În studiul LIFE<sup>332</sup>, pe mai mult de 9000 pacienți hipertensivi cu

criterii electrocardiografice de hipertrofie ventriculară stângă, tensiunea arterială medie a fost redusă în același grad în grupul tratat inițial cu losartan sau cu beta-blocantul atenolol. După aproximativ 5 ani de urmărire, pacienții tratați cu losartan au arătat o reducere semnificativă de 13% a evenimentelor cardiovasculare majore (obiectivul primar), fără diferență în incidența infarctului miocardic sau cu 25% diferență în incidența accidentului vascular cerebral. O reducere semnificativă a accidentului vascular cerebral non-fatal (Deși acesta nu a constituit obiectivul primar al studiului) s-a înregistrat și la pacienții vârstnici din studiul SCOPE, la care candesartanul a scăzut tensiunea arterială puțin mai mult decât placebo și tratamentele uzuale<sup>307</sup>. În studiul MOSES<sup>333</sup> pe aproximativ 1500 pacienți hipertensivi cu un eveniment cerebrovascular anterior, comparația a fost făcută între tratament inițiat cu eprosartan și antagonistul de calciu nitrendipină. În timpul unei urmăriri medii de 2,5 ani, pentru o scădere similară a valorilor tensiunii arteriale, s-a înregistrat semnificativ mai puține evenimente cardiovasculare la pacienții tratați cu eprosartan, în timp ce incidența accidentului vascular cerebral a fost scăzută doar dacă au fost luate în considerare și recurențele de accident vascular cerebral. În studiul JIKEY HEART<sup>334</sup> pe mai mult de 3000 de pacienți hipertensivi japonezi cu risc crescut datorită concomitenței bolii coronariene ischemice, insuficienței cardiace, diabetului sau multiplilor factori de risc, adăugarea de valsartan a redus tensiunea de la 139/81 mmHg la 132/78 mmHg. După o perioadă de tratament de 3 ani această scădere a tensiunii arteriale a fost acompaniată de o marcată scădere a incidenței accidentului vascular cerebral (40%) în comparație cu grupul la care s-a obținut o tensiune arterială doar puțin mai mare (132/78 mmHg) prin adăugarea altor medicamente la antagoniștii receptorilor de angiotensină. În sfârșit, în studiul VALUE mai mult de 15.000 de pacienți hipertensivi cu risc crescut au fost randomizați pentru a primi tratament cu valsartan versus antagonist de calciu amlodipină. După 5 ani de urmărire pacienții tratați cu amlodipină au avut o scădere ușoară a tensiunii arteriale, mai mare decât pacienții tratați cu valsartan.

Incidența deceselor și evenimentelor cardiace (principalul obiectiv) nu a diferit semnificativ între cele două grupuri, dar a existat o reducere semnificativă a infarctului miocardic și o tendință nesemnificativă de scădere a incidenței accidentului vascular cerebral în grupul cu amlodipină; pe de altă parte, riscul de insuficiență cardiacă a arătat o tendință în favoarea tratamentului cu valsartan. Datele au mai arătat că beneficiul antagoniștilor de receptori de angiotensină asupra prevenției apariției insuficienței cardiace este în mod particular mai mare la pacienții diabetici, dar numărul acestor observații este încă mic.

Au fost făcute recent afirmații asupra faptului că antagoniștii receptorilor de angiotensină ar determina o protecție mai redusă privind apariția infarctului miocardic față de alte medicamente antihipertensive. Totuși, aceste date nu au fost confirmate de o meta-analiză complexă publicată recent, care arată o incidență a infarctului miocardic similară cu cea apărând în cazul tratamentului cu alte medicamente. Comparații directe între efectele benefice globale și specifice ale antagoniștilor receptorilor de angiotensină și IEC (clase ce se opun specific influențelor cardiovasculare ale sistemului renină-angiotensină) nu sunt disponibile în hipertensiunea arterială; aceasta face ca rezultatele studiului ONTARGET pe pacienți hipertensivi sau normotensivi cu risc crescut, randomizați pentru a primi ramipril sau telmisartan, să fie de maximă importanță. Studii comparative randomizate în insuficiența cardiacă, sau la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă post-infarct miocardic, nu au arătat diferențe semnificative între pacienții tratați cu IEC sau antagoniști ai receptorilor de angiotensină, în ceea ce privește incidența accidentului vascular cerebral, a insuficienței cardiace și a evenimentelor coronariene majore. O meta-regresie recentă efectuată de BPLTT indică că antagoniștii de receptori de angiotensină au același efect benefic dependent de tensiunea arterială ca și IEC, Deși aceștia din urmă pot exercita și un efect benefic mic independent de tensiunea arterială.

#### 4.4.5. Studii cu beta-blocante

Beneficiul beta-blocantelor comparativ cu alte clase de agenți antihipertensivi a fost pus recent la îndoială de către rezultatele a două studii randomizate mari, studiul LIFE și studiul ASCOT, amândouă arătând superioritatea antagonistului de receptori de angiotensină, respectiv a antagonistului de calciu, față de beta-blocante, în ceea ce privește prevenția accidentului vascular cerebral (LIFE) sau a accidentului vascular cerebral și mortalității (ASCOT). Aceste două studii mari au influențat semnificativ o meta-analiză recentă care a concluzionat că inițierea terapiei cu beta-blocante este inferioară altor medicamente pentru prevenția accidentului vascular cerebral, dar nu și în prevenția infarctului miocardic sau în reducerea mortalității. Pe baza unei meta-analize similare, Institutul Național de Sănătate și Excelența Clinică din Marea Britanie (NICE) a recomandat utilizarea beta-blocantelor doar ca a patra linie de medicație antihipertensivă. Aceste concluzii trebuie evaluate cu grijă și cu o gândire critică. Ambele studii LIFE și ASCOT au fost caracterizate printr-o utilizare rapidă de la inițierea studiului a terapiei combinate, astfel că marea majoritate a pacienților randomizați pe beta-blocante au primit de fapt o combinație beta-blocant - diuretic tiazidic. O combinație asemănătoare de tratament a fost utilizată în grupul de tratament cu chlorthalidonă din studiul ALLHAT, care a eșuat în a dovedi inferioritatea acestei combinații, chiar și în prevenția accidentului vascular cerebral. De asemenea, în studiul INVEST, o strategie de tratament bazată pe administrarea inițială a unui beta-blocant, urmat de adăugarea, la majoritatea pacienților, a unui diuretic tiazidic, a fost acompaniată de o incidență a evenimentelor cardiovasculare globale și specifice similară cu grupul a cărei terapie a fost inițiată cu antagonistul de calciu verapamil și la care s-a adăugat IEC trandolapril. În sfârșit, o meta-analiză recentă a arătat că, în comparație cu placebo, terapia bazată pe beta-blocante a redus într-adevăr semnificativ accidentul vascular cerebral. Aceasta sugerează că cel puțin o parte din inferioritatea combinației beta-blocant - diuretic tiazidic raportată de studiul ASCOT s-ar putea datora unei reduceri mai mici a tensiunii arteriale, și în special a tensiunii arteriale centrale, ce a apărut în acest studiu cu acest regim terapeutic.

Combinaiții beta-blocant - diuretic tiazidic au fost în plus asociate cu tulburări metabolice și incidența crescută a diabetului nou descoperit (vezi Capitolul 4.5.5) și ar putea avea contraindicații specifice la pacienți predispuși la diabet. În orice caz, meta-analiza mai sus citată a studiilor cu tratament inițial cu beta-blocant a ilustrat dificultățile inerente din multe studii recente, în care combinative de medicamente fac dificilă atribuirea efectelor benefice sau dăunătoare uneia dintre componentele combinației.

#### 4.4.6. Concluzii

Studiile comparative randomizate au arătat că pentru reduceri similare ale tensiunii arteriale, diferențele între diferite clase de medicamente privind incidențele mortalității și morbidităților cardiovasculare sunt mici, întărind astfel concluzia că beneficiile lor se datorează în primul rând reducerii tensiunii arteriale per se. Datorită nefericitei incapacități a unora dintre studii de a atinge valori similare ale tensiunii arteriale între cele două brațe de tratament activ, au apărut repercusiuni asupra meta-regresiilor în care diferențele de tensiune arterială au fost luate în considerare. În ciuda unor limitări determinate de acest tip de abordare, după cum a fost menționat anterior, toate meta-regresiile recente au subliniat rolul important al scăderii tensiunii arteriale asupra incidenței tuturor evenimentelor specifice, cu excepția insuficienței cardiace: pentru fiecare scădere a tensiunii arteriale cu 10 mmHg, indiferent de medicamentul utilizat, atât accidentul vascular cerebral, cât și evenimentele coronariene sunt marcat reduse. Aceste meta-regresii au sugerat de asemenea că anumiți agenți terapeutici pot exercita un efect benefic specific independent de tensiunea arterială (o reducere a evenimentelor chiar și fără o diferență între valorile tensionale): antagonist de calciu asupra accidentului vascular cerebral, iar IEC asupra evenimentelor coronariene. Acest efect, totuși, este evident mult mai mic (5-10%) decât efectul dominant protectiv exercitat de scăderea tensiunii arteriale. Pe de altă parte, studii individuale și meta-analizele lor sunt în general concordante în a raporta o protecție mai scăzută a antagoniștilor de calciu, față de diuretice - beta-blocante, IEC și antagoniști ai receptorilor de angiotensină, în prevenția apariției insuficienței cardiace, independent de posibilele diferențe în tensiunea arterială în funcție de tratament. S-a remarcat că instalarea insuficienței cardiace este deseori un diagnostic dificil, diagnostic ce poate fi confundat cu edemele gambiere dependente de vasodilatație. Medicamente ca diureticele pot să nu prevină instalarea insuficienței cardiace, ci doar să-i ascundă simptomele. Aceste observații au determinat ca studii mai recente, precum VALUE, să considere doar spitalizările pentru insuficiența cardiacă ca un obiectiv potrivit, aducând astfel dovezi mai convingătoare asupra efectelor protective limitate ale antagoniștilor de calciu comparativ cu antagoniștii de receptori de angiotensină asupra apariției acestei condiții clinice. Este rezonabilă supoziția ca, în prevenția insuficienței cardiace, efectele humorale, diferit influențate de medicamentele antihipertensive, pot juca un rol direct relevant. Chiar și în aceste circumstanțe, totuși, scăderea tensiunii arteriale rămâne probabil de importanță esențială, pentru ca la pacienții hipertensivi și coronarieni din studiul ACTION o reducere a tensiunii arteriale de 14,6/7,6 mmHg în grupul randomizat să primească nifedipină cu eliberare prelungită a fost asociată cu o reducere de 38% a incidenței insuficienței cardiace ce necesită spitalizare față de grupul placebo.

#### 4.5. Studii randomizate bazate pe obiective intermediare

Posibilitatea unor diferențe relevante clinic între efectele benefice ale variatelor clase de antihipertensive nu ar trebui explorată doar pe studii bazate pe evenimente cardiovasculare majore. Afectarea subclinică a organelor apare mult mai devreme decât astfel de evenimente, într-un continuum al bolilor cardiovasculare, și poate fi mai susceptibilă la acțiuni specifice, diferențiale, ale claselor de medicamente antihipertensive<sup>274</sup>. Din această cauză, studiile randomizate utilizând ca obiectiv afectarea organelor țintă sunt de asemenea discutate.

##### 4.5.1. Inima

Multe studii au continuat să testeze efectele diferitelor medicamente antihipertensive pe hipertrofia ventriculară stângă asociată hipertensiunii arteriale, în general evaluată prin măsurarea ecocardiografică a masei ventriculului stâng, dar doar puține dintre aceste studii au folosit criterii suficient de stricte pentru a oferi informații pe care să te poți baza. Întrucât studiile pe pacienții cu hipertensiune arterială și hipertrofie ventriculară stângă nu pot fi placebo-controlate, ci trebuie să compare medicamente active, 1) un număr mare de pacienți trebuie incluși pentru a avea suficientă putere în a detecta diferențele probabil mici între cele două tipuri de tratamente, 2) durata tratamentului trebuie să fie de cel puțin 9-12 luni, 3) tensiunea arterială trebuie să fie egal redusă de cele două tratamente comparate și 4) precauții speciale trebuie luate pentru a evita regresia către medie și erorile de citire dacă secvența de ecocardiografii nu este făcută orb. Datorită limitărilor multor astfel de studii, meta-analizele nu pot oferi dovezi indiscutabile ale avantajelor unor clase de medicamente specifice.

Informații mai adecvate sunt oferite de un mare număr de studii mari, cu design adecvat. Trei dintre aceste studii au arătat o regresie egală a masei ventriculului stâng cu IEC (lisinopril, enalapril și respectiv fosinopril) și antagoniști de calciu (amlodipina, nifedipina și, respectiv, amlodipina); un studiu a arătat regresie egală a hipertrofiei ventriculare stângi de către antagonistul receptorului de angiotensină (candesartan) și IEC (enalapril); și un alt studiu a arătat regresie egală a masei VS de către un antagonist de calciu (lacidipina) și un beta-blocant (atenolol). Câteva studii au arătat în mod repetat o regresie mai mare a hipertrofiei ventriculare stângi cu antagonist receptorilor de angiotensină (valsartan, irbe-sartan și, respectiv, losartan) decât cu un beta-blocant (atenolol în toate studiile), iar această concluzie a fost întărită de substudiul ecocardiografic LIFE (pe 960 de pacienți) care a confirmat o reducere semnificativ mai mare a hipertrofiei ventriculare stângi de către losartan față de atenolol<sup>357</sup>. Alte două studii mari au comparat combinația fixă IEC - diuretic (perindopril - indapamida) cu beta-blocant (atenolol) sau, respectiv, enalapril, dar reducerea mai mare a masei VS cu combinația de medicamente a fost asociată cu o reducere mai mare a tensiunii arteriale<sup>358, 359</sup> și s-a corelat semnificativ cu reducerea

presiunii centrale<sup>360</sup>. Alte informații sunt furnizate de două studii utilizând rezonanța magnetică pentru a evalua masa ventriculului stâng. Într-un studiu relativ mare<sup>361</sup> blocantul de aldosteron, eplerenone, și IEC enalapril au avut eficiența similară, iar combinația dintre ele a fost mai eficientă ca fiecare agent în parte (dar cu o scădere mai eficientă a tensiunii arteriale). Un studiu mai mic comparând antagonistul de receptori de angiotensină telmisartan cu un beta-blocant (cu proprietăți alfa-blocante), carvedilol, a raportat un efect semnificativ mai mare al telmi-sartanului, pentru o reducere similară a tensiunii arteriale pe 24 h<sup>362</sup>.

În concluzie, informațiile din studii adecvate au arătat că reducerea tensiunii arteriale, indiferent de medicamentul sau combinația utilizată, este acompaniată de reducerea creșterii masei ventriculare stângi; ca eficiență echivalentă în această privință par să aibă IEC, antagonist de receptori de angiotensină și antagonist de calciu, precum și, probabil, antagoniștii de aldosteron, în timp ce antagoniștii receptorilor de angiotensină sunt superiori beta-blocantelor. În privința diureticelor, singurul studiu cu putere de predicție adecvată a arătat eficiența semnificativă a indapamidei<sup>363</sup>; același studiu a arătat superioritatea indapamidei față de enalapril. Întrucât acesta este singurul studiu care a arătat că un IEC nu induce regresia masei VS, nu poate fi trasată nici o concluzie privind eficacitatea comparativă a diureticelor față de IEC în regresia hipertrofiei VS.

Studii recente au furnizat în continuare informații clinice relevante: două studii pe termen lung au arătat că regresia hipertrofiei ventriculare stângi se menține pe termen lung (și atinge un maximum în 2-3 ani). Un studiu mare precum LIFE a fost capabil să arate că reducerea indusă de tratament a masei ventriculare stângi este semnificativ și independent asociată cu reducerea evenimentelor majore cardiovasculare, accidentelor vasculare cerebrale și cu mortalitatea cardiovasculară și de toate cauzele<sup>57</sup>, întregind informațiile oferite de alte studii observaționale pe termen lung<sup>61, 364, 365</sup>.

Interesul asupra componentei fibrotice a hipertrofiei ventriculare stângi a fost ridicat de accesibilitatea unor metode de investigare non-invasive: două studii recente randomizate, controlate, asupra regresiei hipertrofiei ventriculare stângi<sup>347, 356</sup>, au fost reanalizate prin tehnici de eco-reflectivitate, evidențiindu-se eficiența crescută a antagonistului de receptori de angiotensină, losartan, față de beta-blocantul atenolol, în scăderea indexului de ecoreflectivitate al fibrozei miocardice<sup>217, 366</sup>, precum și a altui antagonist de receptori de angiotensină, candesartan, față de IEC enalapril, prin scăderea aceluiași index de ecoreflectivitate<sup>367</sup>. Indicii biochimici de fibroză, precum propeptidele procolagenului de tip I și III, s-au modificat în direcția scăderii conținutului de collagen la pacienții primind losartan, dar nu și la pacienții primind atenolol, într-un studiu<sup>219</sup>, dar nu și în altul<sup>368</sup>. În două studii comparative, peptidele natriuretice au scăzut cu losartan și au crescut cu atenolol<sup>356, 369</sup>, sugerând efecte opuse asupra complianței ventriculare stângi.

Unele dovezi privind efectele diferite ale medicamentelor antihipertensive asupra hipertrofiei ventriculare stângi sunt de asemenea disponibile din studii electrocardiografice. Studiul LIFE a arătat că losartanul a fost semnificativ mai eficient față de atenolol în reducerea indicilor electrocardiografici de hipertrofie ventriculară stângă<sup>370</sup>, în paralel cu informațiile oferite de substudiul ecocardiografic<sup>357</sup>. Scăderea hipertrofiei ventriculare stângi electrocardiografic s-a asociat semnificativ cu reducerea ratelor de mortalitate și morbiditate cardiovasculară<sup>195</sup>. În două studii mai mici, un alt antagonist al receptorilor de angiotensină, irbesartan, s-a dovedit a fi mai eficient decât atenolol<sup>371</sup> în reducerea indicilor electrocardiografici de hipertrofie ventriculară stângă, la fel precum și IEC enalapril față de antagonistul de calciu nisol-dipina<sup>372</sup>.

Mai puține informații sunt disponibile privind efectul comparativ al diferitelor medicamente antihipertensive asupra anomaliilor diastolice, frecvent apărute la pacienții hipertensivi, deseori, dar nu întotdeauna, concomitente cu hipertrofia ventriculară stângă<sup>210</sup>. Două studii care au arătat o reducere mai mare a masei ventriculare stângi cu blocanții receptorilor de angiotensină (losartan, irbesartan) decât cu atenolol, nu au fost capabile să arate efecte diferite ale schemelor terapeutice asupra indicilor ecografici de funcție diastolică<sup>356, 373</sup>, dar nici nu au recrutat special pacienți care să aibă disfuncție diastolică. Studii mari având ca obiectiv primar disfuncția diastolică a ventriculului stâng sunt în curs de desfășurare în prezent.

Atenție a fost acordată recent și măsurării atriului stâng, a cărui mărime se corelează frecvent cu hipertrofia ventriculară stângă<sup>374</sup>, fiind și un predictor de evenimente cardiovasculare<sup>375</sup>, în paralel cu creșterea numărului de dovezi că medicamentele antihipertensive pot exercita un efect diferit asupra dezvoltării fibrilației atriale<sup>376</sup>. Două studii mari de hipertensiune<sup>277, 378</sup> au arătat că blocanții receptorilor de angiotensină, losartan și valsartan, s-au asociat cu o incidență mai scăzută a fibrilației atriale nou apărute decât beta-blocantul atenolol și, respectiv, antagonistul de calciu amlodipină. O incidență scăzută a fibrilației atriale nou apărute a fost de asemenea observată în trei studii de insuficiență cardiacă, în care un IEC, enalapril<sup>379</sup>, sau antagoniști de receptori de angiotensină, candesartan<sup>380</sup> și valsartan<sup>381</sup> au fost comparați cu placebo ca medicație adăugată la terapia de bază, în studiul LIFE, scăderea incidenței fibrilației atriale s-a corelat cu regresia hipertrofiei ventriculare stângi<sup>382</sup>. Studii mai mici s-au adresat efectelor antagoniștilor de receptori de angiotensină asupra fibrilației atriale recurente la pacienți cu antecedente de episoade aritmice. Aceste studii au raportat efecte favorabile atât ale irbesartan versus placebo, cât și ale losartan versus amlodipină<sup>384</sup>, medicamentele fiind adăugate în ambele cazuri la amiodaronă. Astfel, există dovezi puternice în favoarea efectelor benefice ale antagoniștilor de receptori de angiotensină comparativ cu beta-blocante, antagoniști de calciu sau placebo, privind fibrilația atrială nou apărută, și dovezi mai puțin puternice privind recurența fibrilației atriale. Nu există date disponibile privind comparația între blocante ale receptorilor de angiotensină și IEC. În acest domeniu, mai multe informații ar putea veni din studii specifice în desfășurare.

#### 4.5.2. Peretele arterial și ateroscleroza

Metanalizele studiilor randomizate ce au folosit grosimea intimă - medie la nivelul carotidei ca obiectiv principal<sup>386</sup> sunt

dificile datorită diferențelor remarcabile dintre studii: o parte dintre ele nu au suficientă putere statistică pentru a estima diferențe mici între măsurători dificile, altele nu au folosit controale interne pentru a evita erorile de citire și regresia către medie, iar cele care au folosit doar carotida comună ca obiectiv primar (index de hipertrofie vasculară) cu greu pot fi folosite împreună cu cele care au utilizat un obiectiv compozit, incluzând bifurcația și/sau carotida internă (indici de ateroscleroză).

În ceea ce privește carotida comună, trei studii de terapie activă versus placebo nu au fost capabile să evidențieze o eficacitate mai mare a IEC sau a beta-blocantului. Comparative între diverse regimuri de antihipertensive nu au arătat efecte diferite ale IEC versus diuretic tiazidic<sup>390</sup> și un efect sensibil mai mare a diverși antagoniști de calciu față de, respectiv, diuretic tiazidic, beta-blocant și IEC. Astfel, dovezile actuale sugerează că antagonist de calciu pot avea un efect mai mare față de alți agenți hipertensivi în ceea ce privește îngroșarea arterei carotide (posibil hipertrofie) dependentă de hipertensiune.

Luându-se în considerare un obiectiv compozit de îngroșare carotidiană intimă - medie, incluzând bifurcația și/sau carotida internă (acesta fiind mai degrabă un indice de ateroscleroză), studiile controlate versus placebo au arătat un efect mai mare al tratamentului activ cu antagonist de calciu<sup>393</sup>, IEC<sup>394</sup> și beta-blocant<sup>389</sup>, indicând posibil efectul antiaterosclerotic al scăderii tensiunii arteriale. Compararea între diferite regimuri antihipertensive atingând același nivel al valorilor tensionale au arătat de asemenea efecte consistente mai mari ale antagoniștilor de calciu față de hidroclorotiazide<sup>395</sup>, clortalidona<sup>222</sup> și atenolol, iar un studiu recent a arătat un efect mai mare al IEC decât al diureticului tiazidic. Studiul ELSA a arătat că scăderea progresivă a grosimii intimă - medie compozită este paralelă cu regresia mai mare a numărului de plăci, mai mare cu lacidipină decât cu atenolol. Totuși, compoziția peretelui arterial, investigat prin ecoreflectivitate testată histologic, nu a arătat modificări semnificative între lacidipină și atenolol. În concluzie, dovezi suficiente sunt disponibile pentru a spune că progresia aterosclerozei carotidiene poate fi întârziată prin scăderea tensiunii arteriale, iar antagonist de calciu au o eficacitate mai mare decât diureticele și beta-blocantele, iar IEC au o eficacitate mai mare decât diureticele.

Deși viteza undei pulsului este recunoscută ca o metoda clinică validată pentru a estima distensibilitatea arterelor mari, există puține studii adecvate care au investigat efectul terapiei antihipertensive per se și a diferitelor regimuri antihipertensive asupra acestui parametru vascular. Multe dintre aceste studii sunt mici, necomparative și nerandomizate, astfel că e dificil de concluzionat dacă scăderea descrisă a vitezei undei pulsului (și deci a rigidității arteriale) s-a datorat scăderii valorilor tensionale, unor proprietăți specifice ale agenților implicați sau regresiei către medie.

Un număr de studii mici, placebo-controlate, pe termen relativ scurt (doar câteva săptămâni) au sugerat că anumiți agenți antihipertensivi pot avea într-adevăr un efect favorabil asupra vitezei undei pulsului, dar scăderea observată ar putea fi de asemenea datorată reducerii tensiunii arteriale. Această concluzie este întărită de un studiu recent de scădere tensională în grade diferite, în care o reducere semnificativă a vitezei undei pulsului s-a găsit doar în grupul tratat mai intens. Dacă medicamente diferite exercită efecte diferite este încă neclar; patru studii recente comparative au avut rezultate opuse probabil datorită insuficienței puterii statistice a fiecăruia.

#### 4.5.3. Creierul și funcția cognitivă

Un număr limitat de studii randomizate ale terapiei antihipertensive au utilizat ca obiectiv leziunile cerebrale și disfuncția cognitivă. Un mic substudiu al trialului PROGRESS a explorat efectele scăderii tensiunii arteriale asupra progresiei bolii substanței albe cerebrale (evaluată prin rezonanță magnetică) și a arătat o reducere semnificativă în volumul mediu total al noilor leziuni în grupul în care tratamentul cu perindopril și indapamidă a redus tensiunea arterială cu 11/4 mmHg mai mult decât placebo<sup>405</sup>.

Studiile utilizând ca obiectiv măsurătorile cognitive au fost obiectul unei recente meta-analize. Trei studii, pe 13143 pacienți, au utilizat Mini-testul de Evaluare a Statusului Mental pentru performanța cognitivă și au găsit o mică, dar semnificativă îmbunătățire pentru o diferență de tensiune arterială versus placebo de -4,8/-2,6 mmHg. Cele cinci studii pe 717 subiecți care au investigat efectul reducerii valorilor tensionale asupra testelor de memorie logică au găsit că o reducere a tensiunii arteriale de 3,2/1,5 mmHg (versus placebo) a fost asociată cu o performanță semnificativ mai bună atât pe rezultatele imediate cât și pe testările tardive. Pe de altă parte, patru studii randomizate pe 2396 pacienți, care au analizat procesarea percepțională și abilitățile secvențiale, au găsit că o reducere medie a tensiunii arteriale de 17,1/7,0 mmHg s-a asociat cu un declin la test, mic, dar semnificativ. Astfel, se pare că scăderea tensiunii arteriale poate îmbunătăți performanța la testele screening de memorie și demență, susținând beneficiile terapiei antihipertensive asupra morbidității cerebrovasculare. Totuși, procesele percepționale și capacitatea de învățare pot să nu beneficieze de scăderea tensiunii arteriale, sugerând că diferite funcții cognitive pot fi influențate diferentiat. Trebuie spus că studiile care nu au arătat beneficiu asupra testelor de învățare și percepție au fost asociate cu o scădere mult mai mare a tensiunii arteriale, astfel că efectul de curba J nu poate fi exclus.

În final, multe din studiile testând funcția cognitivă au comparat medicamente antihipertensive active versus placebo, și foarte puține au comparat între ele regimuri de antihipertensive diferite. Astfel, nu există o dovadă fermă dacă anumite medicamente antihipertensive sunt mai benefice decât altele în prezervarea sau îmbunătățirea funcției cognitive. Totuși, trebuie menționat că doar un studiu placebo - controlat a raportat o reducere semnificativă a incidenței demenței, utilizând antagonistul de calciu nitrendipină ca medicament activ.

#### 4.5.4. Funcția renală și boala renală

Un număr foarte mare de studii randomizate au investigat efectele terapiei antihipertensive asupra unei diversități de

obiective renale, precum microalbuminuria și proteinuria, rata de filtrare glomerulară și boala renală în stadiul terminal, într-o varietate de condiții, precum diabetul, nefropatia diabetică, boala renală non-diabetică sau hipertensiunea arterială simplă. Datorită diversității condițiilor clinice, a obiectivelor utilizate, a puterii statistice a studiilor, subiectul nu este ideal pentru meta-analize, așa cum a fost arătat în dezbaterile intensă ridicată de o recentă meta-analiză. Probabil cea mai bună abordare este de a revizui datele disponibile într-o manieră critică și selectivă.

O mare problemă este dacă în prezența bolii renale, funcția renală este prezervată de o scădere a tensiunii arteriale mai mare decât în hipertensiunea arterială necomplicată, de exemplu sub 130/80 mmHg față de 140/90 mmHg. Deși acest lucru este recomandat de către toate ghidurile curente<sup>3, 30, 420</sup>, trebuie recunoscut că dovezile din studii care au randomizat pacienți cu boală renală pentru scădere tensională mai mică sau mai mare au consistență redusă. Dovezile se bazează în primul rând pe urmărirea pe termen lung a studiului MDRD, arătând o reducere semnificativă a bolii renale în stadiul terminal la pacienții cu boală renală predominant non-diabetică, când au fost randomizați la o reducere a tensiunii arteriale medii < 92 mmHg (de exemplu sub 120/80 mmHg) față de cei care au fost randomizați la o reducere < 107 mmHg (de exemplu sub 140/90 mmHg). Totuși, randomizarea la aceste obiective în alte studii pe pacienți cu boală renală diabetică<sup>422</sup> sau non-diabetică nu a fost acompaniată de o prezervare mai mare a funcției renale decât randomizarea la orice tensiune arterială mare. Într-un alt studiu pe pacienți normotensivi diabetici, la care tensiunea a scăzut < 120/80 mmHg, valsartan nu a influențat semnificativ clearance-ul la creatinină, mai mult decât un tratament mai puțin intens, care a atins valori tensionale ușor deasupra valorii de 120/80 mmHg, în schimb, excreția proteinelor urinare a fost influențată favorabil de regimul de scădere tensională mai agresiv. Într-un alt studiu asupra nefropatiei non-diabetice, scăderea suplimentară a tensiunii arteriale prin adăugarea unui antagonist de calciu la un IEC nu a redus suplimentar incidența bolii renale în stadiul terminal și a proteinuriei. Totuși, datele pozitive din MDRD au fost întărite de analize retrospective și observaționale asupra studiului IDNT și a 11 studii pe pacienți renali nondiabetici, care au arătat că reducerea tensiunii arteriale sistolice la cel puțin 120 mmHg poate fi benefică. În final, disputa asupra țintei de tensiune arterială necesară pentru prezervarea funcției renale la pacienții diabetici poate fi nenecesară în lumina nouă a dovezilor disponibile despre beneficiile reducerii tensiunii arteriale intensiv la acești pacienți, chiar mai jos de 130/80 mmHg, pentru reducerea evenimentelor cardio-vasculare. Proprietățile nefroprotectoare ale medicamentelor antihipertensive, în special ale IEC și antagoniștilor de receptori de angiotensină, au fost investigate recent de un număr mare de studii randomizate. Câteva studii placebo - controlate au arătat că antagonist receptorilor de angiotensină, IEC sau o doză mică de combinație IEC - diuretic întârzie boala renală în stadiu terminal și creșterea semnificativă a creatininei serice și reduce sau previne microalbuminuria și proteinuria, la pacienții cu nefropatie diabetică și non-diabetică. Un efect antiproteinuric versus placebo a fost demonstrat și la utilizarea spironolactonei. Cu excepția unui singur studiu<sup>430</sup>, în toate celelalte studii placebo - controlate efectele renale ale medicamentelor studiate au fost acompaniate de o scădere ușor mai mare a tensiunii arteriale, care ar putea fi măcar în parte responsabilă de efectele renale. În fapt, chiar și un antagonist de calciu (nitrendipina) a arătat că prezervă funcția renală mai bine decât placebo, în studiul SYST-EUR.

Compararea între diferite regimuri active a furnizat rezultate mai puțin clare. Două studii, unui pe pacienți cu nefropatie diabetică proteinurică<sup>309</sup> și altul pe nefropatie non-diabetică<sup>317</sup>, au arătat superioritatea antagonistului receptorului de angiotensină sau a IEC asupra antagonistului de calciu în întârzierea bolii renale în stadiu terminal și a creșterii semnificative a creatininei serice, dar o sub-analiză post-hoc a studiului ALLHAT pe acei pacienți hipertensivi care aveau reducerea funcției renale bazal (dar proteinuria nu era cunoscută) au arătat o incidență egală a acestor obiective la pacienții tratați cu diuretic, IEC sau antagonist de calciu<sup>438</sup>. Studii măsurând schimbările în rata de filtrare glomerulară au avut de asemenea rezultate inconsistente: doar un studiu a arătat un declin semnificativ mai mic cu IEC față de beta-blocant, în timp ce alte studii nu au fost capabile să demonstreze efecte diferite ale IEC față de antagoniști de calciu, beta-blocante sau antagonist al receptorilor de angiotensina sau asocierii antagonist de calciu și diuretic; efecte egale ale antagoniștilor de calciu și diureticelor au fost evidențiate de către un alt studiu.

Rezultate mai clare au fost obținute când au fost comparate efectele diferitelor regimuri antihipertensive asupra microalbuminuriei și proteinuriei. Blocanții receptorilor de angiotensină au fost cei mai eficienți în reducerea excreției proteice urinare față de betablocant, antagonist de calciu sau diuretic tiazidic, un antagonist de aldosteron s-a dovedit mai eficient decât un antagonist de calciu, și un IEC mai eficient ca un antagonist de calciu<sup>432</sup>. Rezultatele divergente ar trebui raportate, totuși, întrucât IEC au fost raportați ca având eficiență egală cu antagoniștii de calciu în trei studii sau cu diureticul în alt studiu.

De interes sunt câteva studii care au investigat combinația între antagoniștii receptorilor de angiotensină și IEC (comparativ cu monoterapia). Studiul COOPERATE a raportat reducerea progresiei nefropatiei non-diabetice de către combinație versus componentele combinației în monoterapie, fără o diferență semnificativă a tensiunii arteriale în cele două grupe de tratament<sup>446</sup>. Alte studii au arătat o acțiune antiproteinurică mai mare a combinației, asociată, totuși cu o reducere mai mare a tensiunii arteriale<sup>447, 448</sup>, într-adevăr, când IEC a fost titrat pentru a obține aceeași scădere tensională ca și cu ajutorul combinației, nu s-a mai observat nici o diferență în privința efectului antiproteinuric<sup>449</sup>. Studiile disponibile au fost incluse într-o recentă meta-analiză<sup>450</sup> care a confirmat acțiunea antiproteinurică mai mare a combinației, asociată cu o scădere mai mare a tensiunii arteriale. Pe de altă parte, două studii mici au sugerat că dozele foarte mari de antagonist de receptori de angiotensină pot exercita o acțiune antiproteinurică semnificativ mai mare decât doza standard, fără o creștere a efectului antihipertensiv<sup>451, 452</sup>. Aceste studii merită a fi confirmate de către studii mai mari.

#### 4.5.5. Diabetul nou instalat

Diabetul și hipertensiunea sunt deseori asociate<sup>453</sup>, iar combinația lor este cunoscută a avea consecințe nefaste<sup>454</sup>. Grija că unele medicamente antihipertensive pot exercita efecte metabolice indesezirabile a condus investigațiile (deseori post-hoc) către incidența diabetului nou apărut în studiile cu tratament antihipertensiv<sup>455</sup>. Aproape toate studiile cu terapie antihipertensivă utilizând ca obiectiv diabetul nou apărut au arătat o incidență semnificativ mai mare pentru diureticele tiazidice și/sau beta-blocante, în comparație cu TTHC antagoniști ai receptorilor de angiotensină sau antagoniști de calciu. Recent, antagonist receptorilor de angiotensină și IEC s-au dovedit a fi asociați cu o incidență semnificativ mai mică a diabetului nou apărut față de antagonist de calciu. Este dificil de concluzionat dacă agenții care interferă cu sistemul renina-angiotensină exercită o acțiune antidiabetogenă reală, sau pur și simplu nu au acțiunea diabetogenă a beta-blocantelor, diureticelor tiazidice și, într-un grad mai mic, a antagoniștilor de calciu<sup>455, 458</sup>. Singurul studiu de terapie antihipertensivă placebo-controlat care a raportat cazurile de diabet nou apărut, studiul SHEP, a descris recent o incidență mai mare a diabetului în brațul tratat cu medicație activă (diuretic și deseori beta-blocant)<sup>459</sup>. Observații similare au fost făcute și în studiul MRC la vârstnici, conform datelor oferite de o recentă meta-analiză<sup>460</sup>, care a raportat mai puține cazuri de diabet nou instalat la placebo față de grupul tratat cu diuretice sau beta-blocante. Alte studii controlate placebo în condiții diferite de hipertensiune (risc cardiovascular crescut, insuficiență cardiacă cronică) au arătat de asemenea o incidență mai scăzută a diabetului nou apărut pe pacienții tratați cu IEC sau antagoniști de receptori de angiotensină<sup>463</sup> decât la pacienții tratați cu placebo, dar în toate aceste studii placebo și, respectiv, tratamentul activ au fost adăugate la o terapie medicamentoasă multiplă, în care diureticele și beta-blocantele predominau la începutul tratamentului și puteau varia pe o durată incertă în timpul studiului. Același factor de confuzie face dificilă interpretarea unor rezultate negative recente ale studiului DREAM: în acest studiu administrarea de ramipril la subiecți cu toleranță alterată la glucoză nu a fost asociată cu o scădere consecutivă a incidenței diabetului nou apărut față de administrarea de placebo. Totuși, mai mult de jumătate dintre subiecți aveau hipertensiune și o treime aveau dislipidemie, un număr mare dintre ei primind și diverși agenți antihipertensivi și hipolipemianți. O foarte recentă meta-analiză a 22 de studii cu peste 160.000 de participanți a calculat că asocierea între diabetul nou apărut și agenții antihipertensivi este cea mai mică pentru antagonist receptorilor de angiotensină și IEC, urmați de antagonist de calciu și placebo, apoi betablocante și diuretice.

S-a sugerat că diabetul nou apărut "indus de tratament" nu ar avea același efect prognostic advers ca și diabetul apărut "spontan". Această afirmație s-a bazat pe observații că în timpul studiilor controlate, pacienții dezvoltând diabet nu au avut o morbiditate mai mare decât aceia fără diabet nou apărut. Totuși, se știe că complicațiile cardiovasculare urmează instalării diabetului după un anumit interval de timp (mai mult de 10 ani), mai mare decât perioada de urmărire posibilă în studii randomizate. Studii observaționale pe termen lung (16-30 de ani) au arătat o incidență semnificativ mai mare a complicațiilor cardiovasculare la pacienții care au dezvoltat diabet în timpul tratamentului antihipertensiv, efectuat predominant cu diuretice și beta-blocante. O excepție notabilă este studiul SHEP, cu o perioadă de urmărire de 14 ani<sup>459</sup>, în timpul căruia diabetul nou apărut la pacienții tratați activ (clortalidona plus, eventual, atenolol) nu s-a asociat cu o creștere a mortalității. O limitare a acestor studii pe termen lung este ca obiectivele microvasculare, spre exemplu complicațiile legate de hiperglicemie, nu au fost evaluate. Mai mult, studiile de urmărire pe termen lung nu pot fi făcute în condiții controlate, iar factorii de confuzie pot fi frecvenți și necunoscuți. Astfel, afirmația că diabetul indus medicamentos și cel spontan pot avea prognostic diferit pare imposibil de a fi confirmată sau infirmată. În absența unor alte dovezi de siguranță, incidența crescută a diabetului cu unele medicamente antihipertensive stârnește îngrijorări de care ar fi imprudent să nu ținem cont.

### 5. ABORDAREA TERAPEUTICĂ

#### 5.1. Când trebuie inițiat tratamentul antihipertensiv

Decizia de a începe tratamentul antihipertensiv ar trebui bazată pe două criterii, și anume 1) nivelul tensiunii arteriale sistolice și diastolice conform clasificării din Tabelul 1; 2) nivelul riscului total cardiovascular. Aceasta este ilustrată în Figura 2.

Tensiunea arterială (mmHg)					
Alți factori de risc, afectarea organelor țintă sau boală	Normală TAs 120-129 sau TAd 80-84	Înalt normală TAs 130-139 sau TAd 85-89	Hipertensiune grad 1 TAs 140-159 sau TAd 90-99	Hipertensiune grad 2 TAs 160-179 sau TAd 100-109	Hipertensiune grad 3 TAs 180 sau TAd 110
Nici un alt factor de risc	Fără intervenții asupra TA	Fără intervenții asupra TA	Schimbarea stilului de viață pentru câteva luni și tratament medicamentos dacă TA nu e controlată	Schimbarea stilului de viață pentru câteva săptămâni și tratament medicamentos dacă TA nu e controlată	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos imediat
1-2 factori de risc	Schimbarea stilului de viață	Schimbarea stilului de viață	Schimbarea stilului de viață pentru câteva săptămâni și tratament medicamentos dacă TA nu e controlată	Schimbarea stilului de viață pentru câteva săptămâni și tratament medicamentos dacă TA nu e controlată	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos imediat
≥ 3 factori de risc, sindrom metabolic sau afectarea organelor țintă	Schimbarea stilului de viață	Schimbarea stilului de viață și luarea în considerare a tratamentului medicamentos	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos imediat
Diabet zaharat	Schimbarea stilului de viață	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos imediat
Boală cardiovasculară sau renală stabilă	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos imediat	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos imediat	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos imediat	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos imediat	Schimbarea stilului de viață + Tratament medicamentos imediat

Figura 2. Inițierea tratamentului antihipertensiv

Toți pacienții la care măsurători repetate ale tensiunii arteriale au evidențiat hipertensiune de gradul 2 sau 3 sunt candidați clari la tratamentul antihipertensiv, deoarece, după cum s-a detaliat în Ghidul 2003 ESH/ESC<sup>3</sup>, un număr mare de studii placebo - controlate au demonstrat fără echivoc că la pacienții cu aceste valori tensionale reducerea tensiunii arteriale scade incidența morbidității cardiovasculare și a evenimentelor fatale, independent de nivelul de risc total (moderat, înalt sau foarte înalt)<sup>10, 23, 292, 471</sup>. Dovezile privind beneficiul tratării hipertensiunii de gradul 1 sunt admise cu mai multă prudență, întrucât nu există studii specifice adresate acestui obiectiv. Totuși, rezultatele recente ale studiului FEVER asupra efectului protector al scăderii tensiunii arteriale sistolice la < 140 mmHg față de valori ușor peste > 140 mmHg, chiar și la pacienți hipertensivi cu risc moderat<sup>301</sup>, conduce la recomandarea de a lua în considerare intervenția antihipertensivă când tensiunea arterială sistolică este > 140 mmHg.

La hipertensivii de orice grad de la 1 la 3, instrucțiuni privind schimbarea stilului de viață ar trebui date imediat ce hipertensiunea arterială este diagnosticată sau suspectată, în timp ce promptitudinea inițierii terapiei farmacologice depinde de nivelul riscului total cardiovascular. La pacienții hipertensivi cu risc crescut, studiul VALUE a arătat că brațul de tratament la care controlul tensiunii arteriale a fost oarecum întârziat s-a asociat cu un trend către mai multe evenimente cardiovasculare<sup>335</sup>. Mai mult decât atât, la pacienții hipertensivi din studiul ASCOT (care au avut factori de risc adiționali, Deși riscul total cardiovascular era mai mic ca în studiul VALUE), efectul benefic al tratamentului asociat cu un control tensional mai bun a fost evident în câteva luni<sup>472</sup>. Astfel, în Figura 2, timpul acceptabil de întârziere a estimării rezultatelor schimbării stilului de viață este mai scurt față de ghidurile anterioare<sup>3</sup>. Tratamentul medicamentos ar trebui prompt inițiat în hipertensiunea arterială de gradul 3, precum și în gradul 1 și 2 când riscul cardiovascular total este înalt sau foarte înalt. La hipertensivii de gradul 1 sau 2 cu risc cardiovascular total moderat, tratamentul medicamentos poate fi întârziat câteva săptămâni, iar la hipertensivii grad 1 fără alți factori de risc (risc adițional scăzut) câteva luni. Totuși, chiar și la acești pacienți lipsa controlului tensiunii arteriale după o perioadă potrivită de intervenții nonfarmacologice ar trebui să conducă la instituirea tratamentului medicamentos în plus față de modificările stilului de viață.

Când tensiunea arterială inițială este normal înaltă (130-139/85-89 mmHg), decizia de medicație antihipertensivă depinde de nivelul de risc. În caz de diabet, istoric de boală cerebrovasculară, coronariană sau arterială periferică, studii randomizate<sup>283, 300, 302, 305, 319</sup> au arătat că tratamentul antihipertensiv s-a asociat cu o reducere a evenimentelor cardiovasculare fatale și non-fatale, deși în alte două studii pe pacienți coronarieni nu s-a raportat nici un beneficiu al reducerii tensiunii arteriale<sup>306</sup> sau reducerea evenimentelor cardiovasculare a fost văzută doar când valorile tensionale inițiale se încadrau în aria de hipertensiune arterială<sup>304</sup>. Există și dovezi că la diabeticii cu excreție urinară proteică crescută, reducerea tensiunii arteriale la valori foarte scăzute (< 125/75 mmHg) se asociază cu reduceri ale microalbuminuriei și proteinuriei (predictori ai deteriorării renale și riscului cardiovascular)<sup>473</sup>, precum și cu o reducere a ratei de progresie spre stadii cu proteinurie mai severă.

Acesta este și cazul când valorile tensionale inițiale sunt sub 140/90 mmHg și sunt utilizate medicamentele cu un efect antiproteinuric direct, precum blocanții sistemului renină-angiotensină. Aceasta justifică recomandarea de a începe administrarea de medicamente hipotensoare (împreună cu modificări intense ale stilului de viață) chiar și la pacienții la care tensiunea arterială nu este crescută sau e normal înaltă (și uneori normală), dacă este asociată cu boala cardiovasculară sau diabet.

Nu este sigur dacă de abordări terapeutice similare (modificări intense ale stilului de viață combinate cu medicație antihipertensivă) ar putea beneficia și indivizi cu tensiune arterială normal înaltă și cu risc crescut prin prezența a trei sau



mai mulți factori de risc, a sindromului metabolic sau a afectării de organe. Ar trebui spus că studii observaționale prospective au demonstrat că subiecții cu tensiune arterială normal înaltă au o incidență mai mare a bolii cardiovasculare comparativ cu oamenii cu tensiune normală sau optimă. Mai mult decât atât, riscul de dezvoltare a hipertensiunii arteriale este mai mare la subiecții cu tensiune arterială normal înaltă decât la cei cu tensiune arterială normală sau optimă, cu creștere suplimentară a riscului când, așa cum se întâmplă deseori, factori de risc multipli și sindrom metabolic sunt prezenți. În final, instalarea hipertensiunii arteriale poate fi întârziată prin administrarea medicației antihipertensive. În contrast cu aceste argumente potențial favorabile stau rezultatele negative ale studiului DREAM, care a arătat că administrarea de ramipril la subiecții cu tulburări metabolice (majoritatea cu tensiune arterială normal înaltă sau hipertensiune grad 1 sau 2) nu a întârziat semnificativ instalarea diabetului sau nu a redus evenimentele cardiovasculare, în ciuda scăderii valorilor tensionale. Din păcate, studiul DREAM nu a avut putere suficientă pentru estimarea evenimentelor cardiovasculare și sunt necesare în acest moment studii cu suficientă putere predictivă pentru a lămuri acest aspect important. Pentru moment, subiecții cu un risc cardiovascular înalt datorită unor factori alții decât diabetul, dar cu tensiune arterială normal înaltă ar trebui sfătuiți pentru implementarea schimbării stilului de viață (inclusiv oprirea fumatului), iar tensiunea arterială ar trebui strict monitorizată datorită șansei relativ mari a acestor pacienți de a progresa spre hipertensiune, ce va necesita tratament medicamentos. Totuși, medicii și pacienții pot câteodată să ia în considerare medicația antihipertensivă, în special cea mai eficientă contra interesării organelor țintă, hipertensiunii noi instalate și a diabetului nou instalat. Măsurile privind stilul de viață și monitorizarea atentă a tensiunii arteriale ar trebui să constituie procedurile intervenționale la pacienții cu tensiune arterială normală și risc adițional scăzut sau moderat.

## 5.2. Obiectivele tratamentului (Casetă 8)

Principalul obiectiv al tratamentului la pacientul hipertensiv este de a atinge reducerea maximă a riscului total pe termen lung privind mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară. Aceasta presupune tratamentul tuturor factorilor de risc reversibili identificați, inclusiv fumatul, dislipidemia, obezitatea abdominală și diabetul, managementul adecvat al condițiilor clinice asociate, precum și tratamentul tensiunii arteriale ridicate per se.

### 5.2.1. Tensiunea arterială țintă în populația hipertensivă generală

Ghidul ESH-ESC 2003<sup>3</sup>, când a recomandat scăderea tensiunii arteriale sub 140/90 mmHg la toți pacienții hipertensivi, a admis că este doar o recomandare prudentă, întrucât studiile privind beneficiul atingerii acestui obiectiv au fost limitate la pacienți cu diabet sau boală cardiovasculară anterioară, analiza post-hoc a studiului HOT<sup>311</sup> indicând incidența cea mai scăzută a evenimentelor la tensiuni arteriale în jur de 138/83 mmHg. În plus față de dovezile revizuite de ghidul 2003<sup>3</sup>, alte dovezi indirecte susținând o țintă a tensiunii arteriale < 140 mmHg au fost furnizate de analizele post-hoc ale studiilor VALUE și INVEST. În studiul VALUE<sup>4</sup> pacienții hipertensivi la care tensiunea arterială a fost "controlată" de tratament (< 140/90 mmHg) au avut o incidență semnificativ mai mică a accidentului vascular cerebral, infarctului miocardic, insuficienței cardiace, precum și a mortalității și morbidității cardiovasculare, față de cei "necontrolați", independent de regimul de antihipertensive alocat. Rate scăzute ale evenimentelor cardiovasculare fatale și non-fatale au fost raportate la pacienți hipertensivi "controlați" versus "necontrolați" în studiul INVEST<sup>478</sup>. Toate aceste dovezi sunt în concordanță cu cele raportate de studii pe pacienți hipertensivi urmăriți în clinică, aceia atingând valori tensionale < 140/90 mmHg având rate de morbiditate și mortalitate cardiovasculare mai mici decât cei tratați dar necontrolați<sup>479</sup>. Datele obținute din afara analizelor de tip intenție de tratament ale studiilor randomizate trebuie interpretate cu grijă. Totuși, trebuie subliniat că recomandarea de a atinge o tensiune arterială țintă sub 140/90 mmHg e fundamentată acum de date directe, de când recentul studiu FEVER<sup>301</sup> a arătat că pacienții hipertensivi randomizați la tratament activ, care au atins valori tensionale de 138,1/82,3 mmHg, au avut o reducere de 28% a accidentului vascular cerebral, a evenimentelor coronariene, a mortalității cardiovasculare, în comparație cu cei randomizați la placebo, care au rămas la valori ale tensiunii arteriale de 141,6/83,9 mmHg.

Există de asemenea argumente în favoarea încercării de a atinge valori sub 90 mmHg diastolică și 140 mmHg sistolică, cât mai aproape de tensiunea arterială optimă, dacă este bine tolerată de pacient. 1) Rezultatele studiului HOT<sup>311</sup> au arătat că nu există creșteri ale riscului cardiovascular la pacienții randomizați la ținta cea mai joasă a tensiunii arteriale, un rezultat relevant pentru practica clinică datorită faptului că stabilirea unei ținte tensionale mai scăzute ar permite unui număr mai mare de subiecți să îndeplinească măcar țintele tradiționale. 2) Studiile observaționale au arătat o relație directă liniară între evenimentele cardiovasculare și valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice scăzute la 115-110 și respectiv 75-70 mmHg, fără dovezi în acest interval de fenomen de curba J<sup>711</sup>. 3) Dovezile privind creșterea protecției prin atingerea unor valori tensionale țintă joase cu tratament la pacienții hipertensivi cu risc crescut sunt detaliate mai jos.

### 5.2.2. Țintele tensionale la pacienții diabetici sau cu risc înalt sau foarte înalt

Pentru a maximiza protecția cardiovasculară la pacienții diabetici, este recomandabil ca tratamentul să fie mai intens și o țintă tensională < 130/80 mmHg a fost propusă. Există dovezi foarte solide privind efectul benefic (reducerea complicațiilor macrovasculare și microvasculare) al unei scăderi tensionale mai mari decât mai mici, în diabetul de tip 2, după cum a fost demonstrat de studiul HOT, UKPDS<sup>311, 427</sup> și confirmat de studiile ABCD<sup>319, 422</sup>. O meta-analiză recentă a studiilor disponibile la pacienții diabetici a calculat o incidență redusă a evenimentelor cardiovasculare (în special a accidentului vascular cerebral) cu tratament mai intensiv, la o diferență medie a tensiunii arteriale sistolice și diastolice între cele două grupuri în medie de 6,0 mmHg și respectiv 4,6 mmHg<sup>296</sup>. Totuși, dovezile privind beneficiul unei ținte tensionale stricte < 130/80 mmHg sunt mai limitate. Câteva studii randomizate au arătat beneficiul reducerii tensiunii arteriale diastolice la

valori foarte apropiate sau chiar sub 80 mmHg<sup>311, 319, 422, 427</sup>, dar foarte puține date sunt disponibile privind efectul benefic al reducerii tensiunii arteriale sistolice < 130 mmHg. Totuși, 1) în studiile ABCD<sup>319, 422</sup>, pe hipertensivi și normotensivi diabetici, valori tensionale sistolice de 132 și 128 mmHg, respectiv, au fost asociate cu incidențe mai scăzute ale obiectivelor (mortalitate totală și accident vascular cerebral, respectiv) decât în grupurile cu control mai puțin riguros al tensiunii arteriale (tensiune arterială sistolică de 138 mmHg, respectiv 137 mmHg), și 2) un studiu prospectiv observațional în cadrul programului UKPDS a găsit o relație semnificativă între urmărirea tensiunii arteriale sistolice și incidența complicațiilor macro și microvasculare la pacienții diabetici, cu o creștere continuă a complicațiilor pentru valori > 120 mmHg<sup>429</sup>.

Datele în favoarea unor ținte tensionale mai scăzute la pacienții cu risc înalt datorat altor factori de risc decât diabetul au putere variabilă. Dovezile cele mai clare se referă la pacienții cu accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitor în antecedente, întrucât în studiul PROGRESS<sup>283</sup> subiecții cu istoric de boala cerebrovasculară la care tratamentul a redus tensiunea arterială de la 147/86 mmHg la 138/82 mmHg au avut o reducere de 28% a recurenței accidentului vascular cerebral și de 26% a incidenței evenimentelor cardiovasculare majore, comparativ cu placebo, la care reducerea tensională a fost neglijabilă. Au existat de asemenea beneficii cardiovasculare substanțiale la pacienții normotensivi, la care valorile sub tratament au fost reduse la 127/75 mmHg. Mai mult decât atât, într-o analiză recentă post-hoc a studiului PROGRESS, o reducere progresivă a incidenței recurenței accidentului vascular cerebral (în special a celui hemoragic) a fost raportată până la reducerea valorilor tensiunii sistolice în jur de 120 mmHg<sup>480</sup>. Nivele mai scăzute de evidențe sunt disponibile pentru alte grupuri cu risc crescut. Într-o analiză post-hoc a unui subgrup din studiul HOT<sup>481</sup>, reduceri mai mari ale tensiunii arteriale diastolice și sistolice (82 versus 85 mmHg și 142-145 versus 145-148 mmHg) au fost asociate cu un beneficiu mare la pacienții cu risc cardiovascular înalt și foarte înalt (50% în populația HOT), dar nu și la pacienții cu risc mai scăzut. În studiile controlate placebo la supraviețuitorii unui infarct miocardic, administrarea de beta-blocante sau IEC<sup>482, 483</sup> a redus incidența infarctului miocardic recurent și a mortalității, chiar și când tensiunea arterială era normală. Totuși, datorită presupunerii unui efect protector al acestor medicamente per se, tensiunea arterială a fost rareori considerată ca un mecanism posibil, și deseori neraportată, deși atunci când a fost menționată era mai scăzută în grupul tratat activ decât în grupul placebo. Totuși, a fost notat în capitolul 5.1 că majoritatea studiilor placebo-controlate la pacienții cu angină pectorală sau boală coronariană ischemică<sup>302, 304, 305</sup> au furnizat dovezi privind reducerea incidenței evenimentelor cardiovasculare prin aducerea tensiunii arteriale la nivele scăzute (EUROPA: 128/78 față de 133/80 mmHg; ACTION hipertensivi: 137/77 față de 144/81 mmHg; CAMELOT: 124/76 față de 130/77 mmHg), deși într-un alt studiu pe pacienți anginoși ținte tensionale asemănătoare (129/74 mmHg față de 132/76 mmHg) nu au furnizat beneficii suplimentare<sup>306</sup>.

Nu există date privind obiectivele cardiovasculare pe baza cărora să se recomande valori țintă scăzute ale tensiunii arteriale la pacienții cu boală renală non-diabetică, dar dovezi suficiente, deși neconcludente, sugerează că valori sub 130/80 mmHg pot ajuta la preservarea funcției renale, în special în prezența proteinuriei (vezi Capitolul 4.5.4).

### 5.2.3. Țintele tensiunii arteriale la domiciliu și în ambulator

Dovezile în creștere privind importanța prognostică a tensiunii arteriale din ambulator și la domiciliu fac ca aceste măsurători să fie din ce în ce mai mult utilizate pentru evaluarea eficacității tratamentului. Pentru tensiunea arterială din ambulator, această abordare este susținută de dovezi că pentru valori similare ale tensiunii arteriale de cabinet, tensiuni arteriale mai scăzute în ambulator se asociază cu o rată a evenimentelor cardiovasculare mai redusă<sup>88</sup>. Totuși, nu există dovezi disponibile în acest moment care să stabilească ce valori tensionale în ambulator sau la domiciliu ar trebui considerate optime. Tensiunile arteriale în ambulator și la domiciliu sunt cu câțiva mmHg mai scăzute ca cele de cabinet (Tabelul 5), dar aceste diferențe sunt proporționale cu nivelul tensiunii arteriale de cabinet, adică sunt de obicei mai mari când tensiunea de cabinet este mai mare și sunt mai mici la valori ale tensiunii arteriale de cabinet reprezentând valorile țintă. Astfel, cu cât efectul hipotensor al tratamentului este mai mare în comparație cu valorile tensionale pe 24 de ore, este cu atât mai probabil ca tensiunea arterială optimă țintă să nu fie foarte diferită când este măsurată în cabinet sau în afara cabinetului.

### 5.2.4. Concluzii

Pe baza dovezilor existente se poate recomanda ca tensiunea arterială să fie scăzută cel puțin sub 140/90 mmHg la toți pacienții hipertensivi, și că valoarea tensională cea mai joasă tolerată trebuie urmărită. Tratamentul antihipertensiv ar trebui să fie mai agresiv la pacienții diabetici, la care ținta tensiunii arteriale < 130/80 mmHg pare a fi una rezonabilă. Ținte similare ar trebui adoptate și la indivizii cu istoric de boală cerebrovasculară și ar trebui cel puțin luată în considerare și la pacienții cu boală coronariană ischemică. Deși diferențe individuale între pacienți pot exista, riscul de subperfuzie a unor organe vitale este foarte scăzut, cu excepția perioadelor de hipotensiune posturală, care ar trebui evitate în special la pacienții vârstnici și diabetici. Existența unei curbe de forma J privind evenimentele legate de o valoare tensională atinsă a fost suspiciată ca rezultat al unor analize post-hoc, care au raportat o creștere a evenimentelor la tensiuni arteriale cu adevărat scăzute. Dovezi suplimentare că inflexiunea curbei poate apare doar la valori tensionale mult mai scăzute decât cele dorite cu terapia antihipertensivă au fost furnizate de studii randomizate la pacienți post-infarct miocardic sau cu insuficiență cardiacă cronică, la care beta-blocantele și IEC au redus incidența evenimentelor cardiovasculare, în ciuda scăderii valorilor tensionale de la tensiuni sistolice și diastolice deja destul de scăzute inițial.

Ar trebui menționat că, în ciuda utilizării pe scară largă a unui tratament polimedamentos, în majoritatea studiilor

tensiunea arterială sistolică medie atinsă a rămas deasupra valorii de 140 mmHg, și chiar în studiile ce au atins valori tensionale < 140 mmHg, rata de control a fost de 60-70% dintre pacienți. La subiecții diabetici, valorile medii cu tratament < 130 mmHg nu au fost niciodată obținute, cu excepția studiului ABCD pe normotensivi, care a recrutat pacienți cu tensiune arterială inițială normală sau normal înaltă. Atingerea țintelor tensionale recomandate mai sus poate fi astfel dificilă, iar dificultatea este cu atât mai mare când valorile tensionale inițiale sunt mari și la vârstnici, întrucât vârsta face creșterea tensiunii arteriale strict dependentă de fibroza și rigiditatea aortică. Dovezile studiilor au arătat și ca tensiunea arterială rămâne mai crescută la diabetici față de non-diabetici, utilizând aceeași combinație terapeutică sau chiar una mai puternică.

### 5.3. Cost - eficiența tratamentului antihipertensiv

Câteva studii au arătat că la pacienți cu risc înalt sau foarte înalt, tratamentul hipertensiunii este evident cost-eficient, prin faptul că reducerea incidenței bolilor cardiovasculare și a mortalității scade impresionant costurile tratamentului, în ciuda duratei sale pe toată viața<sup>494</sup>. Într-adevăr, este probabil ca beneficiul să fie cu atât mai mare dacă este calculat prin numărul de evenimente salvate pe an de tratament și exprimat prin așa numitul numărul necesar de tratat (number needed to treat sau 'NNT'). 1) În câteva studii placebo - controlate, un număr substanțial de pacienți randomizați la placebo au primit tratament, iar un număr de pacienți alocați tratamentului activ s-au retras, în timp ce ei au fost luați în considerare în grupul original, conform principiului intenție de tratament. 2) Unele studii arată că diferența între incidențele evenimentelor între grupurile tratate și placebo crește progresiv în câțiva ani de durată a studiului, ridicând posibilitatea unui efect protectiv mai mare pe termen lung prin scăderea valorilor tensionale; 3) La hipertensivii tineri cu risc scăzut ce par a avea un beneficiu relativ mic calculat pe o durată a tratamentului de 5 ani, acesta se poate traduce într-un număr substanțial de ani de viață adăugați, comparativ cu hipertensivii vârstnici cu risc crescut. Aceasta implică faptul că la subiecții mai tineri informația clinică poate furniza o estimare mai bună a beneficiilor decât datele obținute din studii. La pacienții tineri, scopul tratamentului nu este de a preveni evenimente fatale sau morbide improbabile din următorii ani, ci de a preveni instalarea și/sau progresia afectării organelor țintă care, pe termen lung, vor converti un pacient cu risc scăzut într-un pacient cu risc crescut. Câteva studii de terapie antihipertensivă, în special HDFP și HOT, au arătat că în ciuda unei scăderi tensionale intensive, incidența evenimentelor cardiovasculare rămâne mult mai mare la pacienții hipertensivi cu risc înalt sau cu complicate, decât la pacienții cu risc inițial scăzut sau moderat. Aceasta sugerează că unele dintre evenimentele cardiovasculare sunt dificil de a fi combătute, și restrângerea terapiei antihipertensive strict la pacienții cu risc înalt sau foarte înalt este departe de a fi o strategie optimă, în final, costul medicației antihipertensive este deseori pus în contrast cu măsurile privind schimbarea stilului de viață, care sunt considerate gratuite. Totuși, implementarea reală, și deci eficientă, a schimbărilor în stilul de viață necesită suport comportamental, consiliere și încurajare, costuri ce pot să nu fie neglijabile.

## 6. STRATEGII DE TRATAMENT

### 6.1. Modificări ale stilului de viață (Casetă 9)

Măsuri legate de stilul de viață trebuie instituite oricând este necesar, la toți pacienții, incluzând subiecții cu tensiune normal înaltă și pacienții care necesită tratament medicamentos. Scopul este reducerea tensiunii arteriale, controlul altor factori de risc și condiții clinice, și reducerea numărului și dozelor de agenți antihipertensivi care ar putea fi folosiți ulterior. Măsurile legate de stilul de viață care sunt larg acceptate ca scăzând tensiunea arterială sau riscul cardiovascular, și care trebuie avute în vedere la toți pacienții sunt: 1) încetarea fumatului, 2) reducerea greutateii la cei supraponderali, 3) moderație în consumul de alcool, 4) activitate fizică, 5) reducerea aportului de sare și 6) creșterea aportului de fructe și legume și scăderea aportului de grăsimi saturate și totale<sup>500</sup>. Obiceiurile de alimentație sănătoasă trebuie întotdeauna promovate. Cu toate acestea, măsurile legate de stilul de viață nu au dovezi în prevenția complicațiilor cardiovasculare la pacienții hipertensivi, iar complianța pe termen lung în implementarea lor este cunoscută ca fiind scăzută. Acestea nu trebuie niciodată să întârzie inutil instituirea tratamentului medicamentos, în special la pacienții cu nivele mai crescute de risc.

#### 6.1.1. Oprirea fumatului

Fumatul determină o creștere acută a tensiunii și frecvenței cardiace, modificări ce persistă mai mult de 15 minute după fumarea unei țigarete<sup>502</sup>. Mecanismul este probabil o stimulare a sistemului nervos simpatic la nivel central și la nivelul terminațiilor nervoase, care este responsabilă de o creștere a catecolaminelor plasmatice paralel cu creșterea tensiunii arteriale<sup>503, 504</sup>. În mod paradoxal, mai multe studii epidemiologice au arătat că nivelurile tensiunii arteriale printre fumători au fost la fel sau mai mici decât la nefumători<sup>506, 508</sup>, creșterea fiind în mod special mai pronunțată la marii fumători<sup>502</sup>. Fumatul a fost de asemenea raportat ca prezicând o creștere viitoare a tensiunii arteriale sistolice<sup>509</sup>, dar nici un efect cronic independent al fumatului nu a fost găsit în toate studiile<sup>510</sup> și încetarea fumatului nu scade tensiunea arterială<sup>511</sup>.

Fumatul este un factor de risc cardiovascular puternic<sup>512</sup> și încetarea fumatului este probabil singura cea mai eficace măsură legată de stilul de viață pentru prevenția unui mare număr de afecțiuni cardiovasculare, incluzând accidentul vascular cerebral și infarctul de miocard<sup>512, 514</sup>. Acest lucru este susținut de observația că cei care renunță la fumat înaintea vârstei medii au tipic o speranță de viață care nu este diferită de a celor care nu au fumat niciodată<sup>515, 516</sup>. De aceea, hipertensivii fumători trebuie sfătuiți cu privire la încetarea fumatului.

Când este necesar, terapia de substituție cu nicotină<sup>517</sup> sau terapia cu bupropion trebuie luate în considerare, de vreme ce ele par să faciliteze renunțarea la fumat<sup>518</sup>. Vareniclina este un nou agonist parțial al receptorului nicotinic de acetilcolina, dezvoltat special pentru renunțarea la fumat, cu eficiența documentată pe termen scurt și lung față de placebo<sup>519</sup>. Fumatul pasiv a fost acum demonstrat ca producând o creștere a riscului de boală coronariană și a altor boli legate de fumat<sup>520, 521</sup>.

Expunerea la fumat pasiv poate să fi scăzută în acele țări în care au fost introduse reguli pentru protecția non-fumătorilor și ex-fumătorilor de fumatul ambiental. Este de dorit ca acest lucru să devină obișnuit în toată Europa.

### 6.1.2. Moderarea consumului de alcool

Multe studii au arătat o asociere în formă de U sau de J a mortalității cu nivelul consumului de alcool, în care consumul ușor sau moderat a dus la o mortalitate redusă comparativ cu non-consumatorii, în timp ce marii băutori au o creștere a mortalității<sup>522</sup>, dar această relație a fost recent pusă la îndoială de o meta-analiză a datelor disponibile<sup>523</sup>. Relația dintre consumul de alcool, nivelurile tensiunii arteriale și prevalența hipertensiunii arteriale este lineară în populație<sup>524</sup>. Dincolo de aceasta, niveluri mari ale consumului de alcool sunt asociate cu risc mare de accident vascular cerebral<sup>525</sup>; aceasta este în mod special valabil pentru consumul necontrolat de alcool. Alcoolul atenuază efectele terapiei medicamentoase antihipertensive, dar acest efect este măcar în parte reversibil în decurs de 1-2 săptămâni prin moderarea consumului de alcool cu aproximativ 80%<sup>526</sup>. Marii băutori (5 sau mai multe doze standard pe zi) pot avea o creștere a tensiunii arteriale după oprirea bruscă a alcoolului și pot fi mai degrabă diagnosticați ca hipertensivi la începutul săptămânii dacă au un pattern de weekend al consumului de alcool. Trialurile de reducere a alcoolului au arătat o reducere semnificativă a tensiunii sistolice și diastolice<sup>500</sup>. Bărbații hipertensivi consumatori de alcool trebuie sfătuiți să-și limiteze consumul la maxim 20-30 de grame de etanol pe zi și femeile hipertensive la maxim 10-20 de grame de etanol pe zi. Ei trebuie avizați asupra riscului crescut de accident vascular cerebral asociat consumului necontrolat de alcool.

### 6.1.3. Restricția de sodiu

Studiile epidemiologice sugerează că aportul de sare prin dietă este un factor care contribuie la creșterea tensiunii arteriale și la prevalența hipertensiunii<sup>527, 528</sup>. Studiile randomizate controlate la pacienții hipertensivi<sup>500</sup> arată că reducerea aportului de sodiu cu 80-100 mmol (4,7-5,8 g clorură de sodiu) pe zi de la un aport inițial de aproximativ 180 mmol (10,5 g clorură de sodiu) pe zi scade tensiunea arterială în medie cu 4-6 mmHg<sup>529, 533</sup>, totuși cu o variabilitate mare interpacient. Restricția de sodiu poate avea un efect antihipertensiv mai mare dacă este combinată cu alte indicații dietetice<sup>500</sup> și poate permite reducerea dozelor și numărului de medicamente antihipertensive folosite pentru controlul tensiunii arteriale. Efectul restricției de sodiu asupra tensiunii arteriale este mai mare la negri, persoane de vârstă mijlocie și vârstnici ca și la indivizii cu hipertensiune, diabet sau boală cronică de rinichi, adică grupurile care au un sistem renină-angiotensină-aldosteron mai puțin responsiv<sup>534</sup>, a cărui activare împreună cu o activare a sistemului nervos simpatic<sup>535, 536</sup> poate contracara efectul de scădere a tensiunii produs de restricția de sodiu. Într-o dietă cu restricție de sare pacienții trebuie sfătuiți să evite adaosul de sare și alimentele care sunt în mod evident foarte sărate (în mod special alimentele procesate) și să mănânce mai ales mese gătite direct din ingrediente naturale conținând mai mult potasiu<sup>537</sup>. Un aport excesiv de sare poate fi o cauză a hipertensiunii rezistente. Aportul zilnic de sare adecvat recomandat a fost recent redus de la 100 la 65 mmol/zi corespunzând la 3,8 g/zi de clorură de sodiu ceea ce poate fi dificil de atins în mod curent. O recomandare care poate fi atinsă este de mai puțin de 5 g/zi de clorură de sodiu (85 mmol/zi)<sup>538</sup>.

### 6.1.4. Alte modificări ale dietei

În ultima decadă aportul crescut de potasiu și modelele de regim bazate pe dieta DASH (o dietă bogată în fructe, legume și produse sărace în grăsimi cu un conținut redus de colesterol ca și grăsimi saturate și totale)<sup>539</sup> au apărut ca având de asemenea efecte de scădere a tensiunii arteriale. Câteva mici trialuri clinice și meta-analizele lor au documentat faptul că doze mari de suplimentare cu acizi grași omega 3 polinesaturați (obișnuit denumite ulei de pește) pot scădea tensiunea arterială la indivizii hipertensivi, cu toate că efectul poate fi, de regulă văzut doar la doze relativ mari (> 3 g/zi)<sup>500, 540, 541</sup>. La indivizii hipertensivi reducerea medie de tensiune sistolică și diastolică a fost de 4 respectiv 2,5 mmHg<sup>542</sup>. Cât despre creșterea aportului exclusiv de fibre<sup>543, 544</sup> datele sunt insuficiente pentru a fi recomandat în vederea scăderii tensiunii arteriale. Suplimentarea calciului și a magneziului<sup>500, 545, 546</sup> a fost propusă ca mijloc de scădere a tensiunii arteriale dar datele nu sunt pe deplin convingătoare și sunt necesare studii adiționale înainte ca alte recomandări asupra altor diete specifice să poată fi făcute, inclusiv diete cu un conținut modificat în carbohidrați<sup>500, 547, 548</sup>. Ca măsură generală, pacienții hipertensivi trebuie sfătuiți să mănânce mai multe legume și fructe (4-5 porții sau 300 grame de legume pe zi)<sup>549</sup>, să mănânce mai mult pește<sup>550</sup> și să reducă aportul de grăsimi saturate și colesterol. Consilierea din partea unor dieteticieni profesioniști poate fi utilă.

### 6.1.5. Reducerea greutateii

Un număr substanțial de dovezi provenind din studii observaționale documentează faptul că greutatea corporală este direct asociată cu tensiunea arterială<sup>551</sup> și că excesul de grăsime predispune la creșterea tensiunii arteriale și hipertensiune<sup>552</sup>. Există de asemenea dovezi convingătoare că reducerea greutateii scade tensiunea arterială la pacienții obezi și are efecte benefice pe factorii de risc asociați cum ar fi: rezistența la insulină, diabetul, hiperlipidemia, hipertrofia ventriculară stângă și apneea obstructivă de somn. Într-o meta-analiză a studiilor disponibile reducerea medie a tensiunii arteriale sistolice și diastolice asociată cu o reducere în medie, în greutate de 5,1 kg a fost de 4,4 respectiv 3,6 mmHg<sup>553</sup>. Într-o analiză suplimentară de subgrup reducerea tensiunii arteriale a fost similară pentru indivizii non-hipertensivi și hipertensivi, dar a fost mai mare la cei care au pierdut în greutate. Analizele în cadrul trialurilor doză-răspuns<sup>554, 555</sup> și studiile prospective<sup>556</sup> au arătat de asemenea că reducerea mai mare în greutate duce la o scădere mai mare a tensiunii arteriale. Scăderi modeste în greutate, cu sau fără restricție de sodiu, pot preveni hipertensiunea la indivizii supraponderali cu tensiune arterială normal-înaltă<sup>557</sup> și pot facilita scăderea medicației și retragerea medicamentelor<sup>558, 559</sup>. Deoarece la indivizii de vârstă medie greutatea corporală prezintă frecvent o creștere progresivă (0,5-1,5 kg/an) stabilizarea greutateii poate fi considerată un scop

util de urmărit.

### 6.1.6. Exercițiul fizic

Lipsa de antrenament fizic este un predictor puternic de mortalitate cardiovasculară, independent de tensiunea arterială și de alți factori de risc<sup>560</sup>. O meta-analiză a unor trialuri randomizate controlate<sup>561</sup> a concluzionat că antrenamentul de rezistență aerobă dinamică reduce tensiunea arterială sistolică și diastolică de repaus cu 3,0/2,4 mmHg și tensiunea ambulatorie din timpul zilei cu 3,3/3,5 mmHg. Reducerea tensiunii arteriale de repaus a fost mai pronunțată la grupul hipertensiv (-6,9/-4,9 mmHg) decât la cel normotensiv (-1,9/-1,6 mmHg). Chiar nivele moderate de exercițiu au scăzut tensiunea arterială<sup>562</sup> iar acest tip de antrenament a redus de asemenea greutatea corporală, grăsimea corporală și circumferința taliei și a crescut sensibilitatea la insulină și nivelurile de HDL-colesterol. Antrenamentul de rezistență dinamică a scăzut tensiunea arterială de repaus cu 3,5/3,2 mmHg<sup>563</sup>. Astfel pacienții sedentari trebuie sfătuiți să desfășoare exerciții de intensitate moderată într-o manieră regulată, de exemplu 30-45 de minute pe zi<sup>564</sup>. Tipul de exercițiu trebuie să fie în primul rând activitate fizică de duranță (mers, jogging, înot) suplimentat cu exerciții de rezistență. Gradul de evaluare a statusului cardiovascular înaintea antrenamentului va depinde de extinderea exercițiului vizat și de semnele și simptomele pacientului, de riscul cardiovascular total și condițiile clinice asociate. Cu toate acestea exercițiul izometric intens, cum ar fi ridicarea de greutăți mari, poate avea un efect presor marcat și ar trebui evitat. Dacă hipertensiunea este slab controlată exercițiile fizice grele ca și testarea maximală de efort ar trebui descurajate și amânate până când tratamentul medicamentos adecvat va fi fost instituit și tensiunea arterială scăzută<sup>566</sup>.

## 6.2. Terapia farmacologică (Casetele 10 și 11)

### 6.2.1. Alegerea medicamentelor antihipertensive

Numărul mare de trialuri randomizate privind terapia antihipertensivă, atât cele comparând tratamente active versus placebo, cât și cele comparând regimurile de tratament bazate pe diverse componente, confirmă concluzia ghidului ESH/ESC 2003<sup>3</sup> că: 1) principalele beneficii ale tratamentului antihipertensiv sunt datorate scăderii tensiunii arteriale per se, și sunt în mare măsură independente de medicația folosită, și 2) diureticele tiazidice (ca și clortalidona și indapamina), betablocantele, calci antagoniști, inhibitorii ECA și antagoniștii de receptori de angiotensină pot scădea adecvat tensiunea arterială și pot reduce efectele cardiovasculare în mod semnificativ și important. De aceea toate aceste medicamente sunt potrivite pentru inițierea și menținerea tratamentului antihipertensiv, atât ca monoterapie cât și în anumite combinații între ele. Fiecare din clasele recomandate poate avea proprietăți specifice, avantaje și limite, care sunt discutate în paragrafele următoare astfel încât medicii să poată face cea mai potrivită alegere pentru fiecare pacient individual.

Am menționat în capitolul 4.4.5 că în două studii mari și într-o recentă meta-analiză, B-blocantele au avut o abilitate redusă de a proteja împotriva accidentului vascular cerebral, fiind în mod egal eficiente pentru protecția împotriva evenimentelor coronariene și a mortalității. Administrarea beta-blocanților s-a dovedit benefică la pacienții cu angină pectorală, insuficiență cardiacă și infarct miocardic recent, complicații importante legate de hipertensiune. Astfel, B-blocantele pot fi în continuare o alternativă pentru strategiile de tratament antihipertensiv inițiate și ulterioare. Deoarece favorizează creșterea în greutate<sup>568</sup>, au efecte adverse pe metabolismul lipidic și cresc comparativ cu alte medicamente incidența diabetului nou-declanșat, nu ar trebui alese totuși la hipertensivii cu factori de risc metabolic multipli, incluzând sindromul metabolic și componentele sale majore, adică obezitatea abdominală, glicemia normal-înaltă sau alterarea glicemiei a jeun și alterarea toleranței la glucoză, condiții care cresc riscul apariției diabetului zaharat. Aceste lucruri sunt valabile și pentru diureticele tiazidice, care au efect dislipidemic și diabetogenic când sunt folosite la doze mari. Tiazidele au fost folosite alături de beta-blocante în trialurile care au arătat un exces relativ al diabetului nou apărut, ceea ce face dificilă distincția între contribuția celor două substanțe. Aceste aspecte pot să nu fie totuși valabile în cazul B-blocanților vasodilatatoare, cum ar fi carvedilolul sau nebivololul, care au acțiune dismetabolică mai mică sau deloc, ca și o incidență redusă a diabetului nou apărut comparativ cu B-blocantele clasice. B-blocantele, inhibitorii ECA și antagoniștii de receptor de angiotensină sunt mai puțin eficiente la negrii, la care antagoniștii de calciu și diureticele ar trebui preferate.

Trialurile urmărind obiective intermediare (leziune subclinică de organ) sugerează alte diferențe între variatele componente sau agenți antihipertensivi: inhibitorii ECA și antagoniștii de receptori de angiotensină au fost raportați ca fiind în mod special eficienți în reducerea hipertrofiei ventriculare stângi<sup>349</sup>, incluzând componenta fibrotică<sup>219, 367</sup>; sunt de asemenea destul de eficiente în reducerea microalbuminuriei și proteinuriei și în prezervarea funcției renale și întârzierea bolii renale; antagoniștii de calciu, pe lângă faptul de a fi eficienți pe hipertrofia ventriculară stângă, par a fi beneficii în încetinirea progresiei hipertrofiei și aterosclerozei carotidiene.

Evidența privind beneficiile altor clase de antihipertensive sunt mult mai limitate. Albloccante, agenții centrali (agoniștii de receptori  $\alpha_2$  și modulatorii de receptori de imidazolină) au arătat ca scad adecvat tensiunea arterială și că au de asemenea efecte metabolice favorabile<sup>574</sup>. Un efect de scădere a tensiunii arteriale a fost demonstrat și la antagoniștii de aldosteron<sup>575</sup>. Deoarece singurul studiu care a testat un al-blocant (brațul cu doxazosin al trialului ALLHAT), a fost întrerupt înainte ca orice evidențe importante să poată fi obținute<sup>576</sup>, beneficiile complete sau efectele nocive ale terapiei antihipertensive cu al-blocante rămân nedovedite. Acesta este cazul și pentru drogurile cu acțiune centrală și antagoniștii de aldosteron. Totuși, toți acești agenți au fost frecvent folosiți ca medicație asociată în studii ce au documentat protecția cardiovasculară, și pot fi astfel folosiți în combinații. Al-blocanții au o indicație specifică în prezența hipertrofiei benigne de prostată. Aliskirenul, un nou medicament care are ca țintă sistemul renin în punctul său de activare<sup>577</sup>, este deja disponibil în SUA și poate deveni în curând disponibil în Europa. Acest medicament s-a dovedit a scădea eficient tensiunea arterială în hipertensiune atât

singur cât și în combinații cu un diuretic tiazidic<sup>578, 580</sup> și a avea de asemenea un efect antiproteinuric în studiile preclinice<sup>581</sup>. S-a sugerat că renina poate avea efecte care nu sunt în legătură cu cascada clasică renină-angiotensină<sup>577</sup> și ar fi un factor de prognostic independent de producția de angiotensină II<sup>582</sup>. O dovadă convingătoare în acest sens, la fel ca și date privind efectele protective cardiovasculare are inhibiției reninei nu sunt încă disponibile.

Identificarea primei clase de medicamente care să fie folosite în managementul hipertensiunii a fost mereu o problemă dezbătută. Totuși acum există dovezi convingătoare din studii că tratamentul combinat este necesar pentru controlul tensiunii arteriale la majoritatea pacienților<sup>583</sup>. Astfel dacă două sau mai multe medicamente sunt luate pentru durata întregii vieți a pacienților este de o importanță secundară care dintre ele este folosit singur pentru primele câteva săptămâni de terapie. Cu toate acestea clasele de medicamente (și chiar componente în cadrul unei clase date) diferă ca tip și frecvența a efectelor adverse pe care le pot produce și indivizi diferiți pot fi predispuși diferit să dezvolte un anume efect advers. Mai mult medicamentele pot avea efecte diferite pe factorii de risc, leziunile de organ, evenimente specifice și pot dovedi influențe protective specifice la anumite grupuri de pacienți. Aceasta face ca selecția unor anumiți agenți singuri sau în asociație cu alți agenți să fie obligatorie sau de preferat în funcție de circumstanțe. Ca un scenariu general alegerea sau evitarea medicamentelor trebuie să țină cont de următoarele: 1) experiența favorabilă sau nefavorabilă a fiecărui pacient cu o anumită clasă de componente atât în legătură cu scăderea tensiunii arteriale cât și cu efectele adverse; 2) efectele medicamentelor pe factorii de risc cardiovascular în legătură cu profilul de risc cardiovascular al fiecărui pacient; 3) prezența leziunii subclinice de organ, afecțiunii clinice cardiovasculare, bolii renale sau diabetului care pot fi tratate cu anumite medicamente mai favorabil decât cu altele; 4) prezența altor dereglări ce ar putea limita folosirea anumitor clase de medicamente antihipertensive; 5) posibilitatea de interacțiune cu medicamente folosite pentru alte condiții prezentate de către pacienți; 6) costul medicamentelor, fie pentru pacientul individual, fie pentru furnizorul de sănătate. Considerațiile legate de cost nu trebuie totuși niciodată să predomine asupra eficienței tolerabilității și protecției pacientului. Medicii trebuie să prefere drogurile cu durată lungă de acțiune și abilitatea dovedită de a scădea eficient tensiunea arterială pe 24 de ore cu o singură administrare pe zi. Simplificarea tratamentului îmbunătățește aderența la terapie<sup>584</sup>, în timp ce controlul eficient timp de 24 de ore al tensiunii arteriale este important din punct de vedere prognostic alături de controlul tensiunii arteriale la cabinet<sup>88</sup>. Medicamentele cu acțiune lungă fac de asemenea efectul antihipertensiv mai omogen pe 24 de ore, astfel minimizând variabilitatea tensiunii arteriale<sup>585</sup>.

Criteriile afișate în această secțiune permit selecția unui anume medicament sau combinații de medicamente la numeroși pacienți. Condiții favorizând sau defavorizând și uneori contraindicând diverși agenți sunt cunoscute și afișate în detaliu în Tabelele 6 și 7, și în Caseta 11, în timp ce abordările terapeutice specifice anumitor condiții și grupuri de pacienți sunt discutate în mai multe detalii în Capitolul 7.

În alegerea inițială a drogurilor, ca și în modificările de tratament ulterioare, o atenție specială trebuie acordată efectelor adverse, chiar și când acestea sunt de natură pur subiectivă, deoarece efectele adverse sunt cauza cea mai importantă de noncompliance<sup>584, 586</sup>. Efectele adverse în timpul tratamentului antihipertensiv nu sunt în întregime evitabile deoarece pot avea în parte o natură psihologică, fiind de altfel raportate și în timpul administrării de placebo<sup>291</sup>. Un efort considerabil trebuie dedicat totuși limitării efectelor secundare legate de medicație și păstrării calității vieții, fie prin schimbarea tratamentului de la medicamentul responsabil la un alt agent sau prin evitarea creșterii inutile a dozei medicamentului folosit. Efectele secundare ale diureticelor tiazidice, betabloacantelor și antagoniștilor de calciu sunt dependente de doză în timp ce există o creștere mică sau deloc a efectelor secundare ale antagoniștilor receptorilor de angiotensină și inhibitorilor ECA legate de doză<sup>587</sup>.

### 6.2.2. Monoterapie (Caseta 12)

Tratamentul poate fi început cu un singur medicament, care trebuie inițial administrat la o doză mică. Dacă tensiunea arterială nu este controlată poate fi dată fie o doză plină a agentului inițial sau pacientul poate fi trecut pe un agent dintr-o clasă diferită (care trebuie de asemenea administrat într-o doză mică și apoi într-o doză plină). Schimbarea pe un alt agent dintr-o clasă diferită este obligatorie în cazul în care primul agent nu a scăzut tensiunea arterială sau a indus efecte secundare importante. Această "monoterapie secvențială" poate permite găsirea drogului la care fiecare pacient răspunde cel mai bine, atât ca eficiență, cât și ca tolerabilitate.

Totuși, deși așa numita "rată de responderi" (reducerea tensiunii sistolice și diastolice > 20, respectiv 10 mmHg) la orice agent în monoterapie este aproximativ 50%<sup>588</sup>, capacitatea oricărui agent folosit singur de a atinge valorile țintă ale tensiunii arteriale (< 140/90 mmHg) nu depășește 20-30% din populația totală de hipertensivi, exceptând subiecții cu hipertensiune gradul I<sup>589, 590</sup>. Mai mult, procedura este laborioasă și frustrantă atât pentru medici cât și pentru pacienți, ducând la o compliance scăzută și întârzierea necorespunzătoare a controlului urgent al tensiunii arteriale la hipertensivii cu risc mare. Speranțe sunt puse în farmacogenomică, care în viitor poate identifica medicamentele care au cele mai bune șanse să fie eficiente și benefice la pacientul individual. Cercetări în acest domeniu ar trebui încurajate.

### 6.2.3. Tratamentul combinat (Caseta 12)

În cele mai multe studii combinația a două sau mai multe medicamente a fost regimul de tratament cel mai folosit pentru a reduce tensiunea arterială eficient și a atinge scopul. Folosirea terapiei combinate s-a dovedit a fi chiar mai frecvent necesară la diabetici, renali și pacienți la risc înalt și în general ori de câte ori sunt urmărite ținte mai scăzute ale tensiunii arteriale<sup>311</sup>. De exemplu, într-un studiu mare recent pe hipertensivi cu risc mare aproape 9 din 10 pacienți au primit două sau mai multe medicamente antihipertensive pentru a reduce tensiunea la < 140/90 mmHg<sup>330</sup>. În Ghidul 2003 ESH/ESC<sup>3</sup> au fost

date recomandări de a nu limita tratamentul cu două medicamente ca un pas frecvent necesar după încercarea monoterapiei, dar și de a lua în considerare tratamentul cu două medicamente ca o abordare terapeutică de primă alegere, ca o alternativă la monoterapie (Figura 3). Un dezavantaj evident a inițierii tratamentului cu două medicamente este acela al expunerii potențiale a anumitor pacienți la un agent inutil. Avantajele totuși sunt că: 1) prin folosirea unei combinații atât primul cât și al doilea drog poate fi date în spectral de doză redusă care este mai probabil de a nu avea efecte secundare comparativ cu monoterapia în doză plină; 2) frustrarea de a căuta în mod repetat și zadarnic monoterapia eficientă la pacienții cu valori ale tensiunii arteriale foarte mari sau leziune de organ ar putea fi evitată; 3) combinative fixe în doză scăzută sunt disponibile, permițând celor doi agenți să fie administrați într-o singură tabletă, simplificarea tratamentului optimizând complianța; și 4) începerea tratamentului cu o combinație de 2 medicamente poate permite atingerea țintelor de tensiune arterială mai frecvent decât în monoterapie. Aceasta poate fi de importanță critică la pacienții cu risc înalt, pentru că în studiul VALUE o reducere mai mare a tensiunii arteriale (-3,8/2,2 mmHg), observată la pacienții tratați cu amlodipină versus valsartan în primele 6 luni, a fost însoțită de o diferență în rata evenimentelor cardiovasculare la grupul tratat mai eficient<sup>335</sup>. În consecință, tratamentul în combinație ar trebui considerat ca primă alegere, în special când există un risc cardiovascular mare, adică la indivizii la care tensiunea arterială este crescută marcat peste pragul de hipertensiune (de exemplu mai mult de 20 mmHg sistolică sau 10 mmHg diastolică), sau când grade mai ușoare de creștere a tensiunii arteriale sunt asociate cu factori de risc multipli, leziune subclinică de organ, diabet, boala renală sau cardiovasculară asociată. În toate aceste condiții este necesar să se obțină o reducere mare a tensiunii arteriale (datorită valorilor inițial mari sau a țintelor joase urmărite), care este dificil de obținut cu monoterapie.

Tabelul 6. Condiții care favorizează folosirea anumitor medicamente antihipertensive

Diuretice tiazidice	Beta-blocante	Antagoniști de calciu (dihidropiridinici)	Antagoniști de calciu (verapamil/diltiazem)
Hipertensiune sistolică izolată (vârștnici) Insuficiență cardiacă Hipertensiune la negri	Angină pectorală Postinfarct de miocard Insuficiență cardiacă Tahiaritmii Glaucom Sarcină	Hipertensiune sistolică izolată (vârștnici) Angină pectorală Hipertrofie VS Ateroscleroză carotidiană/coronariană Sarcină Hipertensiune la negri	Angină pectorală Ateroscleroză carotidiană Tahicardie supraventriculară
Inhibitori ECA	Blocanți de receptori de angiotensină	Diuretice (antialdosteron)	Diuretice de ansă
Insuficiență cardiacă Disfuncție VS Postinfarct de miocard Nefropatie diabetică Nefropatie non-diabetică Hipertrofie VS Ateroscleroză carotidiană Proteinurie/microalbuminurie Fibrilație atrială Sindrom metabolic	Insuficiență cardiacă Postinfarct de miocard Nefropatie diabetică Proteinurie/microalbuminurie Hipertrofie VS Fibrilație atrială Sindrom metabolic IECA	Insuficiență cardiacă Postinfarct de miocard	Boală renală terminală Insuficiență cardiacă

IECA inhibitori ECA; VS: Ventricul stâng

Medicamentele antihipertensive din clasele diferite pot fi combinate dacă: 1) au mecanisme de acțiune diferite și complementare, 2) există dovezi că efectul antihipertensiv al combinației este mai mare decât cel al fiecărui component, 3) combinația poate avea un profil de toleranță favorabil, mecanismele complementare de acțiune ale componentelor minimizând efectele lor secundare individuale. Următoarele combinații de două medicamente s-au dovedit a fi eficiente și bine tolerate și au fost folosite favorabil în studii randomizate de eficiență. Acestea sunt indicate cu o linie continuă groasă în diagrama din Figura 4:

- Diuretic tiazidic și inhibitor ECA
- Diuretic tiazidic și antagonist de receptor de angiotensină
- Antagonist de calciu și inhibitor ECA
- Antagonist de calciu și antagonist de receptor de angiotensină
- Antagonist de calciu și diuretic tiazidic
- beta-blocant și calciu antagonist (dihidropiridinic)

Combinația unui diuretic tiazidic și a unui (3)-blocant este de asemenea o combinație validată în timp care a fost cu succes folosită în multe studii controlate placebo sau cu substanță activă, dar există acum dovada că aceste droguri au efecte

dismetabolice care pot fi chiar mai promulgate când sunt administrate împreună (Capitolele 4.4.5 și 4.5.5). Astfel această combinație deși încă validă ca o alternativă terapeutică, ar trebui evitată la pacienții cu sindrom metabolic sau când există un risc crescut al apariției diabetului. Combinația unei tiazide și a unui diuretic ce economisește potasiul (amilorid, triamteren sau spironolactonă) a fost folosită pe larg ani la rândul pentru a preveni pierderea potasiului asociată cu administrarea tiazidei, pentru reducerea posibilă a incidenței morții subite<sup>591</sup>, pentru prevenirea intoleranței la glucoză și scăderea diabetului asociat cu hipokalemia indusă de tiazid<sup>592, 593</sup>. Combinația unui inhibitor ECA și a unui antagonist de receptor de angiotensină a devenit o preocupare a studiilor recente. Chiar dacă drogurile incluse în această combinație pot interfera, deși la nivele diferite, cu același mecanism fiziologic, totuși combinația a fost raportată a exercita un efect oarecum mai mare de reducere a tensiunii arteriale și un efect antiproteinuric mai pronunțat decât fiecare component în parte, atât la nefropatia diabetică cât și nediabetică<sup>446, 594</sup>. Această combinație s-a dovedit a îmbunătăți supraviețuirea în insuficiența cardiacă<sup>595</sup>. Deși rămâne neclar dacă avantajele acestei combinații pot fi reproduse prin simpla creștere de doză a oricărei componente în monoterapie<sup>449, 596</sup>, mai multe dovezi asupra beneficiilor combinării unui antagonist de receptor de angiotensină și a unui inhibitor ECA vor fi oferite de studiul ONTARGET<sup>339</sup>. Alte combinații sunt posibile, dar sunt mai puțin frecvent folosite și dovezile asupra eficienței lor terapeutice sunt mai limitate. O parte din aceste combinații sunt indicate de linia punctată în diagrama din Figura 4.

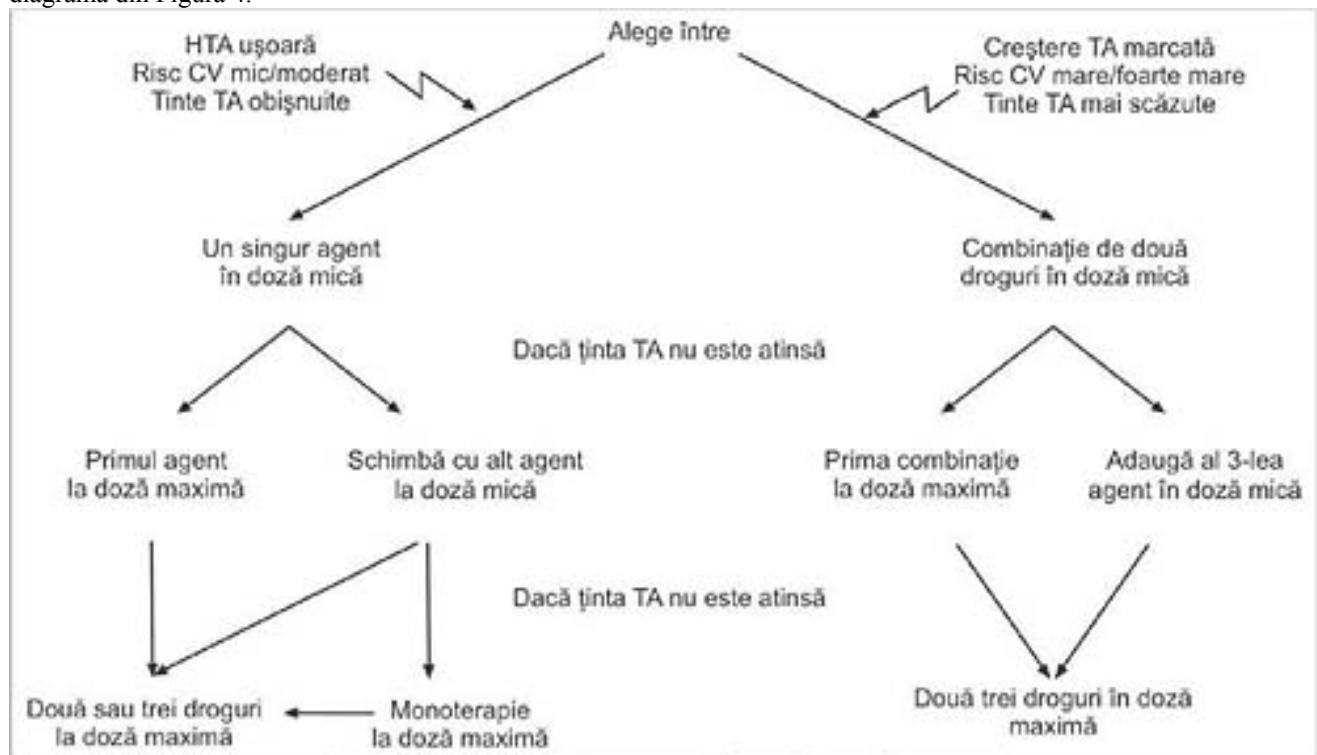


Figura 3. Strategiile de monoterapie versus terapie combinată



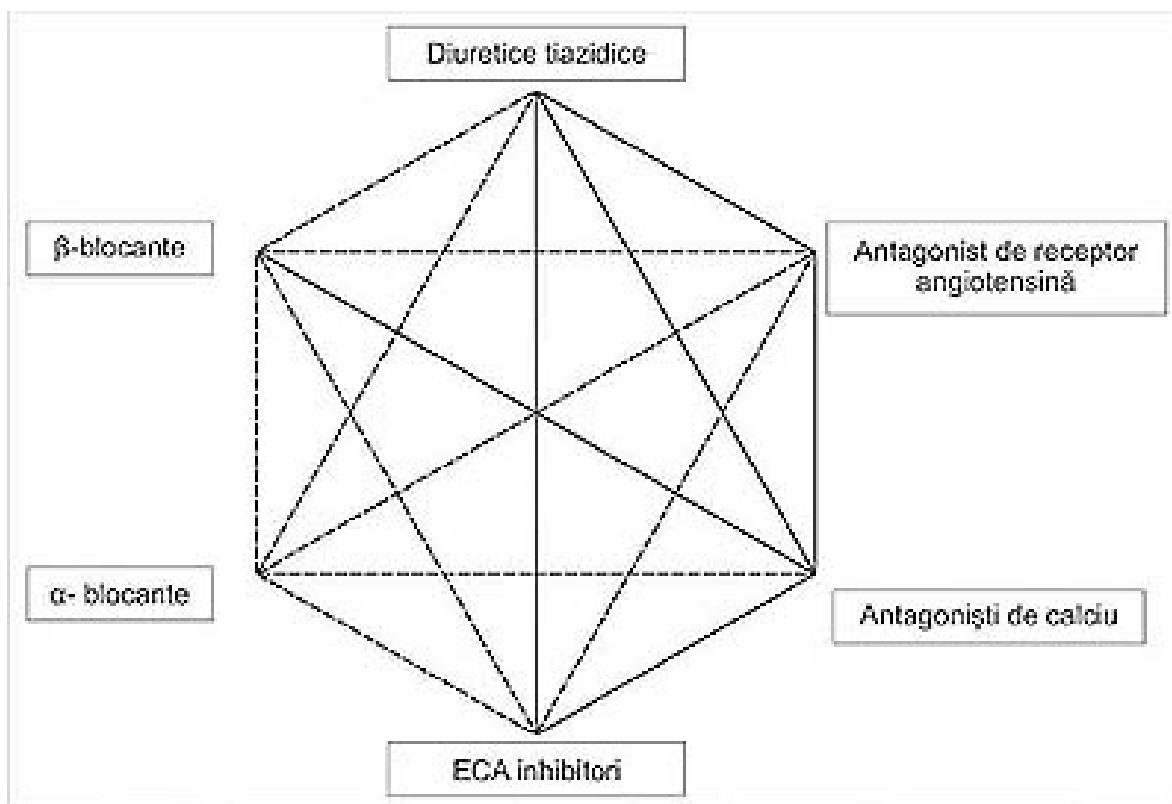


Figura 4. Combinații posibile între anumite clase de medicamente antihipertensive. Combinațiile preferate în populația generală hipertensivă sunt reprezentate prin linii groase. Chenarele indică clasele de agenți dovedite a fi benefice în studiile controlate.

În cele din urmă, combinațiile între 2 droguri într-o singură tabletă, de obicei la doze mici, (dar uneori atât la doze mici cât și la doze mari), sunt acum larg disponibile, în special un antagonist de receptor de angiotensină cu un diuretic tiazidic, sau a unui inhibitor ECA cu un diuretic tiazidic sau cu un antagonist de calciu, a unui (3-blocant cu un diuretic, și a unei tiazide cu un diuretic care economisește potasiul. Deși doza fixă a componentelor combinației limitează flexibilitatea și strategiile de creștere sau scădere a tratamentului, combinația fixă reduce numărul de tablete ce trebuie luate de către pacient și aceasta are anumite avantaje pentru complianța la tratament<sup>584, 597</sup>. Combinațiile în doză fixă pot înlocui combinațiile extemporanee care au controlat cu succes tensiunea arterială, dar, când sunt la doze mici, pot fi de asemenea luate în considerare pentru primul pas al tratamentului, cu condiția ca folosirea inițială a două medicamente mai degrabă decât monoterapia să fie indicată. Trebuie subliniat că asocierea a două medicamente nu este în mod invariabil capabilă să controleze tensiunea arterială și folosirea a 3 sau 4 medicamente poate fi necesară la mai mulți pacienți, în special la cei cu boală renală și alte tipuri complicate de hipertensiune. Informații suplimentare asupra acestei abordări terapeutice vor fi disponibile după terminarea studiului ACCOMPLISH<sup>598</sup>, care compare efectul pe morbiditatea cardiovasculară și mortalitate a tratamentului inițiat cu o combinație de doze fixe de un inhibitor ECA cu un antagonist de calciu sau un diuretic.

## 7. ABORDAREA TERAPEUTICĂ ÎN CONDIȚII PARTICULARE

### 7.1. Vârstnici (Casetă 13)

Pacienții în vârstă, fie că au hipertensiune sistolo-diastolică, fie hipertensiune sistolică izolată, beneficiază de tratament antihipertensiv cu scopul de a reduce morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară<sup>294, 471</sup>. Acest fapt a fost demonstrat într-un număr larg de studii randomizate care au inclus pacienți în vârstă de peste 60 sau 70 ani. O meta-analiză a acestor studii a arătat o reducere a evenimentelor cardiovasculare fatale și non-fatale și a accidentului vascular cerebral pentru pacienții în vârstă de peste 80 de ani, deși mortalitatea totală nu a fost redusă<sup>599</sup>. Efectele benefice pe morbiditate dar nu și pe mortalitate la pacienții foarte în vârstă au fost confirmate recent în studiul pilot HYVET<sup>600</sup>. Studiile randomizate controlate care au arătat beneficiul tratamentului antihipertensiv versus placebo sau nici un tratament la pacienții vârstnici cu hipertensiune sistolo-diastolică au utilizat fie un diuretic fie un beta-blocant ca primă linie de tratament<sup>281, 282, 287, 288</sup>. O meta-analiză recentă sugerează că la vârstnici beta-blocantele pot avea un efect preventiv mai puțin pronunțat pe evenimentele cardiovasculare decât diureticele, dar la mulți din acești pacienți diureticele și beta-blocantele au fost utilizate împreună<sup>601</sup>. În studiile de hipertensiune sistolică izolată, prima linie cuprinde un diuretic<sup>280</sup> sau un blocant de canal de calciu

dihidropiridinic<sup>284</sup>. Tratamentul a fost inițiat cu beta-blocante de asemenea în două trialuri chineze, unui cu hipertensiune sistolo-diastolică<sup>285</sup> și altul cu hipertensiune sistolică izolată<sup>286</sup>, la care o alocare alternativă mai degrabă decât randomizată a fost utilizată. În toate aceste studii terapia activă a fost superioară placebo-ului sau non-tratamentului. Alte clase de medicamente au fost utilizate în studii în care medicamentele "noi" au fost comparate cu medicamentele "vechi". Studiul STOP-2314 găsește că incidența evenimentelor cardiovasculare a fost similară la pacienții vârstnici randomizați cu antagoniști de calciu, inhibitor de enzimă de conversie sau cu tratament convențional cu diuretic sau betablocant și ALLHAT<sup>322</sup> a arătat că diureticul, antagonistul de calciu și inhibitorul de enzimă de conversie influențează evenimentele cardiovasculare în aceeași măsură în subgrupul pacienților peste 65 de ani.

Studiul LIFE<sup>322</sup> a arătat că la pacienții în vârstă de 55-80 de ani cu evidență de hipertrofie ventriculară, antagonistul receptorului de angiotensină losartanul a fost mai eficient în reducerea evenimentelor cardiovasculare, în particular a accidentului vascular cerebral decât beta-blocantul atenolol, acest lucru fiind de asemenea adevărat pentru pacienții hipertensivi cu tensiune sistolică izolată<sup>602</sup>. SCOPE<sup>307</sup> a arătat o reducere a accidentelor vasculare cerebrale non-fatale la pacienții hipertensivi în vârstă de peste 70 de ani cu un regim conținând antagonist receptorului de angiotensină candesartan, în comparație cu pacienții care au primit un tratament fără candesartan. O analiză a unui subgrup din SCOPE a pacienților cu hipertensiune sistolică izolată a arătat o reducere semnificativă de 42% a accidentului vascular cerebral la pacienții tratați cu candesartan<sup>603</sup>. Oricum se pare că beneficiile au fost demonstrate la pacienții în vârstă pentru cel puțin un reprezentant al câtorva clase de medicamente, de exemplu diuretice, beta-blocante, antagoniști de calciu, inhibitor de enzimă și antagoniști de receptor de angiotensină. Astfel există date insuficiente pentru alegerea agenților antihipertensivi în funcție de o strategie bazată pe vârstă<sup>344</sup>.

Inițierea unui tratament antihipertensiv la pacienții vârstnici trebuie să respecte ghidurile generale. Înaintea și în timpul tratamentului tensiunea arterială trebuie să fie măsurată în poziție șezând și în ortostatism deoarece riscul de hipotensiune ortostatică poate fi mai exprimat de medicamentele antihipertensive<sup>604</sup>. Pacienții în vârstă mai frecvent au alți factori de risc, atingerea organelor țintă și condiții clinice cardiovasculare și noncardiovasculare asociate față de pacienții mai tineri. Aceasta înseamnă că alegerea primului medicament trebuie să fie mai precis corelată la caracteristicile individuale. Mai mult, mulți pacienți vor avea nevoie de două sau mai multe medicamente pentru a controla tensiunea arterială în timp ce la vârstnici este adesea dificil de a scădea tensiunea sistolică sub 140 mmHg<sup>492, 605</sup>.

Tensiunea arterială diastolică optimă care trebuie obținută prin tratament nu este clar definită. Într-o analiză post-hoc investigatorii din SHEP au evaluat rolul tensiunii arteriale diastolice sub tratament la pacienții cu hipertensiune sistolică izolată<sup>606</sup>. Ei au concluzionat că obținerea unei tensiuni diastolice sub 70 mmHg și în special sub 60 mmHg, identifică un grup la risc înalt care un prognostic mai nefavorabil. Ei au sugerat că aceasta se poate datora excesului de tratament. Oricum în studiul Syst-Eur nu există nici o evidență de efect negativ în cazul scăderii tensiunii diastolice la 55 mmHg (valoare sub care datele sunt insuficiente), cu excepția istoricului de boală coronariană<sup>607</sup>. În același studiu o tensiune arterială diastolică joasă a fost asociată cu o mortalitate non-cardiovasculară mai mare și în grupul placebo, sugerând că riscul crescut al acestor pacienți nu este datorat excesului de tratament. O mortalitate cardiovasculară și non-cardiovasculară mai mare pentru valorile de tensiune diastolică și sistolică sub 60 și respectiv 120 mmHg a fost raportată într-o meta-analiză pe câteva mii de pacienți<sup>487</sup>. Aceasta sugerează că un risc crescut inițial ar putea fi responsabil de o reducere tensională excesivă și nu invers. Sunt necesare alte studii pentru a determina până la ce nivel presiunea arterială poate fi scăzută în siguranță la pacienții vârstnici, și mai ales ce nivel de tensiune arterială diastolică poate fi acceptat cu scopul de a obține un control optim al hipertensiunii sistolice izolate prin tratament.

## 7.2. Diabetul zaharat (Casetele 14 și 15)

Diabetul prezintă două forme distincte, "tipul 1" care apare de obicei la subiecții mai tineri și este caracterizat prin distragerea celulelor beta și un deficit absolut de insulină, și "tipul 2", care este tipic pentru pacienții mai în vârstă și este caracterizat prin scăderea capacității insulinei de a transporta glucoza prin membrana celulelor musculare scheletice, deși deficiențe ale secreției de insulină pot fi prezente. De departe cea mai comună formă de diabet este tipul 2 care apare de 10-20 ori mai frecvent decât diabetul de tip 1 insulinodependent, și are o prevalență a hipertensiunii arteriale până la 70-80%.

Este bine stabilit că existența în același timp a hipertensiunii arteriale și a diabetului zaharat de orice tip crește substanțial riscul de afectare renală sau a altui organ, conducând la o incidență mai mare a accidentului vascular cerebral, bolii coronariene, insuficienței cardiace congestive, bolii arteriale periferice și mortalității cardiovasculare. Cum a fost descris în capitolul 3.6.3, prezența microalbuminuriei este un marker precoce de boală renală și un indicator al riscului cardiovascular crescut. Datele despre protecția cardiovasculară prin tratamentul antihipertensiv sunt limitate în tipul 1 de diabet la care oricum există evidența că tratamentul convențional și cu inhibitor ECA întârzie progresia nefropatiei.

Datele disponibile discutate în capitolul 4.4 sugerează fără îndoială că în diabetul de tip 2 scăderea tensiunii arteriale are un remarcabil efect protector cardiovascular indiferent de medicamentele utilizate<sup>296, 609</sup>. Studii placebo controlate cu rezultate pozitive au utilizat diuretice (adesea combinate cu beta-blocante), antagoniști de calciu și inhibitori ECA. Aceasta conduce la concluzia că și în diabet beneficiul cardiovascular este datorat în mare parte scăderii tensiunii arteriale per se. O meta-analiză recentă sugerează că ținte mai joase ale tensiunii arteriale pot să conducă la beneficii cardiovasculare mai mari la diabeticii de tip 2 decât la non-diabetici<sup>296</sup>. Recomandarea de a iniția tratamentul când presiunea arterială este normal înaltă și aducerea ei la valori sub 130/80 mmHg este susținută de date discutate în capitolele 5.1 și 5.2. Este mai puțin clar stabilit dacă nivelele mai mici de tensiune arterială încetinesc și nefropatia diabetică (capitolul 4.5.4).

Câteva studii randomizate au investigat dacă în tipul 2 de diabet unele medicamente antihipertensive pot avea proprietăți protectoare renale ce ar putea extinde protecția asigurată de scăderea tensiunii arteriale ca atare. Cum s-a discutat în capitolul 4.5.4 există o evidență a superiorității antagoniștilor de receptor de angiotensină și al inhibitorilor ECA, în special în prevenția și reducerea microalbuminuriei și proteinuriei.

În concluzie la pacienții cu diabet de tip 2 este recomandată scăderea tensiunii arteriale pe cât posibil < 130/80 mmHg. Măsurile importante de modificare a stilului de viață ar trebui implementate cu accent particular pe intervenții care favorizează scăderea în greutate (restricție calorică și activitate fizică susținută), deoarece supraponderalitatea și obezitatea sunt comune în tipul 2 de diabet și reducerea greutății este asociată cu o ușoară scădere a tensiunii arteriale și o ameliorare a toleranței la glucoză. Medicamentele antihipertensive trebuie să fie indicate când tensiunea arterială este normal înaltă și în cazul microalbuminuriei. Toți agenții antihipertensivi pot fi în principal indicați sub rezerva că tensiunea arterială poate fi greu controlată în diabet și o combinație de doi sau mai mulți agenți poate fi frecvent necesară. Betablocanțele și diureticele tiazidice nu trebuie să fie preferate ca primă linie deoarece pot agrava rezistența la insulină și duce la creșterea dozelor sau a numărului de antidiabetice orale. Datele disponibile sugerează că în prezența microalbuminuriei sau a nefropatiei diabetice tratamentul trebuie început cu sau să includă un medicament acționând pe sistemul renină-angiotensină. Datorită dovezilor recente care arată că în diabetul de tip 2 inhibiția ECA previne apariția microalbuminuriei, inhibitorii ECA pot fi recomandați în prevenția primară a nefropatiei. Agenții hipolipemianți ar trebui de asemenea recomandați datorită rezultatelor din studiul CARDS, care arată că pacienții diabetici beneficiază de controlul strict al lipidelor.

### 7.3. Boala cerebrovasculară (Casetă 16).

#### 7.3.1. Accidentul vascular cerebral și atacurile ischemice tranzitorii

Ghidul ESH-ESC 2003 a prezentat deja dovezi că terapia antihipertensivă aduce beneficii la pacienții cu istoric de accident vascular cerebral sau atacuri ischemice tranzitorii. Acestea s-au bazat pe rezultatele a două studii dublu-orb randomizate placebo-controlate (PATS utilizând diureticul indapamidă<sup>289</sup> și PROGRESS utilizând inhibitorul ECA perindopril în asociere frecventă cu indapamidă<sup>283</sup>), ambele arătând o reducere de aproximativ 30% a accidentului vascular cerebral recurent la pacienții tratați. Aceste două studii au raportat beneficii atât la pacienții hipertensivi cât și la cei normotensivi. Un efect benefic al inhibitorilor ECA versus placebo a fost de asemenea observat în subgrupul de pacienți cu istoric de accident vascular cerebral din studiul HOPE<sup>611</sup>. Astfel reducerea tensiunii arteriale reprezintă o strategie de prevenție secundară la pacienții cu boală cerebrovasculară chiar atunci când presiunea arterială inițială este sub 140/90 mmHg, așa cum s-a discutat în capitolul 5.1.

Din momentul publicării ghidului din 2003 s-au acumulat alte dovezi pentru a clarifica rolul terapiei antihipertensive la pacienții cu boală cerebrovasculară. Analize adiționale a studiului PROGRESS arată că beneficiul este atât pe accidentul vascular cerebral ischemic cât și hemoragic, și că dimensiunea beneficiului este proporțională cu magnitudinea reducerii tensiunii arteriale. În acest studiu tratamentul combinat cu perindopril și indapamidă a scăzut tensiunea sistolică cu 12,3 mmHg și incidența accidentului vascular cerebral cu 43% (36% ischemic și 76% accident hemoragic), în timp ce perindoprilul singur a determinat doar o mică scădere a tensiunii sistolice și efect protector nesemnificativ (5%) pe accidentul vascular cerebral. Nivelul la care ar trebui scăzută tensiunea arterială pentru a obține beneficii maxime la supraviețuitorii accidentelor vasculare cerebrale și atacurilor ischemice tranzitorii nu este precis cunoscut, chiar dacă această analiză post-hoc a studiului PROGRESS sugerează o țintă sub 130 mmHg pentru tensiunea sistolică.

S-au acumulat date și în ceea ce privește utilizarea antagoniștilor receptorilor de angiotensină. O analiză de subgrup din studiul SCOPE a arătat o reducere semnificativă a accidentului vascular cerebral și a evenimentelor majore cardiovasculare la pacienții cu istoric de accident vascular cerebral care au fost randomizați la candesartan față de cei cu tratament de control plus placebo. Cum s-a arătat în capitolul 4.4.4, în studiul MOSES la pacienți hipertensivi cu evenimente cerebrovasculare anterioare, incidența evenimentelor cardiovasculare a fost cu 31% mai mică cu antagonistul de receptor eprosartan decât cu antagonistul de calciu nitrendipina, dar reducerea recurenței accidentului vascular cerebral (12%) nu a atins nivelul de semnificație statistică. Dacă rolul reducerii presiunii sangvine pare să fie foarte bine stabilit, în schimb eficacitatea comparativă a diferiților agenți antihipertensivi în prevenirea recurenței accidentelor vasculare cerebrale necesită investigații viitoare.

Sunt disponibile informații limitate privind gradul și cele mai bune metode de scădere ale tensiunii arteriale în accidentul vascular cerebral acut. Dovezi izolate și date fiziopatologice sugerează că deoarece în accidentul vascular cerebral acut autoreglarea este afectată (în special în și în jurul zonei infarctate sau hemoragice), scăderea rapidă a tensiunii arteriale poate conduce la hipoperfuzia ariilor de penumbră și extensia leziunii<sup>613</sup>. Oricum într-un studiu recent pe 339 de pacienți hipertensivi, administrarea de candesartan din prima zi după accidentul vascular a redus semnificativ și marcat mortalitatea cumulată la 12 luni și numărul de evenimente cardiovasculare<sup>614</sup>. Cum candesartanul a fost administrat ambelor grupe de tratament, cu excepția primelor zile în timpul cărora doar un grup a primit antagonist de receptor de angiotensină, acesta poate exercita un efect protectiv independent de scăderea tensiunii arteriale sau un efect protectiv datorat controlului prompt al tensiunii arteriale. Sunt necesare alte studii randomizate pe managementul tensiunii arteriale în timpul accidentului vascular cerebral acut pentru a clarifica această problemă, și câteva sunt în desfășurare. Pentru moment este nevoie de atenție în scăderea tensiunii arteriale în primele ore după accidentul vascular cerebral, mai ales că aceste valori crescute tind să scadă spontan în următoarele zile, pe de altă parte creșterea importantă ale tensiunii arteriale pot să fie amenințătoare de viață la acești pacienți severi, și o reducere promptă a valorilor tensionale este necesară în prezența edemului pulmonar,

disecției de aortă și infarctului miocardic recent. În toate cazurile tensiunea arterială trebuie să fie redusă încet în condiții controlate.

### 7.3.2. Disfuncția cognitivă și demența

Câteva studii observaționale arată că presiunea arterială crescută este asociată cu disfuncția cognitivă și că la pacienții hipertensivi sau la subiecții cu istoric de hipertensiune, câteva forme de demență sunt mai frecvente decât la persoanele cu tensiune arterială normală. Tensiunea arterială înaltă conduce la boala vaselor mici care este responsabilă de infarcte lacunare și leziuni ale substanței albe, ambele fiind mult mai frecvente la indivizii hipertensivi și se asociază cu deteriorare cognitivă. În timp ce există dovezi inechivoce că reducerea tensiunii arteriale este asociată cu scăderea riscului de accident vascular cerebral, formele mai subtile ale bolii cerebrovasculare cum ar fi leziunile substanței albe, disfuncția cognitivă și progresia demenței sunt influențate într-un mod mai puțin clar. În capitolul 4.5.3 rezultatele stadiilor care au explorat efectele terapiei antihipertensive, majoritatea față de placebo, pe variate funcții cognitive au fost discutate cu ajutorul unei recente meta-analize. În concluzie, scăderea tensiunii arteriale a ameliorat ușor performanța cognitivă și memoria, dar nu și capacitatea de învățare. În prezent disfuncția cognitivă la hipertensivi poate fi considerată ca o indicație de scădere a tensiunii arteriale, dar cercetări adiționale în această zonă sunt necesare deoarece evidența este preliminară și disfuncția cognitivă este prezentă în aproape 15% din indivizii în vârstă > 65 de ani cu o prevalență de 5% a demenței crescând până la 25% la vârste > 85 de ani<sup>621</sup>.

### 7.4. Boală coronariană și insuficiența cardiacă (Casetă 17)

Pacienții cu boală coronariană au adesea valori crescute ale tensiunii arteriale sau istoric de hipertensiune<sup>622</sup> și după un infarct miocardic riscul de evenimente coronariene fatale sau non-fatale este mai mare dacă tensiunea arterială este crescută<sup>623, 624</sup>. Imediat sau la puțin timp după un infarct miocardic câteva betablocante, inhibitori ECA și antagoniști de receptor de angiotensină au fost testați în studii randomizate placebo sau controlate activ frecvent cu reducerea semnificativă a morbidității sau mortalității cardiovasculare<sup>340, 34, 482, 483, 625</sup>. În multe cazuri designul studiului s-a concentrat pe investigarea proprietăților protectoare directe ale agenților mai mult decât pe scăderea tensiunii arteriale, punctând că în câteva din aceste studii modificările tensiunii arteriale nu au fost raportate. Când modificările de presiune arterială au fost raportate, aproape invariabil presiunea arterială a fost mai mică la pacienții tratați, astfel încât nu a putut fi demonstrată importanța relativă a efectului direct și a celui mediat prin tensiune arterială. Independent de aceste mecanisme există o evidență clară în favoarea administrării de agenți antihipertensivi cum ar fi betablocantele, inhibitorii ECA și antagoniștii de receptor de angiotensină la pacienții cu un infarct miocardic recent, în mod particular dacă este complicat de disfuncție sistolică.

Pentru pacienții cu boală coronariană cronică rezultatele a patru studii placebo controlate au fost sumarizate în capitolul 4.2, dintre care trei studii, dar nu și al patrulea au arătat ameliorarea prognosticului asociat cu scăderea tensiunii arteriale. Importanța rolului scăderii tensiunii arteriale la pacienții cu boală coronariană cronică este bazată pe analiza post-hoc a studiului INVEST, care a arătat că, indiferent de tipul de tratament, la pacienții hipertensivi cu boală coronariană cunoscută, incidența evenimentelor cardiovasculare a scăzut abrupt în relație cu valorile de tensiune arterială obținute și că a fost mult mai mică la pacienții cu tensiune arterială controlată decât la cei fără control.

Printre studiile care au comparat diferite regimuri antihipertensive, studiul INVEST a raportat incidența evenimentelor coronariene și cardiovasculare ca fiind similară la pacienții coronarieni hipertensivi tratați cu verapamil (plus eventual trandolapril) sau atenolol (plus eventual hidroclorotiazidă)<sup>330</sup>. Aceste date au fost completate cu datele dintr-un subgrup mare de pacienți coronarieni hipertensivi din studiul ALLHAT care a arătat o incidență similară a evenimentelor coronariene și cardiovasculare sub tratament cu clortalidonă, lisinopril sau amlodipină.

Astfel, pacienții cu boală coronariană beneficiază de scăderea tensiunii arteriale și nu contează foarte mult cu ajutorul căror medicamente este obținută aceasta, în particular afirmația că blocanții de calciu pot fi periculoși la pacienții coronarieni a fost infirmată. Evident, la pacienții coronarieni este prudent să se scadă progresiv tensiunea arterială pentru a evita tahicardia.

Valori crescute ale tensiunii arteriale sunt rareori observate la pacienții cu insuficiență cardiacă clinic manifestă datorită insuficienței de pompă și reducerii debitului cardiac. Un număr de studii randomizate au arătat ameliorarea supraviețuirii sau mai puține spitalizări prin administrarea de medicamente antihipertensive. Tratamentul poate utiliza diuretice tiazidice și de ansă la fel ca și betablocante, medicamente antialdosteronice, inhibitori ECA și antagoniști de receptor de angiotensină administrați pe lângă terapia diuretică (vezi capitolul 4). La pacienții cu insuficiență cardiacă, dacă hipertensiunea persistă după utilizarea acestor agenți, antagoniștii de calciu dihidro-piridinici pot fi adăugați, mai ales dacă există angină concomitentă. Sunt dovezi din ce în ce mai numeroase că o proporție semnificativă a pacienților cu insuficiență cardiacă cronică, în particular hipertensivii și vârstnicii, nu se prezintă cu disfuncție sistolică, ci mai degrabă cu disfuncție "diastolică" de ventricul stâng (vezi capitolul 3.6.1). Un studiu recent a raportat că antagoniștii de receptor de angiotensină au fost asociați cu un beneficiu modest la pacienții cu insuficiență cardiacă și funcție sistolică prezervată<sup>626</sup>, dar dovezile sunt încă limitate și avantajul administrării medicamentelor antihipertensive în această formă comună de insuficiență cardiacă necesită confirmare prin studii în desfășurare.

### 7.5. Fibrilația atrială

Hipertensiunea este cel mai important factor de risc pentru fibrilația atrială la nivel populațional. Fibrilația atrială crește riscul de morbiditate și mortalitate cardio-vasculară de aproximativ 2 până la 5 ori cu o creștere marcată a riscului de

accident vascular cerebral embolic<sup>628</sup>. Creșterea masei ventriculare stângi și mărirea atriului stâng au fost identificate ca determinanți independenți ai apariției fibrilației atriale<sup>215</sup>. Pacienții hipertensivi cu aceste modificări par să necesite terapie intensivă antihipertensivă. Tensiunea arterială necesită să fie strict controlată când se administrează tratament anticoagulant deoarece accidentul vascular cerebral și episoadele hemoragice sunt mult mai frecvente când tensiunea arterială este > 140 mmHg<sup>629</sup>. În vederea acestor rezultate ale analizelor post-hoc ale două studii recente<sup>376, 378</sup>, ce arată o incidență mai mică a fibrilației atriale sub tratament cu antagoniști de receptor de angiotensină (vezi capitolul 4.5.1), acești agenți ar putea fi preferați, deși se așteaptă confirmarea din studii în desfășurare.

La pacienții cu fibrilație atrială în antecedente, două studii au raportat o recurență mai mică prin adăugarea antagoniștilor de receptor de angiotensină la amiodaronă<sup>383, 384</sup> (vezi capitolul 4.5.1). Ambele studii menționate au fost relativ mici, și confirmarea prin studii mai mari în curs este de dorit înainte ca administrarea acestor agenți să fie recomandată în prevenția secundară a fibrilației atriale. În prezent, antagoniștii ai receptorilor de angiotensină ar putea fi preferați și la pacienții cu episoade anterioare de fibrilație atrială care necesită terapie anti-hipertensivă. Într-o metanaliză implicând date publicate pe prevenția primară și secundară a fibrilației atriale, inhibitorii ECA și antagoniștii de receptor de angiotensină au redus incidența acestor episoade într-o manieră similară la pacienții cu fibrilație atrială paroxistică și insuficiența cardiacă<sup>630</sup>. Aceasta sugerează că blocada sistemului renina-angiotensină de către oricare din clasele de medicamente este benefică. La pacienții cu fibrilație atrială permanentă, betablocantele și antagoniștii de calciu nondihidropiridinici (verapamilul și diltiazemul) rămân clase importante de medicamente pentru controlul frecvenței ventriculare.

#### 7.6. Boală renală non-diabetică (Casetă 15).

Înainte ca tratamentul antihipertensiv să fie disponibil, implicarea renală era frecventă la pacienții cu hipertensiune. În 1955 Perera<sup>631</sup> descria proteinuria ca fiind prezentă la 42%, și insuficiența renală cronică la 18%, într-o serie de 500 de pacienți pe care i-a urmărit până la decesul acestora. În această serie speranța de viață după debutul afectării renale nu a fost mai mare de 5-7 ani. După apariția agenților antihipertensivi complicative renale ale hipertensiunii au fost considerate ca fiind relativ rare, dar odată cu introducerea formulărilor ce estimează rata filtrării glomerulare sau clearance-ul la creatinină s-a realizat faptul că o proporție semnificativă din pacienții hipertensivi au funcție renală alterată ceea ce reprezintă un important factor de risc pentru boala cardiovasculară<sup>252</sup>.

Așa cum s-a sintetizat în capitolul 4.5.4 există suficiente dovezi pentru a recomanda scăderea presiunii tensiunii arteriale la cel puțin 120/80 mmHg la acești pacienți, în special dacă proteinuria este prezentă. În câteva studii blocada sistemului renina-angiotensină s-a arătat a fi superioară în întârzierea apariției bolii renale în stadiu final, creșterea creatininei serice și în reducerea proteinuriei și microalbuminuriei<sup>318, 330, 442</sup>.

Dimpotrivă, acest lucru nu a fost evidențiat în alte studii, de exemplu în ALLHAT<sup>438</sup>, dar atingerea unei tensiuni arteriale foarte joase de regulă necesită terapie combinată, și de aceea pare rezonabilă sugestia ca orice combinație să includă fie un inhibitor ECA, fie un blocant de receptor de angiotensină și în câteva cazuri în care un singur agent poate fi utilizat acesta trebuie să fie un blocant al sistemului renina-angiotensină. Dacă ținta tensiunală este atinsă, dar proteinuria rămâne mai mare de 1,0 g/zi (>1 g/g creatinină) terapia trebuie să fie intensificată<sup>632</sup>. În această privință există date promițătoare privind utilizarea inhibitorilor ECA în combinație cu antagonist receptorilor de angiotensină<sup>446, 450</sup> sau a dozelor mari de antagoniști de receptor de angiotensină<sup>451, 452</sup> acordând o atenție specială posibilei creșteri a creatininei și a potasiului serice. Oricum în această zonă studii adiționale sunt necesare înainte ca recomandări ferme să fie făcute.

#### 7.7. Hipertensiunea la femei (Casetă 18).

Femeile tipic au nivele mai joase de tensiune arterială decât bărbații în grupa de vârstă de 30 până la 44 de ani. Oricum tensiunea arterială sistolică crește mult mai accentuat cu vârsta la femei decât la bărbați, ceea ce înseamnă că la vârsta de 60 sau peste femeile au o tensiune arterială mai mare și o prevalență mai mare a hipertensiunii. Relația continuă între tensiunea arterială și boala cardiovasculară este similară la femei și bărbați, cu excepția unei incidențe absolute mai joase a bolii coronariene la femei înainte de vârstă avansată. Într-o meta-analiză efectul benefic al terapiei antihipertensive versus placebo a fost similar la ambele sexe. Până în acest moment nu a fost făcută o meta-analiză a studiilor care să compare diferite regimuri terapeutice la cele două sexe, dar majoritatea studiilor au arătat o reducere de risc similară de către variate regimuri, în ambele grupuri, cu excepția studiului ANBP 2, care a raportat că beneficiul enalaprilului față de hidroclorotiazidă este limitat la bărbați<sup>327</sup> și studiului VALUE care a arătat că amlodipina este mult mai eficientă decât valsartanul în scăderea tensiunii arteriale și în reducerea evenimentelor cardiace la femei, dar nu la bărbați<sup>636</sup>.

O recomandare extrem de importantă în legătură cu tratamentul antihipertensiv la femei este evitarea medicamentelor teratogene la vârsta fertilă. Printre antihipertensivele curențe inhibitorii ECA și antagoniștii de receptor de angiotensină ar trebui evitați la femeile în perioada fertilă, sau oprite imediat în caz de sarcină.

##### 7.7.1. Contraceptivele orale

Contraceptivele orale determină o creștere ușoară a tensiunii arteriale la majoritatea femeilor și hipertensiune la aproape 5%. Riscul de complicații cardiovasculare este prezent în principal la femeile peste 35 de ani și la fumătoare<sup>638</sup>. Hipertensiunea indusă de contraceptivele orale este de obicei ușoară și tensiunea revine la normal în 6 luni de la întrerupere. Există date contradictorii asupra rolului contraceptivelor orale în inducția hipertensiunii accelerate în timp ce unele studii au făcut legătura între contraceptivele orale și afectarea renală la biopsie în absența bolii renale primitive. Se crede că estrogenii sunt principalul factor responsabil de creșterea presiunii arteriale, dar mecanismele sunt necunoscute. Deși s-a arătat că estrogenii ameliorează funcția endotelială, administrarea lor poate stimula sinteza hepatică de angiotensinogen.

Mai mult, distensibilitatea arterială fluctuează în timpul ciclului menstrual în relație cu schimbările în concentrația de estrogeni, și utilizarea contraceptivelor orale a fost asociată cu albuminurie crescută.

Preparatele cu un conținut de 30 ug estrogen și 1 mg sau mai puțin de progesteron sunt privite ca fiind relativ sigure. Oricum, un studiu transversal pe femei din Anglia a arătat că în ciuda faptului că majoritatea contraceptivelor orale utilizate în Anglia în 1994 conțineau o doză scăzută de estrogen, au existat valori tensionale ceva mai mari, dar semnificative (2,3/1,6 mmHg) la utilizatoarele de contraceptive orale<sup>637</sup>. Într-un studiu de cohortă prospectiv efectuat pe asistente medicale din America, a fost documentată o dublare a riscului relativ ajustat pentru hipertensiune la utilizatoarele de contraceptive orale<sup>638</sup>.

Câteva studii caz-control efectuate la sfârșitul anilor 1960 au susținut o asociere între utilizarea contraceptivelor orale și accidentul vascular cerebral<sup>645, 647</sup>. În ciuda datelor recente<sup>648</sup> care chestionează în ce măsură această asociere este clinic importantă când doze mici de contraceptive orale sunt utilizate, o revizuire recentă a utilizării contraceptivelor orale combinate la femei cu hipertensiune arată un risc mai mare pentru accident vascular cerebral și infarct miocardic acut la utilizatoarele de contraceptive față de non-utilizatoare<sup>649</sup>. Accidentul vascular trombotic a fost raportat mai frecvent la utilizarea contraceptivelor orale care este asociată cu o creștere de 2 până la 6 ori a riscului relativ de boala tromboembolică venoasă<sup>650</sup>.

Pilula cu conținut exclusiv progestronic este o opțiune contraceptivă pentru femeile cu tensiune arterială înaltă, indusă fie de contraceptivele orale combinate fie de alte cauze. Până acum nu a fost observată nici o asociere semnificativă între hipertensiune și utilizarea pilulelor cu progesteron pe o perioadă de urmărire de 2-4 ani<sup>651</sup>, dar această problemă nu a fost evaluată în studii randomizate deoarece planningul familial este în mare parte o problemă de alegere personală, ceea ce face alocarea randomizată la brațul intervențional și de control să fie dificilă și discutabilă din punct de vedere etic.

#### 7.7.2. Terapia de substitute hormonală

În societățile vestice, femeile prezintă o creștere abruptă a tensiunii sistolice după menopauză, dar încă se dezbate dacă acest efect se datorează vârstei sau menopauzei. Studiile care au explorat acest fapt au arătat rezultate divergente fie o asociere a menopauzei cu valori mari de tensiune arterială<sup>652, 655</sup>, fie diferențe ne semnificative de tensiune arterială<sup>658, 658</sup>. Cel mai recent studiu transversal pe 18.326 de femei<sup>652</sup> a arătat că menopauza are un anumit efect hipertensiv, dar acesta este mic (în jur de 3/3 mmHg) și este în mare parte mascat de efectul presor al vârstei.

Fără îndoială, femeile post-menopauză sunt la risc crescut de boală cardiovasculară și menopauza are un impact asupra multor factori de risc cardiovasculari. Acest fapt a atras interesul asupra investigării impactului cardiovascular al terapiei de substitute hormonală. Un număr de studii observaționale a arătat că femeile care au urmat terapie de substituție hormonală au avut un profil de risc cardiovascular mai bun<sup>659</sup> și o prevalență redusă a bolii coronariene<sup>660</sup> și a accidentului vascular comparativ cu cele care nu au urmat terapie de substituție hormonală. Mai mult la femeile care au luat terapie de substituție hormonală s-a raportat o creștere mai mică a tensiunii sistolice, comparativ cu subiecții de control<sup>663</sup>. În loc de confirmare a beneficiului cardiovascular, studii recente intervenționale mari au arătat un risc crescut de cancer și boală cardiovasculară în cazul administrării terapiei de substituție hormonală<sup>664, 665</sup>. O analiză sistematică recentă Cochrane a indicat că singurul beneficiu al acestei terapii a fost o incidență scăzută a fracturilor de os și a cancerului de colon însoțită oricum de un risc crescut al evenimentelor coronariene, accident vascular cerebral, tromboembolism, cancer de sân, boala vezicii biliare și la femeile peste 65 de ani demența<sup>666</sup>. De aceea, la momentul actual, terapia de substituție hormonală nu este recomandată pentru cardioprotecție la femeile postmenopauză<sup>667</sup>.

#### 7.7.3. Hipertensiunea în sarcină

Afecțiunile hipertensive în sarcină sunt o importantă cauză de morbiditate și mortalitate maternă, fetală și neo-natală în întreaga lume. Tensiunea arterială în mod normal scade în al doilea trimestru, atingând valori cu aproximativ 15 mmHg mai mici decât cele de dinaintea sarcinii. În cel de-al treilea trimestru valorile revin sau pot depăși nivelele de dinainte de sarcină. Aceste fluctuații apar la femeile normotensive la fel ca și la cele anterior hipertensive sau care dezvoltă o hipertensiune de sarcină.

Definiția hipertensiunii în sarcină nu este uniformă<sup>2, 668</sup>. Oricum în timp ce în trecut definiția s-a bazat pe creșterea tensiunii în timpul celui de-al doilea trimestru față de nivelul din primul trimestru sau dinaintea sarcinii, o definiție bazată pe valorile absolute ale tensiunii arteriale (tensiunea arterială sistolică > 140 mmHg sau tensiunea arterială diastolică > 90 mmHg) este acum preferată<sup>669</sup>. Diagnosticul de hipertensiune în sarcină trebuie să se bazeze pe cel puțin două valori crescute ale presiunii arteriale în două ocazii separate. Oricum valorile presiunii arteriale pe 24 de ore s-a arătat a fi superioară măsurătorilor convenționale în precizarea proteinuriei, riscului de naștere prematură, greutății la naștere și prognosticul general al sarcinii<sup>670, 672</sup>. Atât în scop diagnostic cât și terapeutic, poate fi utilă monitorizarea ambulatorie, în special la femeile hipertensive însărcinate cu risc înalt, sau cele cu diabet sau afectare renală. Până recent s-a recomandat identificarea tensiunii arteriale diastolice cu ajutorul fazei IV Korotkoff (asurzirea sunetului) care a fost raportată a fi mult mai apropiată de presiunea diastolică intraarterială în comparație cu faza V (dispariția sunetului) despre care s-a crezut că indică valori prea joase<sup>673</sup>. Oricum faza IV este mult mai dificilă în a fi detectată și are o reproductibilitate limitată<sup>674</sup>. Faza V Korotkoff este acum recomandată pentru măsurarea presiunii arteriale diastolice în sarcină<sup>675, 676</sup>, iar faza IV fiind indicată doar dacă sunetele Korotkoff persistă până la presiunii ce se apropie de 0 mmHg. Hipertensiunea în sarcină cuprinde:

° Hipertensiunea preexistentă care complică 1-5% din sarcini și este definită ca o tensiune > 140/90 mmHg care fie precede sarcina sau se dezvoltă înainte de 20 de săptămâni de gestație, de obicei persistând mai mult de 42 de zile

postpartum. Poate fi asociată cu proteinuria.

° Hipertensiunea gestațională care este hipertensiune indusă de sarcină fără proteinurie. Hipertensiunea gestațională asociată cu proteinurie semnificativă ( $> 300 \text{ mg/l}$  sau  $> 500 \text{ mg/24}$  de ore sau 2+ sau mai multe la testul dipstick) este cunoscută ca și preeclampsie. Hipertensiunea apare după 20 de săptămâni de sarcină și în cele mai multe cazuri se rezolvă până în 42 de zile postpartum. Hipertensiunea de sarcină este caracterizată printr-o perfuzie deficitară de organ.

° Hipertensiunea preexistentă plus hipertensiune gestațională cu proteinurie supraadăugată. Hipertensiunea preexistentă este asociată cu o agravare a tensiunii arteriale și o rată de excreție a proteinelor  $> 3 \text{ g/zi}$  în urina pe 24 de ore colectată după săptămâna 20 de sarcină. Ea corespunde la anterioara definiție a "hipertensiunii cronice cu preeclampsie supraadăugată".

° Hipertensiunea prenatală neclasificabilă. Hipertensiunea cu sau fără manifestări sistemice bazată pe măsurătoarea tensiunii arteriale după 20 de săptămâni de sarcină fără o confirmare a valorilor anterioare. În aceste condiții este necesară reevaluarea la sau după 42 de zile postpartum. Dacă hipertensiunea este rezolvată, condiția ar trebui reclasificată ca hipertensiune gestațională cu sau fără proteinurie. Dacă hipertensiunea nu este rezolvată condiția ar trebui reclasificată ca hipertensiune preexistentă.

Edemele apar în până la 60% din sarcinile normale și nu mai sunt utilizate în diagnosticul preeclampsie.

Afecțiunile hipertensive în sarcină, în particular hipertensiunea de sarcină cu sau fără proteinurie, poate produce alterări hematologice, renale și hepatice care pot afecta evoluția neonatală și maternă.

Managementul non-farmacologic<sup>677</sup> trebuie să fie considerat pentru femeile însărcinate cu tensiune arterială sistolică de 140-149 mmHg și/sau tensiune arterială diastolică de 90-95 mmHg măsurată în condiții clinice. În funcție de nivelul tensiunii arteriale, vârstei gestaționale și prezenței factorilor de risc materni și fetal, managementul poate include supraveghere atentă și limitarea activităților. Este recomandată o dietă normală fără restricție de sare. Intervențiile cu scopul reducerii incidenței hipertensiunii gestaționale, în special a preeclampsiei, cum ar fi suplimentarea cu calciu ( $2 \text{ g/zi}$ )<sup>678</sup>, suplimentarea cu ulei de pește<sup>679</sup> și tratament cu acid acetilsalicilic în doze scăzute<sup>680</sup> nu au produs beneficiile așteptate mai ales asupra feților și astfel nu sunt recomandate. Oricum doze scăzute de aspirină sunt utilizate profilactic la femeile care au un istoric de debut precoce ( $< 28$  săptămâni) al preeclampsiei. Deși de ajutor în reducerea presiunii arteriale, scăderea în greutate nu este recomandată în timpul sarcinii la femeile obeze deoarece se poate asocia cu greutate redusă la naștere și o creștere mai lentă a sugarului<sup>681</sup>.

Continuarea administrării medicamentelor antihipertensive la femeile însărcinate cu hipertensiune arterială ușoară sau moderată preexistentă continuă să fie o problemă dezbătută. În primul rând aceste femei au un risc scăzut pentru complicate cardiovasculare în timpul sarcinii cu un bun prognostic matern și neonatal<sup>682, 683</sup>. În al doilea rând deși poate fi benefic pentru mamele hipertensive, o reducere a presiunii poate altera perfuzia uteroplacentară punând în pericol astfel dezvoltarea fetală<sup>684, 685</sup>. În final, date despre tratamentul farmacologic la femeile însărcinate cu hipertensiune ușoară sau moderată provin în mare parte din studii care au fost prea mici pentru a detecta o modestă reducere predictibilă a complicațiilor obstetricale. Oricum, pare rezonabil de a recomanda tratament medicamentos când tensiunea sistolică este  $> 150 \text{ mmHg}$  sau tensiunea diastolică  $> 95 \text{ mmHg}$ . Un prag mai scăzut ( $140/90 \text{ mmHg}$ ) este indicat la femeile cu hipertensiune de sarcină (cu sau fără proteinurie), hipertensiune preexistentă cu hipertensiune de sarcină supraadăugată sau hipertensiune cu afectare de organ subclinică sau simptome în orice moment în timpul sarcinii. O tensiune sistolică  $> 170$  sau o tensiune arterială diastolică  $> 110 \text{ mmHg}$  trebuie să fie considerate o urgență care necesită spitalizare. În aceste situații de urgență o reducere a tensiunii arteriale poate fi obținută cu labetalol intravenos, metildopa oral sau nifedipină oral. Hidralazina intravenoasă nu mai trebuie luată în considerare deoarece se asociază cu mai multe efecte adverse perinatale decât utilizarea altor medicamente. Perfuzia intravenoasă cu nitroprusiat de sodiu rămâne tratamentul de elecție în crizele hipertensive, deși administrarea prelungită duce la un risc crescut de intoxicație fetală cu cianuri, deoarece nitroprusiatul este metabolizat în tiocianat<sup>687</sup>. În preeclampsia asociată cu edem pulmonar, nitroglicerina este medicamentul de elecție în hipertensiunea care nu este severă și în afara situațiilor de urgență metildopa, labetalolul și antagonist de calciu sunt medicamentele preferate. Atenololul trebuie administrat cu atenție în timpul sarcinii datorită raportării asocierii cu întârziere în creșterea fetală care este legată de durata tratamentului<sup>688</sup>. Inhibitorii ECA și antagoniștii de receptor de angiotensină nu trebuie să fie niciodată utilizați în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care există oligurie terapia diuretică este inadecvată în preeclampsie, în care volumul plasmatic este redus. Sulfatul de magneziu i.v. s-a dovedit eficient în prevenția eclampsiei și în tratamentul convulsiilor<sup>689</sup>. Inducția nașterii este indicată în hipertensiunea gestațională asociată cu proteinurie, afectare vizuală, anomalii de coagulare sau afectare fetală.

Toți agenții antihipertensivi administrați sunt excretați în laptele matern, oricum pentru majoritatea medicamentelor antihipertensive concentrația în laptele matern este foarte joasă, cu excepția propranololului și nifedipinei ale căror concentrații sunt similare cu cele din plasma materni.

Femeile cu hipertensiune gestațională de sarcină anterioară par să fie la risc crescut pentru boală cardiovasculară mai târziu în timpul vieții<sup>690, 691</sup>. Aceasta poate să depindă de un status relativ hiperandrogenic. El poate fi mai degrabă dependent de alterările funcției endoteliale, metabolismului glucidic și lipidic, care a fost demonstrat la femeile sănătoase cu hipertensiune gestațională în antecedente.

#### 7.8. Sindromul metabolic (Casetă 19)

Sindromul metabolic include condiții caracterizate prin diferite combinații ale anomaliilor în metabolismul glucozei, lipidic și tensiunea arterială, o definiție simplă și larg acceptată (deși nu universală) fiind cea propusă de Programul

Educațional al Tratatului Colesterolului la Adulți. Cele mai comune trăsături ale sindromului metabolic sunt: 1) prevalența înaltă (până la 30-40%) la vârsta medie și populația vârstnică; 2) morbiditate și mortalitate cardiovasculară mult mai mare față de cei fără acest sindrom; 3) o creștere de 3 până la 6 ori a riscului de dezvoltare a diabetului la fel ca și o creștere a riscului de debut mai precoce al hipertensiunii și o frecvență asociere cu afectarea de organ subclinică cum ar fi microalbuminuria și reducerea ratei filtrării glomerulare, rigiditate arterială, hipertrofie ventriculară stângă, disfuncție diastolică, dilatare atrială și în anumite studii îngroșarea peretelui arterial carotidian, unele tipuri de alterări fiind detectabile indiferent de prezența sau absența hipertensiunii ca o componentă a sindromului metabolic. Prezența hipertrofiei ventriculare stângi conferă un risc mai mare<sup>69</sup> ca și creșterea nivelului tensiunii arteriale la domiciliu și ambulator alături de valorile de la cabinet<sup>69</sup>. Sindromul metabolic este de asemenea însoțit de creșterea nivelului de makeri de inflamație cum ar fi hsCRP care poate contribui la efectul sau aterogenic<sup>706</sup> și determină o creștere mai mare a riscului cardiovascular<sup>172, 707</sup>.

Ghidurile curente consideră o reducere a greutateii prin dietă hipocalorică și exercițiu fizic ca prima și principala strategie de tratament la subiecții cu sindrom metabolic. O țintă realistă este reducerea greutateii corporale cu 7-10% în 6 până la 12 luni printr-o reducere relativ modestă a aportului caloric (cu cate 500-1000 calorii/zi) care este de obicei mai eficientă decât o abordare dietetică extremă. Terapia nutrițională indică de asemenea un aport scăzut de grăsimi saturate, acizi grași trans, colesterol și carbohidrați simpli cu o creștere a consumului de fructe, vegetale și cereale integrale<sup>710</sup>. Menținerea pe termen lung a pierderii în greutate poate fi cel mai bine realizată dacă exercițiul fizic (minim de 30 minute de activitate fizică moderată zilnic) este de asemenea implementat în "Diabetic Prevention Program" și în "Finnish Diabetes Prevention Study", modificările comportamentale au redus progresia la diabet tip 2 cu aproape 60%, efectul fiind mai mare decât cel obținut cu metformin. Într-o analiză secundară a Diabetic Prevention Program prevalența sindromului metabolic a scăzut în 3,2 ani de la 51-43% prin modificarea stilului de viață în grupul intervențional în timp ce în grupul convențional, s-a observat o creștere de la 55 la 61%<sup>714</sup>. De aceea modificările în stilul de viață au un efect protector.

La pacienții cu sindrom metabolic, administrarea adițională de antihipertensive, antidiabetice sau medicamente hipolipemiante este necesară atunci când există hipertensiune arterială, diabet sau respectiv dislipidemie francă. Deoarece riscul cardiovascular este mare la pacienții hipertensivi cu sindrom metabolic, ar fi indicat să se obțină un control riguros al tensiunii arteriale, de exemplu scăderea tensiunii arteriale la valori mai mici decât cele normal înalte care sunt o componentă frecventă a sindromului<sup>69</sup>. Oricum, valorile de tensiune arterială optimă care trebuie obținute la acești pacienți nu au fost niciodată investigate. Cum s-a menționat în capitolele 4.4.5, 5.5. și 6.2.1, dacă nu sunt cerate de indicații specifice, beta-blocantele ar trebui evitate la subiecții cu sindrom metabolic datorită efectelor adverse pe debutul diabetului la fel ca și pe greutatea corporală<sup>715</sup>, sensibilitatea la insulină și profilul lipidic<sup>716</sup>. Oricum, aceste efecte par să fie mai puțin pronunțate sau absente cu noile beta-blocante cu efecte vasodilatatoare cum ar fi carvedilolul și nebivololul<sup>572, 717</sup>. Diureticele tiazidice se caracterizează de asemenea prin acțiuni diabetogene sau dis-metabolice în special la doze mari<sup>455</sup>, și de aceea utilizarea lor ca primă linie de tratament nu este recomandată la subiecții cu sindrom metabolic. Clasele luate în considerare sunt inhibitorii de receptor de angiotensină sau inhibitorii ECA care sunt asociați cu o incidență mai mică a diabetului comparativ cu alte medicamente antihipertensive și care pot avea și un efect favorabil pe afectarea de organ (vezi capitolul 4.5). Dacă tensiunea arterială nu este controlată prin monoterapie cu unul dintre acești agenți, un antagonist de calciu dihidropiridinic sau non-dihidropiridinic pot fi adăugați, deoarece antagonist de calciu sunt neutri metabolic și au deasemenea efecte favorabile pe afectarea de organ (vezi capitolul 4.5). În plus, combinația dintre un blocant al sistemului de renină-angiotensină și un antagonist de calciu a fost asociată cu o incidență mai mică a diabetului decât tratamentul convențional cu un diuretic și beta-blocant<sup>330, 331</sup>. Deoarece subiecții cu sindrom metabolic sunt frecvent obezi și au tensiune arterială sensibilă la sare<sup>719</sup>, o doză joasă de diuretic tiazidic ar putea reprezenta de asemenea un al doilea sau al treilea pas în terapie. Diureticele tiazidice în doză mică deși pot avea un oarecare efect dismetabolic<sup>331, 455, 720</sup> scad concentrația serică de potasiu într-un grad mai mic, ceea ce atenuează efectele adverse ale hipopotasemiei asupra rezistenței la insulină, toleranței la glucide și diabetului nou instalat<sup>721</sup>. Menținerea nivelului de potasiu s-a dovedit a preveni intoleranța la glucide indusă de tiazidice<sup>592, 593</sup> ceea ce sugerează faptul că diureticul tiazidic în combinație cu un diuretic ce economisește potasiul poate avea un avantaj metabolic comparativ cu diureticul tiazidic folosit singur.

Lipsa de studii de intervenție specifică în sindromul metabolic previne orice recomandare fermă dacă modificările de stil de viață trebuie să fie asociate cu tratamentul antihipertensiv la pacienții non-hipertensivi și non-diabetici cu sindrom metabolic, deși agregarea variațiilor factori de risc și prezența afectării de organ face riscul cardiovascular al acestor pacienți mai degrabă înalt.

Argumente pro și contra ale administrării unui blocant al sistemului renină-angiotensină când acești subiecți au tensiune arterială la valorile superioare ale normalului au fost sumarizate în capitolul 5. S-a concluzionat că, pentru moment, măsurile intense de modificare a stilului de viață rămân principala abordare terapeutică, dar că, în anumite cazuri, ar trebui considerate medicamente cum ar fi blocante ale sistemului renină-angiotensină pentru potențiate lor abilitate de a preveni debutul hipertensiunii și a diabetului și afectarea anumitor organe care este comună în această condiție cu risc crescut. Dovezile sunt de asemenea neconcluzive dacă în absența diabetului, subiecții cu sindrom metabolic pot să beneficieze de pe urma utilizării medicamentelor antidiabetice. Într-o analiză a cinci studii prospective utilizând inhibitori de alfa-glucozidază la indivizii cu intoleranță la glucoză, o incidență scăzută a diabetului de tip 2 a fost raportată. Nici o diferență semnificativă nu a fost găsită însă pe mortalitate sau alte tipuri de morbidități, hemoglobina glicozilată și tensiunea arterială. Sensibilizatorii de insulină tizolidindionele au primit aprobarea pentru a fi utilizate în tratamentul diabetului de tip



2 datorită capacității de a stimula receptorii gama activatori ai proliferării peroxizomilor (PPRy) care este de asemenea, într-o mai mică măsură, o proprietate a câtorva antagoniști de receptor de angiotensină<sup>723, 724</sup>. Unul dintre acești compuși (rosiglitazona) a fost testat la pacienții cu toleranță alterată la glucoză și s-a demonstrat a fi eficient în prevenirea debutului diabetului zaharat<sup>725</sup>. Oricum, acești agenți cresc greutatea și induc retenția de fluide, ceea ce face ca echilibrul între beneficiile și dezavantajele în absența diabetului franc să fie neclară. La pacienții diabetici, oricum, pioglitazona a indus o reducere semnificativă a evenimentelor cardiovasculare<sup>726</sup> și această clasă de medicamente a fost raportată că exercită un efect mic, dar semnificativ de scădere a tensiunii arteriale<sup>727</sup>. Reducerea pe termen lung a greutății corporale și a circumferinței abdominale la fel ca și efectele favorabile pe alți factori de risc metabolici cum ar fi glucoza plasmatică, HDL-colesterol, trigliceridele serice și rezistența la insulină a fost raportată recent la utilizarea blocantului de receptor endocanabinoid Cl rimonabant în studii placebo controlate<sup>728, 731</sup>. Există de asemenea unele dovezi că administrarea medicamentului nu crește și poate chiar determina o reducere a tensiunii arteriale. Impactul rimonabantului pe riscul cardiovascular este investigat într-un studiu prospectiv în curs de desfășurare<sup>732</sup>.

În concluzie, la pacienții hipertensivi cu sindrom metabolic, procedurile diagnostice trebuie să fie mai extinse decât de obicei datorită prevalenței mai înalte a afectării multiple de organ și nivelului crescut de markeri inflamatori. Măsurile intense de modificare a stilului de viață trebuie să fie adoptate și tratamentul antihipertensiv să fie instituit ori de câte ori tensiunea arterială este > 140/90 mmHg, de preferință prin blocarea sistemului renină-angiotensină cu adăugarea dacă este nevoie a unui antagonist de calciu sau a unei doze mici de diuretic tiazidic. Administrarea unui blocant al sistemului renină-angiotensină când tensiunea arterială este încă înaltă cu scopul de a proteja împotriva afectării de organ și de a preveni debutul diabetului sau al hipertensiunii nu poate fi în general recomandată în prezent. Similar, tratamentul antidiabetic trebuie instituit la pacienții cu diabet de tip 2 cu sindrom metabolic, dar nu pot fi încă date recomandări ferme pentru utilizarea medicamentelor antidiabetice sau a sensibilizatorilor de insulină la subiecții care au doar toleranța alterată la glucoză. O incidență mai mică a evenimentelor a fost raportată la subiecții care au primit o statină ceea ce sugerează că tratamentul hipolipemiant trebuie de asemenea luat în considerare<sup>733</sup>. Abordări farmacologice ale subiecților cu sindrom metabolic care nu sunt hipertensivi sau diabetici sunt încă insuficient investigate cu mențiunea că în contrast cu rezultatele studiilor clinice, în viața reală complianța la modificările stilului de viață este scăzută și persistența reducerii în greutate este rară.

### 7.9. Hipertensiunea rezistentă

Hipertensiunea este de obicei definită ca rezistentă sau refractară la tratament când un plan terapeutic care să includă modificări de stil de viață și prescripția a cel puțin trei medicamente (incluzând un diuretic) în doze adecvate nu duce la scăderea la valorile țintă a tensiunii sistolice și diastolice. În acord cu această definiție prevalența hipertensiunii rezistente este înaltă: pentru moment în cohorta ALLHAT 8% din pacienți au avut prescrise patru sau mai multe droguri și s-a calculat un minim de 15% din pacienți ca având hipertensiune rezistentă<sup>322</sup>. În asemenea situații adresarea la un specialist sau un centru de hipertensiune trebuie să fie luată în calcul, deoarece hipertensiunea rezistentă este recunoscută a fi asociată cu afectare subclinică de organ și cu un risc cardiovascular adăugat înalt<sup>735</sup>.

Cauzele de hipertensiune rezistentă sunt listate în Casetă 20. Una din cauzele cele mai comune de hipertensiune arterială este complianța sau aderența redusă la tratamentul medicamentos sau la modificările stilului de viață recomandate (în particular eliminarea abuzului de alcool). În această situație două opțiuni sunt posibile. Poate fi de ajutor oprirea tuturor medicamentelor sub observație medicală atentă, și reînceperea cu un nou regim mai simplu; sau de a planifica o scurtă internare în spital pentru a administra terapie sub control în timp ce se monitorizează tensiunea arterială. AM cauză, nu rară de hipertensiune rezistentă este apneea obstructivă de somn<sup>736, 739</sup>, posibil datorită efectelor pe termen lung ale hipoxiei nocturne și stimulării chemoreceptorilor la fel ca și deprivarea de somn. În plus este imperativă excluderea cauzelor secundare de hipertensiune (vezi capitolul 9). De exemplu, o stenoză ocultă de arteră renală poate face ca tensiunea arterială să fie refractară la terapie și deși șansa de ameliorare a tensiunii arteriale este mai mare la pacienții tineri, este încă posibil de a reduce tratamentul ca urmare a unor intervenții cum ar fi procedurile de revascularizare de tipul angioplastiei cu balon sau stentării. Dificultățile în scăderea tensiunii arteriale până la țintă pot fi de asemenea datorate unei afectări cardiovasculare extensive sau foarte puțin reversibile. Încărcarea de volum poate fi datorată progresiei insuficienței renale, aportului excesiv de sare, hiperaldosteronismului și cel mai frecvent terapiei diuretice insuficiente. În final trebuie luat în considerare posibilitatea unei false hipertensiuni cum ar fi o hipertensiune izolată de cabinet (halat alb) și imposibilității folosirii de manșete mari pentru brațe groase (care poate duce la supraestimarea valorilor tensiunii arteriale). La pacienții vârstnici trebuie de asemenea exclusă posibilitatea unei pseudohipertensiuni, o condiție în care rigiditatea extremă face dificilă compresia peretelui vascular de către manșetă, cu obținerea unor valori tensionale fals mai mari decât cele intraarteriale.

În consecință, primul pas în managementul hipertensiunii rezistente cuprinde o atentă evaluare a istoricului, o meticuloasă examinare a pacientului și un back-up investigațional bun, în primul rând pentru a exclude cauzele secundare de hipertensiune. Investigarea trebuie să includă de asemenea o monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale, care poate caracteriza mai bine gradul de creștere al presiunii arteriale și o creștere a riscului cardiovascular<sup>96</sup>. Va fi necesar de testat dacă complianța este bună sau nu, și un istoric atent poate demonstra cheia cauzei: consumul de alcool de exemplu, poate explica de ce presiunea arterială este dificil de controlat.

În ultimul rând, mulți pacienți vor avea nevoie de administrarea mai mult de 3 medicamente. În prezent, alegerea optimă

a celui de-al treilea, al patrulea și a cincilea agent antihipertensiv nu a fost stabilită prin studii randomizate adecvate. Oricum studii observaționale recente sugerează că antagonistul de aldosteron spiro-nolactona dovedește o reducere adițională a tensiunii arteriale când este adăugată la tratamentul cu multiple medicamente la pacienții cu hipertensiune rezistentă<sup>575, 740</sup>. În singurul studiu randomizat placebo-controlat Saha și colaboratorii<sup>741</sup> au găsit un efect antihipertensiv adițional mai mare al amiloridului comparativ cu spironolactona. Spironolactona a determinat un răspuns antihipertensiv adițional când a fost administrată într-o doză relativ mică (25-50 mg/zi)<sup>742</sup>. A fost raportat un răspuns bun și la amilorid<sup>743</sup>. În ce măsură răspunsul bun la agentul antial-dosteronic la anumiți hipertensivi este datorat unui hiper-aldosteronism primar nedescoperit sau a unui hiper-aldosteronism secundar indus de terapia multiplă este în prezent necunoscută. Eficacitatea raportată a dozelor mici din acești agenți poate face ca efectele adverse ale spiro-nolactonei să apară mai puțin, dar o atenție la potasiul seric sau a concentrației de creatinină este necesară deoarece mulți din acești pacienți au funcție renală proastă și pot lua concomitent blocante ale sistemului renin-angiotensină. Avantajul administrării de antagonist de endotelină la pacienții definiți ca având hipertensiune rezistentă este în curs de cercetare. La acești pacienți o reducere a presiunii arteriale a fost raportată prin stimularea cronică a sinusului carotidian cu ajutorul unor dispozitive electrice implantate<sup>744</sup>.

#### **7.10. Urgențele hipertensive**

Urgențele hipertensive sunt observate când forme severe ale tensiunii arteriale înalte sunt asociate cu o afectare acută a organelor țintă. Creșteri marcate ale presiunii arteriale asociate cu agravarea acută a funcției organelor afectate, cum ar fi aceea care apare uneori la vârstnici cu tensiune arterială sistolică izolată, este impropriu definită ca urgență și trebuie prompt tratată în aceeași măsură ca și hipertensiunea arterială cronică. Cele mai importante urgențe sunt listate în Tabelul 8. Asemenea urgențe sunt rare, dar pot fi amenințătoare de viață. În aceste condiții managementul hipertensiunii trebuie să fie rapid. Atenția este necesară, oricum fiindcă reducerile rapide ale tensiunii arteriale pot duce la complicații cum ar fi subperfuzia creierului și infarctul cerebral sau afectarea miocardului și a rinichilor.

Reducerea excesivă sau rapidă a tensiunii arteriale ar trebui evitată în accidentul vascular cerebral acut (vezi capitolul 7.3.1)

#### **7.11. Hipertensiunea malignă**

În timp ce există o suprapunere între hipertensiunea malignă și cea rezistentă în cele mai multe societăți vestice hipertensiunea malignă este observată mai rar și cel mai des în mediile economice defavorizate. Hipertensiunea malignă cuprinde un sindrom cu creștere severă a tensiunii arteriale (tensiunea diastolică de obicei, dar nu întotdeauna > 140 mmHg) cu afectare vasculară care poate fi manifestată mai ales ca hemoragii retiniene, exudate și/sau edem papilar<sup>745</sup>. Unii medici utilizează termenul de hipertensiune accelerată când apare un astfel de sindrom, în absența edemului papilar la examenul fundului de ochi. Hipertensiunea malignă poate fi întâlnită într-o varietate de condiții. Hipertensiunea esențială severă sau insuficient tratată este cea mai obișnuită formă a hipertensiunii maligne deși în studii variate prezența de cauze secundare de hipertensiune a fost probabil subestimată<sup>746</sup>. Izolat s-a raportat că un mare număr de pacienți cu hipertensiune malignă sunt fumători și negri care sunt cunoscuți de a fi mai frecvent afectați decât caucazienii<sup>747</sup>. Prevalența acestei condiții printre pacienții hipertensivi a diminuat în mod evident ca rezultat al tratamentului mai precoce al hipertensiunii și al programelor terapeutice mai eficiente la fel ca și o scădere a multora dintre cauzele predispozante. Ceea ce face ca hipertensiunea malignă să fie o condiție cu un prognostic atât de sinistru este alterarea autoreglării ca rezultat al faptului că peretele arterial este continuu expus la nivele înalte ale tensiunii arteriale. Studii anatomo-patologice ale peretelui arterial au demonstrat că există proliferare miointimală și necroză fibrinoidă. Severitatea răspunsului proliferativ este paralel cu severitatea și timpul de expunere la tensiuni arteriale crescute<sup>748</sup>. Necroza fibrinoidă reprezintă spasmul și dilatarea forțată a arteriolelor mici. Extravazarea lichidului în spațiul extracelular este asociat cu hemoragii mici și bineînțeles cu afectare de organ<sup>748</sup>. Cea mai periculoasă condiție care este asociată cu hipertensiunea malignă este encefalopatia hipertensivă<sup>745, 747</sup>. Este asociată cu alterări reversibile ale funcției neurologice și poate include cefalee, alterarea statusului mental și afectare vizuală. De asemenea asociată cu această condiție este o deteriorare în funcția renală care a fost descrisă ca fiind prognostic importantă, cele cu forme mai severe de insuficiența renală fiind asociate cu o speranță de viață redusă în ciuda managementului prompt și eficient al hipertensiunii. La câțiva pacienți există o afectare renală ireversibilă necesitând terapie de substituire renală incluzând dializă permanentă. Hipertensiunea malignă este asociată și cu hemoliza, fragmentarea eritrocitelor și semne de coagulare intravasculară diseminată.

Când hipertensiunea malignă nu este tratată prognostic sau este extrem de prost, 50% din indivizi decedând în 12 luni<sup>749, 750</sup>. Oricum, odată cu instituirea de programe de management eficiente incidența unor asemenea probleme inițiale a scăzut<sup>750, 751</sup>. Supraviețuirea este mai bună și reflectă nu doar controlul ameliorat al tensiunii arteriale, dar și identificarea mai bună a cauzelor secundare și disponibilitatea mai largă a unor servicii precum dializa și transplantul renal.

Hipertensiunea în fază malignă trebuie privită ca o urgență hipertensivă. Medicația orală poate fi utilizată dacă tensiunea arterială răspunde, cu scopul de a aduce presiunea arterială diastolică până la 100-110 mmHg în 24 de ore.

### **8. TRATAMENTUL FACTORILOR DE RISC ASOCIAȚI (CASETA 21)**

#### **8.1. Medicamente hipolipemiente**

Câteva studii randomizate de prevenție primară și secundară au permis analiza efectului de reducere a nivelului de lipide cu statine<sup>752, 754</sup>. Deși datele epidemiologice arată că nivelul colesterolului seric se găsește în strânsă legătură cu evenimentele coronariene dar nu și cu accidentul vascular cerebral<sup>755</sup>, statinele s-au dovedit eficiente în prevenirea atât a evenimentelor coronariene cât și a celor cerebrovasculare, prevenirea ambelor evenimente fiind similară la hipertensivi și

normotensivi<sup>752, 754</sup>. Cel mai mare studiu randomizat cu statine efectuat până acum, the Heart Protection Study<sup>156</sup>, a arătat că administrarea de simvastatin la pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută a redus marcat riscul de apariție a evenimentelor coronariene și cerebrovasculare în comparație cu placebo. Efectele s-au manifestat în populația hipertensivă (41% din populația totală) indiferent de tratamentul antihipertensiv utilizat. Rezultate similare au fost obținute cu pravastatin administrat la pacienții vârstnici incluși în studiul PROSPER<sup>757</sup>, 62% dintre aceștia fiind hipertensivi. O prevenție eficientă a fost descoperită și pentru o altă statină, atorvastatin, la pacienții cu un accident vascular cerebral în antecedente<sup>758</sup>. De aceea, pacienții cu vârsta peste 80 de ani care au o boală cardiovasculară cunoscută precum boală coronariană, boală arterială periferică, accident vascular cerebral în antecedente sau diabet (de cel puțin 10 ani) ar trebui să primească o statină. Pentru toți acești pacienți ținta pentru colesterol total și LDL colesterol ar trebui stabilită la < 4,5 mmol/l (175 mg/dl) și respectiv < 2,5 mmol/l (100 mg/dl), ținte mai joase putând fi luate în considerare, de exemplu < 4,0 și < 2 mmol/l (155 și 80 mg/dl).

Două studii, ALLHAT și ASCOT, au evaluat beneficiile asociate cu utilizarea statinelor în mod specific la pacienții hipertensivi. În studiul ALLHAT, administrarea de 40 mg/zi de pravastatin la 10.000 de pacienți hipertensivi (dintre care aproximativ două treimi aveau boală vasculară cunoscută) a determinat reducerea colesterolului total și a LDL colesterolului (cu 11% și respectiv 17%) comparativ cu terapia uzuală, dar nu a avut nici un efect semnificativ asupra bolii coronariene, accidentului vascular cerebral și a mortalității de toate cauzele<sup>759</sup>. Spre deosebire de acest studiu, în studiul ASCOT, administrarea de 10 mg/zi atorvastatin la peste 10,000 pacienți hipertensivi cu factori de risc cardiovasculari adiționali și un colesterol total < 6,5 mmol/l a determinat reducerea colesterolului seric total cu 19,9% comparativ cu placebo. Acest efect a fost însoțit de beneficii substanțiate atât în ceea ce privește evenimentele cardioavascularare (reducere de 36%) cât și accidentul vascular cerebral (reducere de 27%). Diferența dintre efectul benefic înregistrat în studiul ASCOT și lipsa de beneficiu raportat de studiul ALLHAT s-ar putea datora unei diferențe relative mai mari dintre valorile obținute de colesterol total și LDL colesterol la pacienții ce au primit substanța activă comparativ cu cei tratați cu placebo.

Tabelul 8. Urgențele hipertensive

- Encefalopatia hipertensivă
- Insuficiența ventriculară stângă hipertensivă
- Hipertensiunea cu infarct miocardic
- Hipertensiunea cu angină instabilă
- Hipertensiunea și disecția de aortă
- Hipertensiunea severă asociată cu hemoragia subarahnoidiană sau accidentul cerebrovascular
- Crizele asociate cu feocromocitomul
- Utilizarea de droguri recreaționale cum ar fi amfetaminele, LSD, cocaina sau ecstasy
- Hipertensiunea perioperatorie
- Preeclampsia sau eclampsia severă

Având în vedere rezultatele studiului ASCOT<sup>760</sup> pare rezonabil a se lua în considerare terapia cu statine la pacienții hipertensivi cu vârsta mai mică de 80 de ani ce au un risc cardiovascular estimat la 10 ani > 20% sau de deces de cauză cardiovasculară (bazat pe modelul SCORE) mai mare sau egal de 5%. Există raportări care susțin că beneficiile administrării statinelor la pacienții hipertensivi ar cuprinde și o oarecare reducere a tensiunii arteriale<sup>761</sup>. Deși în studiile ASCOT<sup>760</sup> și PHYLLIS<sup>390</sup> asocierea statinelor la tratamentul antihipertensiv nu a fost însoțită de un efect evident de reducere a tensiunii arteriale. Nivelele țintă de colesterol total și LDL colesterol ar trebui să fie de < 5 mmol/l (190 mg/dl) și respectiv < 3 mmol/l (115 mg/dl). Majoritatea pacienților vor atinge aceste ținte cu o doză adecvată de statină în asociere cu măsuri nefarmacologice de tratament. Pentru pacienții care nu ating aceste ținte sau care mențin nivele anormale de HDL colesterol sau trigliceride (de ex. < 1,0 mmol/l și respectiv > 2,3 mmol/l) ar putea fi indicate adăugarea ezitimibe<sup>762</sup> la schema terapeutică sau instituirea altor terapii precum și direcționarea pacientului către alte servicii de specialitate.

## 8.2. Tratamentul antiplachetar

S-a demonstrat că tratamentul antiplachetar reprezentat în special de doze mici de aspirină (75-100 mg/zi) reduce riscul de accident vascular cerebral și/sau infarct miocardic la câteva grupe populaționale, de la persoanele de vârstă medie cu risc cardiovascular redus până la pacienții cu boala cardiovasculară cunoscută<sup>763</sup>. Riscul de producere a unui eveniment vascular sever este redus cu aproximativ 25%. Totuși, terapia pe termen lung cu doze mici de aspirină crește de două ori riscul de hemoragii majore extracraniene. Pentru pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută ce primesc doze mici de aspirină, numărul de pacienți protejați de un eveniment vascular major depășește în mod clar numărul celor cu hemoragii majore<sup>764, 765</sup>. Nu este sigur dacă beneficiile aspirinei depășesc riscurile hemoragice la pacienții cu risc scăzut. Astfel, decizia de a introduce aspirina în terapia pacienților hipertensivi trebuie luată ținând seama de riscul cardiovascular total și/sau de prezența afectării de organ. Dovezi ale beneficiilor sau ale eventualelor efecte adverse ale administrării de doze mici de aspirină la pacienții hipertensivi au fost obținute din studiul HOT<sup>311</sup>. Per total, studiul a arătat o reducere de 15% a evenimentelor cardioavascularare majore și o reducere de 36% a infarctului miocardic acut, fără efect asupra accidentului cerebral vascular sau asupra riscului de hemoragie intracerebrală, dar cu un risc crescut de 65% de evenimente hemoragice majore. Totuși, analiza pe subgrupe a datelor studiului HOT<sup>764</sup> a identificat subgrupe de pacienți hipertensivi care pot prezenta beneficii absolute superioare efectelor adverse. Pacienții cu creatinina serică > 115 (imol/l (> 1,3 mg/dl) au prezentat o reducere semnificativ mai mare a evenimentelor cardioavascularare și a infarctului miocardic (-13 și -7

evenimente/1000 pacienți pe an) în timp ce riscul de sângerare nu a fost semnificativ mai mare. Un echilibru favorabil între beneficii și efecte adverse la administrarea aspirinei a fost demonstrat și la pacienții cu risc global crescut la includere și tensiune arterială sistolică sau diastolică la includere crescute (beneficiu -3,1 până la -3,3 evenimente cardiovasculare/1000 pacienți/an versus dezavantaje: 1,0 până la 1,4 hemoragii/1000 pacienți/an), în timp ce la pacienții cu risc la includere redus, efectele adverse ale aspirinei contrabalansează beneficiile. Aceste observații concordă cu cele a câtorva meta-analize legate de prevenția primară, care au inclus și pacienți normotensivi și cu rezultatele recente ale Women Prevention Study efectuat pe o cohortă mare de pacienți cu risc foarte redus, arătând un beneficiu net scăzut al aspirinei<sup>766</sup>. De aceea, tratamentul cu doză redusă de aspirină are un raport risc/beneficiu favorabil numai dacă este administrat pacienților aflați deasupra unui anumit prag de risc cardiovascular (15-20% în 10 ani). Aceștia sunt pacienții hipertensivi cu o creștere moderată a nivelului creatininei serice, pacienții hipertensivi în vârstă de cel puțin 50 de ani cu un risc cardiovascular total crescut sau foarte crescut sau cu valori inițiale ale tensiunii arteriale mai mari. Trebuie menționat faptul că în studiul HOT, administrarea aspirinei nu a interferat cu efectul de reducere a tensiunii arteriale al medicației antihipertensive concomitente. Beneficiile au fost observate la pacienții cu un control eficient al tensiunii arteriale (practic toți pacienții au avut tensiunea arterială diastolică < 90 mmHg) și este posibil ca acest control al tensiunii arteriale să fi jucat un rol esențial în prevenirea creșterii numărului de hemoragii intracerebrale, creștere ce a fost raportată în anumite studii<sup>311, 765, 766, 769</sup>. Astfel, pare rezonabil a se sugera ca aspirina să fie introdusă în terapia pacienților hipertensivi cu risc crescut sau foarte crescut doar atunci când este realizat controlul eficient al tensiunii arteriale.

### 8.3. Controlul glicemiei

Diabetul zaharat, dar și toleranța alterată la glucoză sunt factori de risc cardiovasculari majori<sup>771, 773</sup>. Așa cum a fost menționat în Capitolul 7.2, hipertensiunea arterială se asociază cu diabetul zaharat tip 2 și pacienții hipertensivi diabetici prezintă o creștere marcată a riscului cardiovascular total. Mai mult, hipertensiunea arterială în sine se asociază cu un risc de două ori mai mare de dezvoltare a diabetului zaharat tip 2<sup>774</sup>. Controlul eficient al glicemiei are o mare importanță la pacienții cu diabet zaharat și hipertensiune arterială. În studiul UKPDS pacienții hipertensivi cu diabet zaharat tip 2 au beneficiat de un control riguros al glicemiei în special în ceea ce privește complicațiile microvasculare<sup>775</sup>. Totuși, alte studii au arătat că modificări riguroase ale stilului de viață sau terapii medicamentoase pentru normalizarea tulburărilor metabolismului glucidic protejează și față de complicațiile macrovasculare<sup>776, 778</sup> și studiul EDIC a arătat recent că acest lucru este valabil cel puțin în cazul diabetului zaharat tip I<sup>779</sup>. Există o asociere directă între complicațiile macro și microvasculare și valoarea medie a HbA1c, fără a exista date legate de un prag al valorilor HbA1c sub care riscul nu mai scade<sup>778, 780</sup>. Conform ghidului de management al diabetului zaharat țintele de tratament sunt fixate la <6,0 mmol (108 mg/dl) pentru glucoza a jeun plasmatică (media a mai multor măsurători) și de mai puțin de 6,5% pentru hemoglobina glicozilată<sup>168, 781</sup>. Datorită efectului cunoscut al diureticelor tiazidice și al beta-blocantelor asupra metabolismului glucozei, utilizarea acestor agenți antihipertensivi la pacienții cu toleranță alterată la glucoză poate necesita o terapie antidiabetică instituită mai precoce și mai agresivă<sup>316, 331</sup>. Informații suplimentare despre efectele benefice cardiovasculare ale unui control glicemic riguros vor fi disponibile după încheierea a două studii mari pe pacienți cu diabet zaharat tip 2, ACCORD ([www.accordtrial.org](http://www.accordtrial.org)) și ADVANCE<sup>782</sup> care de asemenea evaluează efectele protective adiționale ale unui control riguros al tensiunii arteriale.

## 9. SCREENINGUL ȘI TRATAMENTUL FORMELOR SECUNDARE DE HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

O cauză specifică a creșterii tensiunii arteriale poate fi identificată într-o proporție mică de pacienți adulți cu hipertensiune. Un screening simplu al formelor secundare de hipertensiune cuprinde istoricul pacientului, examenul fizic și investigațiile paraclinice de rutină. Mai mult, o formă secundară de hipertensiune este sugerată de o creștere marcată a tensiunii arteriale, debut brusc sau agravare a hipertensiunii și de un răspuns redus al tensiunii arteriale la medicație. În aceste cazuri, se impun măsuri diagnostice specifice așa cum este menționat mai jos.

### 9.1. Boala renală parenchimatooasă

Boala renală parenchimatooasă este cea mai frecventă cauză de hipertensiune secundară. Descoperirea la examenul fizic a unor mase bilaterale în abdomenul superior este concordantă cu boala polichistică renală, fiind necesară în acest caz examinare ecografică. Ecografia renală a înlocuit aproape complet urografia intravenoasă pentru explorarea anatomică a rinichilor. În timp ce urografia intravenoasă presupune utilizarea unor substanțe de contrast potențial nefrotoxice, ecografia este o metodă neinvazivă și furnizează toate informațiile anatomice necesare legate de dimensiunile și forma rinichilor, grosimea corticalei renale, obstrucții la nivelul tractului urinar și prezența unor mase renale<sup>783</sup>. Testele funcționale de screening ale bolii renale parenchimatooase sunt reprezentate de evaluarea prezenței proteinelor, eritrocitelor și leucocitelor în urină și de detectarea nivelului creatininei serice. Aceste teste ar trebui efectuate la toți pacienții cu hipertensiune (vezi Secțiunea 3.4). Boala renală parenchimatooasă poate fi exclusă dacă la determinări repetate analizele urinare și concentrația creatininei serice sunt normale. Prezența eritrocitelor și leucocitelor ar trebui confirmată prin analiza microscopică a urinei. Dacă testele de screening pentru hipertensiune renală parenchimatooasă sunt pozitive, se impune o evaluare detaliată pentru boala renală.

### 9.2. Hipertensiunea renovasculară

Hipertensiunea renovasculară este a doua cauză ca frecvența de hipertensiune secundară, prevalența sa fiind de aproximativ 2% dintre pacienții adulți cu tensiune arterială crescută evaluați în centrele specializate<sup>786</sup>. Cauza hipertensiunii renovasculare este reprezentată de existența a uneia sau a mai multor stenoze la nivelul arterelor extra-renale. La populația

vârșnică aceste stenoze sunt în special de natură aterosclerotică. Displazia fibromusculară reprezintă 25% din totalul cazurilor și este forma cea mai frecventă la adulții tineri. Hipertensiunea cu debut sau agravare bruscă precum și valori crescute ale tensiunii arteriale ce sunt din ce în ce mai greu de tratat sugerează prezența acestei afecțiuni. Semne de stenoze ale arterelor renale sunt reprezentate de sufluri abdominale cu lateralizare, hipokaliemie și un declin progresiv a funcției renale. Totuși, aceste semne nu sunt prezente la mulți pacienți cu hipertensiune renovasculară. O metodă de screening ar putea fi determinarea diametrului longitudinal al rinichiului cu ajutorul ecografiei. Totuși, o diferență mai mare de 1,5 cm în diametru între cei doi rinichi, care este considerată diagnostică pentru stenoza de arteră renală, este întâlnită doar la 60-70% dintre pacienții cu hipertensiune renovasculară<sup>787</sup>. Ecografia Doppler color poate adesea să detecteze stenoze la nivelul arterelor renale, în special atunci când sunt localizate în apropiere de originea acestora<sup>788</sup>. În plus, permite determinarea indicelui de rezistență ce poate avea o valoare predictivă pentru rezultatul angioplastiei și stentării. Există dovezi care susțin că angiografia tridimensională cu rezonanța magnetică efectuată în apnee și îmbunătățită cu gadolinium este procedura diagnostică de elecție în hipertensiunea renovasculară<sup>789</sup>. O altă procedură imagistică cu o sensibilitate asemănătoare este tomografia computerizată spirală care necesită totuși utilizarea substanței de contrast și a unor doze relativ mari de radiații X. Odată ce se ridică suspiciunea existenței stenzelor la nivelul arterelor renale, angiografia intraarterială digitală cu substrație ar trebui efectuată pentru confirmare. Procedura invazivă reprezintă în continuare standardul de aur în diagnosticul stenozei de arteră renală. Determinarea nivelului reninei în sângele venos renal presupune multiple cateterizări, iar nivelul crescut de complexitate și invazivitate nu este compensat de un nivel acceptabil de sensibilitate și specificitate. Astfel, această metodă nu poate fi recomandată ca procedură de screening.

Tratamentul pacienților cu hipertensiune renovasculară este o problemă controversată datorită existenței unui număr limitat de trialuri efectuate pe un număr mare de pacienți și pe o perioadă lungă care să compare diferite atitudini terapeutice, și de asemenea datorită dificultății precizării răspunsului individual al tensiunii arteriale la diferite proceduri de revascularizare renală<sup>786</sup>. Totuși, datele existente justifică următoarele recomandări: 1) hipertensiunea refractară (de ex. tensiune arterială ridicată în ciuda administrării a cel puțin trei medicamente anti-hipertensive, incluzând un diuretic la doza adecvată) precum și o deteriorare progresivă a funcției renale reprezintă indicații pentru revascularizare; 2) Deși există o divergență de opinii, revascularizarea chirurgicală este efectuată din ce în ce mai rar fiind progresiv înlocuită de angioplastie<sup>790</sup>; 3) angioplastia singură este tratamentul de elecție în displazia fibromusculară unde este urmată de o rată crescută de succes caracterizată prin persistența unor valori normale ale tensiunii arteriale sau un răspuns mai bun al tensiunii arteriale la terapia medicamentoasă<sup>787, 791</sup>. Rata de succes este mai redusă în boala aterosclerotică, aceasta prezentând o incidență mai mare a restenozării<sup>791</sup>, restenozare ce poate fi redusă prin utilizarea stenturilor, astfel că majoritatea intervențiilor de angioplastie în stenozele renale de natură aterosclerotică asociază și implantarea de stenturi; 4) tratamentul medicamentos a fost comparat cu angioplastia într-un număr de trialuri<sup>792, 794</sup>, meta-analiza acestora arătând un avantaj modest dar semnificativ al angioplastiei. Totuși, rezultatul acestei proceduri depinde într-o mare măsură de îndemânarea și experiența medicului, tratamentul medicamentos având o importanță maximală la pacienții cu boală renovasculară aterosclerotică. Acesta ar trebui preferat atunci când funcția renală este conservată, se poate realiza controlul valorilor tensiunii arteriale, stenoza renală nu este strânsă și există un istoric îndelungat de hipertensiune (de ex.: > 10 ani). Datorită riscului crescut de progresie a leziunilor aterosclerotice, tratamentul acestora presupune modificări importante ale stilului de viață, doze reduse de aspirină, statină și administrarea de multiple medicamente antihipertensive. De utilizat sunt un diuretic tiazidic la doza optimă și un antagonist de calciu cu posibilitatea adăugării unui blocant al sistemului renină-angiotensină, cu excepția cazului în care există stenoze bilaterale de artere renale. Acest tratament reduce valorile tensiunii arteriale la majoritatea pacienților cu hipertensiune renovasculară. Principalul risc este reprezentat de o deteriorare acută a funcției renale și creșterea nivelului creatininei serice datorată reducerii marcate a presiunii de perfuziei distale de leziunea stenotică. Acest lucru se întâmplă mai frecvent atunci când este utilizat un blocant al sistemului renină-angiotensină, dar de obicei creșterea nivelului creatininei serice este reversibilă la retragerea medicamentului.

### 9.3. Feocromocitomul

Feocromocitomul este o cauză foarte rară de hipertensiune secundară (0,2-0,4% din toate cazurile de hipertensiune arterială), având o incidență anuală estimată de 2-8 la un milion de locuitori<sup>796</sup>. Este o afecțiune ce poate fi moștenită sau dobândită. Hipertensiunea arterială apare la aproximativ 70% dintre pacienții cu feocromocitom, având un caracter stabil sau paroxistic (prezentare cu simptome precum cefalee, transpirație, palpitații și paloare) în proporții aproximativ egale. Diagnosticul se bazează pe evidențierea unor nivele crescute plasmatic sau urinare de catecolamine sau metaboliți ai acestora. Acesta poate fi susținut de teste farmacologice care ar trebui să precedă efectuarea unor proceduri imagistice funcționale în scopul localizării tumorii. Testul cu sensibilitatea cea mai mare (97-98%) este reprezentat de măsurarea metanefrinelor plasmatic libere și a metanefrinelor fracționate urinare. Totuși, deoarece determinarea metanefrinelor plasmatic libere nu este efectuată de rutină, testul diagnostic de elecție rămâne determinarea metanefrinelor urinare fracționate și a catecolaminelor urinare<sup>797</sup>. Valori foarte mari ale acestora fac inutile testări adiționale<sup>798</sup>. Pe de altă parte, atunci când valorile plasmatic sau urinare sunt doar ușor crescute în ciuda existenței unei suspiciuni clinice puternice de feocromocitom, teste de stimulare sau supresie cu glucagon și respectiv clonidină pot fi efectuate, deși în cazul existenței unor rezultate la limită a testelor biochimice (și având în vedere specificitatea limitată a răspunsului la teste farmacologice) numeroși clinicieni preferă să continue explorările direct cu testele imagistice<sup>799</sup>. Testul cu glucagon trebuie efectuat după ce pacientul a fost tratat eficient cu un antagonist de receptori a-adrenergici pentru a se preveni o creștere marcată a

tensiunii arteriale după injectarea hormonului. Testul de supresie la clonidină este considerat negativ atunci când există o reducere marcată a catecolaminelor plasmatic<sup>800</sup>.

După stabilirea diagnosticului de feocromocitom este obligatorie localizarea tumorii<sup>801</sup>. 95% sunt localizate la nivelul sau în apropierea glandelor suprarenale și, deoarece sunt tumori de mari dimensiuni, pot fi uneori detectate ecografic. Totuși, cea mai mare sensibilitate (98-100%) o are TC și în special imagistica cu rezonanță magnetică (IRM), care, totuși, are o specificitate redusă (50%). Pentru localizarea feocromocitoamelor extrasuprarenaliene și a metastazelor determinate de cele 10% dintre feocromocitoame ce sunt maligne sau pentru analiza funcțională a feocromocitoamelor descoperite de TC sau IRM se poate asocia TC-ului sau IRM-ului o scanare izotopică utilizând metaiodobenzilguanidină. Există câteva afecțiuni familiale ce asociază o incidență crescută a feocromocitoamelor: neoplazia endocrină multiplă tip 2 (NEM 2), boala von Hippel-Lindau (VHL) și neurofi-bromatoza tip 1. Paragangliomele familiale se asociază de asemenea cu feocromocitomul. Astfel, este recomandabilă efectuarea de teste genetice pacienților și membrilor familiilor acestora, mai ales în cazul feocromocitoamelor asociate cu sindroame ereditare. Până la acest moment, au fost descris mutații pe linie germinală la nivelul a cinci gene ce determină afecțiuni familiale asociate cu feocromocitomul<sup>802</sup>. Tratatamentul complet al acestei afecțiuni presupune excizia tumorii. Înaintea efectuării acestei proceduri pacientul trebuie pregătit corespunzător. Aceasta presupune administrarea unui blocant de receptori a-adrenergici și, după un tratament adecvat cu acest preparat, un blocant de receptori (3-adrenergici poate fi introdus. Ulterior, și doar după corectarea adecvată a pierderilor lichidiene, excizia chirurgicală, care la ora actuală este adesea efectuată laparoscopic, poate fi realizată. Corecția lichidiană adecvată este necesară deoarece expunerea prelungită la feocromocitom determină natriureză și venoconstricție cu depleție marcată de volum.

#### 9.4. Aldosteronismul primar

Aldosteronismul primar a devenit în ultimii ani un subiect major de controversă în ceea ce privește managementul hipertensiunii arteriale. Aceasta se datorează unei variații de 1% până la 11% a prevalenței acestei afecțiuni în studii ce cuprind pacienți neselectați cu hipertensiune arterială primară. Ca test de screening, determinarea potasiului seric are o valoare importantă, însă un număr redus de pacienți vor avea hipopotasemie în stadiile inițiale ale bolii. La 30% dintre pacienții cu aldosteronism primar, cauza este reprezentată de adenoame suprarenale care sunt mai frecvente la femei și mai rare la copii. Șaptezeci la sută din cazuri sunt determinate de hiperplazia suprarenală și există cazuri rare de carcinom suprarenal și aldosteronism sensibil la glucocorticoizi, o afecțiune transmisă autozomal dominant. Tensiunea arterială a pacienților se caracterizează prin valori moderat sau marcat crescute, rezistente la tratament. Hipertensiunea arterială sensibilă la glucocorticoizi debutează la vârste tinere, de obicei în copilărie. Aldosteronismul primar se asociază cu feocromocitomul, hiperparatiroidismul și acromegalia. S-a sugerat că doar pacienții cu hipopotasemie neprovocată sau hipertensiune cu adevărat rezistentă să fie evaluați pentru aldosteronism primar. Afecțiunea trebuie suspionată la pacienții cu hipopotasemie neprovocată și la cei cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament. Boala poate fi confirmată prin testul de supresie la fludrocortizon (absența reducerii sub valoarea prag a nivelului aldosteronului plasmatic după 4 zile de administrare a hormonului) și prin măsurarea nivelurilor de aldosteron și renină în condiții standardizate. În ultimii ani există o tendință de evaluare a raportului aldosteron/renină. Totuși, nivelul aldosteronului poate fi ridicat și cel al reninei redus la pacienții vârstnici sau la pacienții de culoare. De asemenea, un raport crescut aldosteron/renină se întâlnește la pacienții cu boală renală cronică, unde nivelul crescut al potasiului stimulează eliberarea de aldosteron, precum și în cazul unor mutații genetice rare ce determină niveluri crescute de aldosteron. Într-o meta-analiză efectuată pe 19 studii ce au inclus 10.396 de pacienți, a existat o mare variație a raportului aldosteron/renină. Un raport ridicat a fost observat la 5,5 până la 39% dintre pacienți, dar adenoame au fost diagnosticate la 0 până la 6,5% dintre pacienți. Astfel, utilitatea acestei determinări este controversată. Vizualizarea glandelor suprarenale este efectuată acum prin examinare CT, rezonanța magnetică sau tehnici izotopice ce folosesc colesterol marcat radioactiv. Totuși, adenoamele descoperite de CT sau rezonanță magnetică se pot dovedi a fi datorate hiperplaziei. Rezultatele fals pozitive sunt probabil relativ frecvente, deoarece hiperplazia nodulară a zonei glomeruloasă este raportată chiar și în prezența adenoamelor funcționale, și adenoamele detectate pot fi nefuncționale<sup>811</sup>. Aceasta înseamnă că, dacă se utilizează tehnici imagistice, ele trebuie suplimentate cu recoltarea de probe din sângele venos suprarenal. Există date care sugerează că în lipsa asocierii acestei metode diagnostice, 25% dintre pacienți ar fi supuși unei adrenalectomii inutile<sup>812</sup>. Tehnica chirurgicală pentru excizia unui adenom suspectat este adrenalectomia laparoscopică. Seriele de pacienți supuși intervenției nu raportează nici un deces și morbiditate minimă, cu spitalizare medie post-operatorie de 2,6 zile. Anterior intervenției chirurgicale sau în cazul hiperplaziei adrenale este recomandat tratamentul cu un antagonist de aldosteron precum spironolactona. Administrarea acesteia ar putea fi asociată cu efecte secundare, precum ginecomastia, care i-ar putea reduce utilitatea. În acest caz poate fi luată în discuție și epleronona, deși la dozele recomandate efectul este inferior celui al spironolactonei.

#### 9.5. Sindromul Cushing

Sindromul Cushing afectează < 0,1% din populația generală<sup>814</sup>. Hipertensiunea este foarte frecventă și este raportată la circa 80% din acești pacienți, cu o prevalență de 50% la copii și adolescenți. De obicei, sindromul este sugerat de aspectul tipic al pacientului. Determinarea excreției urinare de cortizol pe 24 de ore este cea mai practică și sigură metodă de diagnostic, iar o valoare depășind 110 mmol (40 ug) este foarte sugestivă pentru sindromul Cushing. Diagnosticul este confirmat de testul de supresie cu doze mici de dexametazonă efectuat pe o perioadă de 2 zile (0,5 mg la fiecare 6 ore, 8 doze în total) sau testul nocturn de supresie la dexametazonă (1 mg la ora 23.00). În testul de 2 zile, o excreție a cortizolului

urinar mai mare de 27 mmol (10 ug) pe zi, în ziua a doua indică diagnosticul de sindrom Cushing. Același lucru este valabil dacă valoarea cortizolului plasmatic este mai mare de 140 mmol/l (5 ug/dl) măsurată la ora 8.00 în testul de supresie nocturnă. Un rezultat normal exclude diagnosticul de sindrom Cushing. Recent a fost propusă ca o metodă mai simplă de diagnostic determinarea cortizolului seric sau salivar la mijlocul sau târziu în noapte<sup>815</sup>. Teste suplimentare sunt necesare pentru diferențierea diferitelor forme ale sindromului.

#### **9.6. Apneea obstructivă în somn**

Apneea obstructivă în somn (AOS) se caracterizează prin episoade recurente de oprire respiratorie determinate de colapsul inspirator al căilor aeriene superioare apărut în timpul somnului, cu o reducere consecutivă a saturației în oxigen<sup>816</sup>. Este important a se lua în considerare apneea în somn la pacienții obezi, în special la cei cu hipertensiune arterială rezistentă la scheme terapeutice convenționale<sup>736, 739</sup>. Mai mult, pacienții hipertensivi, care sunt clasificați drept "non-dipper" în urma măsurătorilor efectuate în ambulator ar trebui investigați pentru apneea obstructivă în somn. Printre semnele și simptomele afecțiunii se pot enumera: somnolență diurnă, reducerea capacității de concentrare, somn obositor și agitat, episoade de sufocare în timpul somnului, perioade de apnee observate de alte persoane, nicturie, modificări de personalitate și iritabilitate, scăderea libidoului și creșterea riscului de accidente rutiere. Atunci când este suspectată ar trebui utilizat unul din chestionarele validate: Scala de somnolență Epworth sau Chestionarul Berlin. Polisomnografia rămâne "standardul de aur" în evaluarea tulburărilor respiratorii legate de somn. Indexul apnee/hipopnee (de ex. numărul de episoade de apnee și de hipopnee pe oră) este utilizat ca un index al prezenței și severității sindromului. Un index apnee-hipopnee de 5 până la 15 indică apnee ușoară; 15 până la 30, o apnee moderată; iar peste 30 apnee severă. Apneea obstructivă în somn netratată ar putea avea efecte directe și dăunătoare asupra structurii și funcției cardiovasculare prin câteva mecanisme, incluzând activare simpatică, stress oxidativ, inflamație și disfuncție endotelială<sup>738</sup>. Sindromul contribuie la valorile crescute ale tensiunii arteriale la un număr mare de pacienți hipertensivi<sup>817, 818</sup>, efectul presor fiind posibil determinat de un deficit al reglajului reflex cardiovascular și de disfuncția endotelială<sup>819</sup>. Pierderea ponderală la pacienții obezi ameliorează sindromul, un efect benefic avându-l și aparatele de respirat cu presiune pozitivă.

#### **9.7. Coarctăția de aortă**

Coarctăția de aortă este o formă rară de hipertensiune la copii și adulții tineri. Diagnosticul este adesea evident după efectuarea examenului fizic. Un suflu mezostolic, ce poate deveni continuu odată cu trecerea timpului, este ascultat la nivelul toracelui anterior și de asemenea la nivelul toracelui posterior. Pulsul la nivel femural este absent sau întârziat raportat la pulsul radial. Hipertensiunea este înregistrată la nivelul membrelor superioare concomitent cu o presiune scăzută sau absentă la nivelul membrelor inferioare. După corecție sau stentare, în special la adulți hipertensiunea poate persista datorită efectelor hemodinamice și vasculare, și numeroși pacienți necesită continuarea terapiei antihipertensive.

#### **9.8. Hipertensiunea indusă de medicamente**

Printre substanțele sau medicamentele care pot produce hipertensiune arterială se pot enumera: licorice, contraceptive orale, steroizi, antiinflamatoare nesteroidiene, cocaină și amfetamine, eritropoetină, ciclosporină, tacrolimus. În momentul efectuării anamnezei, pacientul ar trebui chestionat în ceea ce privește medicamentele pe care și le administrează iar utilizarea medicamentelor care pot duce la creșterea tensiunii arteriale trebuie atent monitorizată.

### **10. MONITORIZAREA (CASETA 22)**

Pe parcursul perioadei de titrare a medicamentelor, pacienții ar trebui evaluați frecvent (de ex. la fiecare 2-4 săptămâni) pentru a se ajusta regimul de tratament ales (creșterea dozei de medicament, asocierea altor medicamente, reducerea sau oprirea medicamentelor) în funcție de nivelul tensiunii arteriale obținut sau de apariție a efectelor secundare. În această fază instruirea pacientului pentru măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu poate ajuta la titrarea medicamentelor și atingerea țintelor terapeutice. Odată ce țintele terapeutice au fost atinse, inclusiv atingerea valorilor țintă ale tensiunii arteriale și controlul tuturor factorilor de risc corectabili, frecvența controalelor medicale poate fi redusă considerabil. Pacienții cu risc cardiovascular redus și hipertensiune arterială ușoară necesită controale la fiecare 6 luni, în timp ce pacienții cu valori inițiate mai ridicate ale tensiunii arteriale sau care prezintă risc cardiovascular înalt sau foarte înalt necesită controale mai frecvente. Controale mai frecvente sunt necesare și în cazul pacienților cu tratament nefarmacologic deoarece: 1) complianța este redusă, 2) răspunsul tensiunii arteriale este variabil, și 3) tratamentul necesită susținere, iar, în cazul de eșec, trecerea la momentul oportun la terapia medicamentoasă.

Măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu poate permite creșterea intervalului dintre controale și simplificarea programului de vizite se poate face prin tehnologii noi precum teletransmisia tensiunii arteriale măsurată la domiciliu la cabinetul medicului, care s-a dovedit că îmbunătățește aderența pacientului la tratament. Totuși, în general, nu este indicată o prelungire exagerată a intervalului dintre controale, deoarece tratamentul depinde în mod crucial de o relație bună medic-pacient ce poate fi menținută prin vizite frecvente la medic. Dacă țintele de tensiune arterială nu sunt atinse în 6 luni sau dacă nu poate fi menținut un control anterior bun al tensiunii arteriale trebuie luată în considerare îndrumarea pacientului către o clinică sau un specialist în hipertensiune. Urmărirea pacienților hipertensivi, deși este recunoscut că presupune numeroase dificultăți, are avantajul evaluării periodice a leziunilor de organ deoarece regresia acestora sau lipsa de progresie are implicații prognostice favorabile (vezi Capitolul 4.5). Nu poate fi recomandat un anume program de vizite, dar este util de reținut că modificările induse de tratament în excreția urinară a proteinelor este de așteptat a se produce în câteva săptămâni<sup>473</sup>, în timp ce modificările hipertrofiei ventriculare stângi nu sunt de obicei evidente înainte de un an cu alte câteva modificări după aceea<sup>357</sup>. Întreruperea tratamentului de către pacienții care fuseseră corect diagnosticați cu

hipertensiune arterială este de obicei urmată mai devreme sau mai târziu, de revenirea tensiunii arteriale la valorile crescute de dinainte de tratament. Cu toate acestea, după un control prelungit al valorilor tensiunii arteriale se poate tenta, în special la pacienții complianți la modificările stilului de viață, o reducere progresivă a dozelor sau numărului de medicamente utilizate. Acest lucru poate fi făcut deoarece controlul tensiunii arteriale poate avea efect reversibil, cel puțin parțial, asupra modificărilor anatomice vasculare (de ex. remodelarea arteriolară) ce sunt implicate prin modificări structurale în menținerea valorilor crescute ale tensiunii arteriale<sup>476</sup>. Totuși, încercările de "reducere" a tratamentului ar trebui făcute cu prudență și acompaniate de supervizarea continuă a valorilor tensiunii arteriale, de preferat împreună cu monitorizarea la domiciliu.

## 11. IMPLEMENTAREA GHIDULUI

Ștergerea discrepanțelor dintre recomandările experților și controlul redus al tensiunii arteriale în practica medicală.

În ciuda dovezilor covârșitoare care arată că hipertensiunea este un factor major de risc cardiovascular și că strategiile de reducere a tensiunii arteriale reduc marcat acest risc, studiile efectuate pe diverse continente, precum și cele efectuate în anumite țări europene<sup>822</sup>, arată clar 1) o proporție notabilă de pacienți hipertensivi nu sunt conștienți de afecțiunea pe care o au, sau dacă sunt conștienți nu urmează tratament<sup>605, 823</sup> și 2) țintele de tensiune arterială sunt atinse rareori, indiferent dacă tratamentul este prescris și pacienții sunt urmăriți de specialiști sau medici de familie<sup>824, 825</sup>. Controlul tensiunii arteriale sistolice este în mod particular atins rar, iar valorile mai reduse (< 130 mmHg) recomandate pacienților diabetici sau celor cu risc foarte crescut sunt aproape în mod excepțional atinse<sup>825</sup>. Astfel se explică de ce hipertensiunea rămâne principala cauză de deces și morbiditate cardiovasculară atât în întreaga lume cât și în țările industrializate. Este de asemenea accentuată ideea aplicării metodelor de diagnostic a hipertensiunii unei mase mai mari populaționale precum și nevoia de a "acapara" un număr substanțial mai mare de pacienți în scheme terapeutice eficiente (Casetă 23).

Scopul prezentului ghid este de a facilita atingerea acestor ținte. Totuși, simpla redactare a unor ghiduri nu este suficientă pentru rezolvarea problemei expuse mai sus. Trebuie să existe un proces continuu de implementare care să implice educație și audit. Implementarea cu succes a ghidului presupune un efort concentrat al profesioniștilor din domeniul medical pentru valorificare întregului potențial. În ceea ce privește țările europene, atitudinea față de hipertensiunea arterială poate să difere. În anumite țări prevenția bolilor cardiovasculare, inclusiv detecția și controlul hipertensiunii arteriale revine în sarcina centrelor primare de îngrijire medicală coordonate de medicii generalişti precum și a asistentelor medicale pregătite în acest domeniu și a altor specialiști în domeniul sanitar. În alte țări medicii specialiști și medicii din spital joacă un rol mai important. De aceea, ghidul elaborat de un comitet de experți internaționali ar trebui adaptat la nivel național, în funcție de specificul cultural local, condițiile socio-economice și organizarea sistemului sanitar.

Acceptarea pe scară largă a ghidului prezent de către societățile și ligile naționale de hipertensiune este o condiție pentru promovarea implementării managementului în practica medicală și îmbunătățirea rezultatelor. În acest context, prezentul ghid a fost realizat în strânsă colaborare cu al patrulea Joint Task Force a Societății Europene și alte Societăți de Prevenție a Bolilor Cardiovasculare<sup>71</sup>. Astfel, recomandările acestora sunt concordante cu recomandările ce vor apare în ghidul celui de-al patrulea Joint Task Force care va fi de asemenea publicat în 2007. Important este și faptul că Societatea Europeană de Hipertensiune (ESH) și Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) fac parte din platforma societăților interesate în implementarea prevenției bolilor cardiovasculare în practica medicală în Joint Prevention Committee. Alți parteneri în platformă sunt: Societatea Europeană de Ateroscleroză, Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului, Federația Internațională a Diabetului-Europa, WONCA-Europa (Societatea Europeană de Medicină Generală - Medicină de Familie), Rețeaua Europeană a Inimii (European Heart Network) și Societatea Internațională de Medicină Comportamentală. Acest parteneriat este foarte important deoarece este mai probabil ca medicii generalişti să accepte și să folosească acest ghid atunci când în crearea lui au fost implicate și persoane cunoscute lor. Implementarea reușită a acestui ghid presupune cunoașterea barierelor existente între recomandări și practică. Prima barieră este reprezentată de cunoașterea și acceptarea ghidului de către medici. Cunoașterea ghidului este îngreunată de numărul mare de ghiduri pe care medicii le primesc și de duplicarea lor de către prea multe societăți științifice, organizații locale și agenții sanitare. Confuziile apar chiar în contextul unor mici diferențe între recomandări, iar asupra unor ghiduri planează suspiciuni în ceea ce privește imparțialitatea experților sau legate de influențe extrinseci precum cele din industria farmaceutică și din domeniul sanitar privat și public. Mai mult, doctorii sunt conștienți de faptul că tratează indivizi, adesea diferiți unul de celălalt, în timp ce ghidurile, în mod necesar, analizează afecțiunile medicale la modul general. Acest aspect a fost luat în considerare la redactarea ghidului ESH-ESC din 2003<sup>3</sup>, iar decizia de a îi conferi un caracter mai mult informativ și mai puțin normativ a contribuit la acceptarea largă de care s-a bucurat. Aceleași direcții au fost urmate și în redactarea actualului ghid.

Barierile în ceea ce privește implementarea se referă nu numai la medici ci și la pacienți. Aderența la un program ce presupune schimbări în stilul de viață și complianța pe termen lung la administrarea a numeroase medicamente ridică numeroase probleme. Schimbările în stilul de viață sunt mai degrabă prezentate cu un ton moralizator decât ca o abordare ce trebuie implementată și ca o alternativă ieftină la costul terapiei medicamentoase în condițiile în care ar fi necesară o abordare costisitoare din partea unor specialiști în medicină comportamentală.

Pe lângă medici și pacienți, și sistemul medical poate reprezenta o barieră. Într-adevăr, furnizorii de servicii sanitare consideră câteodată în mod greșit că managementul hipertensiunii poate fi realizat în consultații de câteva minute, rambursând medicii în consecință. Adesea aceștia privesc ghidurile drept un instrument de reducere a costurilor și a limita plățile pentru afecțiuni cu risc crescut definite prin praguri arbitrare. De aceea cei care stabilesc politicile sanitare și toți cei



răspunzători de organizarea sistemului medical ar trebui să se implice în dezvoltarea unor programe de prevenție cuprinzătoare.

Comitetul este conștient de faptul că redactarea pe cont propriu a acestui ghid probabil nu va schimba situația, dar poate ajuta ca parte a unei cuprinzătoare strategii medicale preventive bazată de dovezi servind drept:

- un consens între toți partenerii implicați în diagnosticul și controlul hipertensiunii arteriale,
- o bază de educație și instruire,
- un șablon pentru ghidurile societăților naționale care pot adopta și/sau adapta acest ghid în concordanță cu politicile medicale naționale și cu resursele disponibile,
- un punct de referință bazat pe dovezi științifice pentru identificarea celor mai adecvate mijloace pentru controlul hipertensiunii,
- bază bună pentru atingerea unor scopuri economico-sanitare.

#### APPENDIX

##### MEMBRII TASK FORCE

Giuseppe Mancia, Co-Chairperson, Guy De Backer Co-Chairperson, Anna Dominiczak, Renata Cifkova, Robert Fagard, Giuseppe Germano, Guido Grassi, Anthony M. Heagerty, Sverre E. Kjeldsen, Stephane Laurent, Krzysztof Narkiewicz, Luis Ruilop, Andrzej Rynkiewicz, Roland E. Schmieder, Harry A.J. Struijker Boudier, Alberto Zanchetti

a Università Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Milano, Italia; b Departamentul de Sănătate Publică, Spitalul Universitar, Ghent, Belgia; c Universitatea Glasgow, Glasgow, Marea Britanie; d Institutul de Medicină Experimentală Clinică, Praga, Republica Cehă; e Universitatea Catolică, Leuven, Belgia; f Universitatea La Sapienza, Policlinica Umberto I, Roma, Italia; g Università Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Milano, Italia; h Universitatea Manchester, Manchester, Marea Britanie; i Spitalul Universitar Ullevaal, Oslo, Norvegia; j Departamentul de Farmacologie, Spitalul European Georges Pompidou, Paris, Franța; k Departamentul de Hipertensiune și Diabetologie, Universitatea de Medicină Gdansk, Gdansk, Polonia; l Spitalul 12 Octombrie, Madrid, Spania; m Departamentul de Cardiologie, Universitatea de Medicină Gdansk, Gdansk, Polonia; n Medizinische Klinik, Universitatea Erlangen Nuernberg, Erlangen, Germania; o Departamentul de Farmacologie, Universitatea Limburg Maastricht, Maastricht, Olanda; p Università Milano, Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italia.

Cheia bibliografiei:

CT: trial controlat; GL: opinia ghidurilor/expertilor; MA: meta-analiză; OS: studiu observațional; RT: trial randomizat; RV: review.

Ghidul de Management al Hipertensiunii Arteriale este acreditat de către Board-ul European de Acreditare în Cardiologie (EBAC) cu 2 ore de credite externe CME. Fiecare participant trebuie să reclame doar acele ore de credit care au fost folosite efectiv pentru activitate educațională. EBAC lucrează în conformitate cu standardele de calitate ale Consiliului European de Acreditare pentru Educație Medicală Continuă (EACCME), care este o instituție a Uniunii Europene a Specialiștilor Medicali (UEMS). În conformitate cu ghidurile EBAC/EACCME, toți autorii participanți în acest program și-au dezvoltat potențialele conflicte de interese care ar putea interfera cu articolul. Comitetul de Organizare este răspunzător să se asigure că toate potențialele conflicte de interese relevante sunt declarate participanților anterior activităților CME.