

RISCU DE A DEZVOLTA UN ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL CORELAT CU HTA ȘI HVS LA HIPERTENSIVUL VÂRSTNIC TRATAT CU ACEI ȘI BRA

MARIANA ADĂMUȚIU¹, IOAN MANIȚIU²

¹Spitalul Județean de Urgență Alba Iulia, ²Universitatea „Lucian Blaga” Sibiu

Cuvinte cheie: hipertensiune, accident vascular cerebral, ACEI, BRA, vârstnic

Rezumat: Pentru fiecare decadă de viață după 55 de ani, rata de apariție a accidentelor vasculare cerebrale se dublează, mai mult de 80% din cazurile de accidente vasculare cerebrale apar după vârsta de 65 de ani. Hipertensiunea arterială este factorul de risc principal pentru toate tipurile de accidente vasculare cerebrale. Hipertrofia ventriculară stângă reprezintă un factor de risc crescut pentru morbiditatea și mortalitatea prin afecțiuni cerebrovasculare. Numeroase studii (PROGRESS, SCOPE, LIFE, HYVET, SYST-EURO) arată că blocarea medicamentoasă a sistemului renin-angiotensină este importantă pentru prevenirea accidentelor vasculare cerebrale. Tratamentul hipertensiunii arteriale previne dezvoltarea unui accident vascular cerebral.

Keywords: hypertension, cerebral vascular stroke, ACEI, BRA, elderly

Abstract: For each life decade that elapses after the age of 55, the rate of appearance of the cerebral vascular strokes doubles, more than 80% of the cases of cerebral vascular strokes appear after the age of 65. The high arterial pressure is the main risk factor for all types of cerebral vascular strokes. Left ventricular hypertrophy represents an increased risk factor in the case of morbidity and mortality through cerebral vascular illnesses. Numerous studies (PROGRESS, SCOPE, LIFE, HYVET, SYST-EURO) show that drug blocking of the renin-angiotensin system is important in order to prevent cerebral vascular strokes.(1-3) The treatment of the arterial hypertension prevents the development of a cerebral vascular stroke.

Creierul reprezintă un organ țintă afectat precoce de hipertensiune (4), factorul de risc major influențabil pentru accidentul vascular cerebral ischemic și hemoragic.(5) Accidentul vascular cerebral reprezintă a doua cauză de mortalitate pe plan mondial.

Riscul vascular cerebral crește gradual cu valorile tensiunii arteriale. Riscul relativ de accident vascular cerebral este multiplicat de patru ori la hipertensivi, pentru valori ale tensiunii arteriale superioare celei de 160/90 mm Hg.

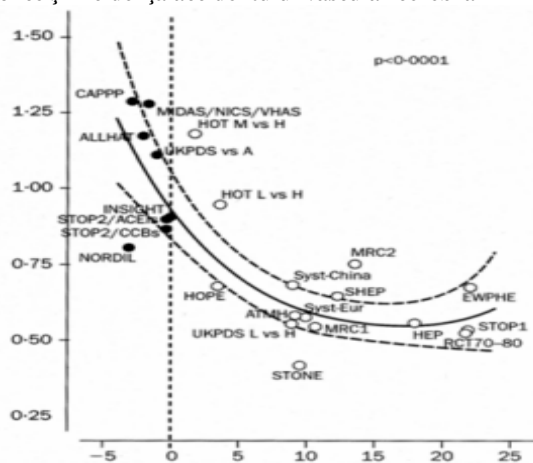
Studiul SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) a demonstrat că tratamentul hipertensiunii arteriale sistolice la subiecții cu vârsta de 60 de ani și peste reduce cu 36% incidența accidentelor vasculare cerebrale.(6)

Afecțiunile ischemice, hemoragice și degenerative cerebrale reprezintă o problemă majoră de sănătate, în particular la vârstnici, determinând pierderea autonomiei acestora.

După vârstă, hipertensiunea arterială reprezintă cel mai important factor de risc pentru leziunile substanței albe cerebrale, ceea ce reprezintă un factor de prognostic important pentru accidentele vasculare cerebrale, tulburările cognitive, demența și deces. Pacienții hipertensivi prezintă o rată accelerată de dezvoltare a leziunilor substanței albe comparativ cu cei normotensivi.(7,8)

Accidentul vascular cerebral este o cauză majoră de dizabilitate și deces, iar incidența lui crește linear odată cu vârsta și cu valorile tensiunii arteriale.(9,10)

Figura nr. 1. Corelația între reducerea tensiunii arteriale sistolice și incidența accidentului vascular cerebral



Difference (reference minus experimental) in systolic pressure (mm Hg)

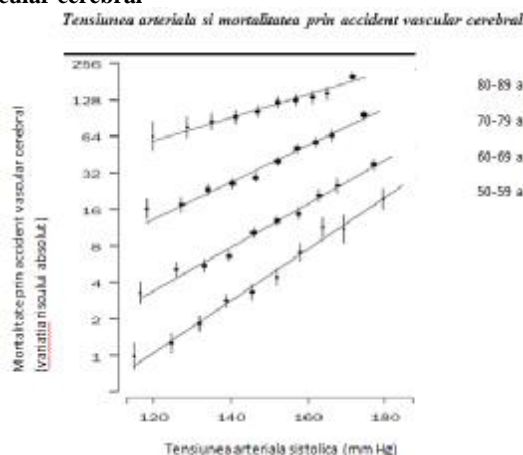
Staessen et al. Lancet 2001; 358:1305-15

Istoricul de hipertensiune arterială reprezintă cel mai important factor de risc pentru dezvoltarea unui accident vascular cerebral, în special hemoragic.(11)

¹Autor corespondent: Mariana Adămuțiu, Bd. Revoluției 1989, Nr. 23, Cod 510160, Alba Iulia, România, E-mail: mariana_adamutiu@yahoo.com, Tel: +0258 821694

Articol intrat în redacție în 03.04.2013 și acceptat spre publicare în 30.07.2013
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Septembrie 2013;2(3):160-164

Figura nr. 2. Tensiunea arterială și mortalitatea prin accident vascular cerebral



Lancet 2002; 360:1903-13

Factorii de risc implicați în dezvoltarea unui accident vascular cerebral pot fi grupați în:

1. *Neinfluențabili*

- vârstă
- sexul
- greutatea mică la naștere
- predispoziția genetică

2. *Influențabili*

- hipertensiunea arterială
- fibrilația atrială cronică
- diabetul zaharat
- dislipidemia
- expunerea la fumul de țigară
- siclemia
- sedentarismul
- obezitatea

3. *Potențial influențabili*

- consumul excesiv de alcool
- abuzul de droguri
- administrarea de contraceptive per os
- tulburări ale somnului

Hipertensiunea arterială rămâne cel mai important factor de risc influențabil pentru dezvoltarea unui accident vascular cerebral (12,13,14), iar tratarea acesteia reprezintă cea mai importantă strategie de prevenție a instalării acestuia.(15)

Tensiunea arterială crescută este un factor de risc independent pentru instalarea aterosclerozei carotidiene, ajutată fiind de vârstă, sex (masculin mai frecvent), statusul de fumător și de nivelul colesterolului seric.(16,17) Valorile mari tensionale determină cu vremea, creșterea grosimii mediei arteriale, degenerare hialină, necroză fibrinoidă, îngustarea lumenului, formarea de microanevrisme la nivelul arterelor mici perforante și a arteriolelor intraparenchimotoase cerebrale, concomitent cu o dezvoltare inadecvată a circulației colaterale.(18,19)

Reanaliza din 2009 a Ghidului European de management a hipertensiunii arteriale arată că dintr-un grup de 192 de pacienți hipertensivi netratați, cu vârsta cuprinsă între 18 și 90 de ani, fără a prezenta afecțiuni cardiovasculare decelabile, leziunile silențioase cerebrovasculare (leziunile substanței albe, infarcte lacunare, microhemoragii cerebrale) erau mai numeroase (44%) decât cele cardiace (25%) sau renale (26%).(20,21)

Hipertrofia ventriculară stângă reprezintă un factor de risc independent pentru morbiditatea și mortalitatea prin afecțiuni cardiovasculare la pacienții hipertensivi. Bikkina și colaboratorii (22) arată asocierea dintre masa ventriculului stâng și riscul crescut pentru evenimente cerebrovasculare (accidente

vasculare hemoragice, accidente ischemice tranzitorii) prezent la pacienții vârstnici cuprinși în studiul Framingham. Se sugerează că patternul geometriei ventriculului stâng furnizează informații referitor la dezvoltarea afecțiunilor cardiovasculare (23) și la prezența leziunilor de organ țintă în hipertensiunea arterială.(24,25)

Pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă concentrică dezvoltă leziuni de organ țintă la nivel renal, retinian mai precoce decât cei cu altă geometrie a hipertrofiei ventriculare stângi (excentrică). Unele studii au găsit asocieri între hipertrofia ventriculară stângă și leziunile substanței albe cerebrale (25-30), altele nu.(31) S-a dovedit existența unei relații apropiate între leziunile silențioase ale substanței albe cerebrale și hipertrofia ventriculară stângă la pacienții cu hipertensiune arterială netratată.(29)

Hipertensiunea arterială este considerată un factor de risc major pentru boala Alzheimer și demența vasculară. Un control redus al valorilor tensiunii arteriale este asociat și cu un declin al funcției cognitive.(32,33) Incidența accidentului vascular cerebral (ischemic sau hemoragic) crește după un accident ischemic tranzitor în prezenta hipertensiunii arteriale sau a altor factori de risc cardiovascular. Lewington subliniază legătura directă dintre incidența accidentului vascular cerebral și nivelul tensiunii arteriale sistolice și diastolice pentru orice grup de vârstă, în special pentru vârstnici.(10)

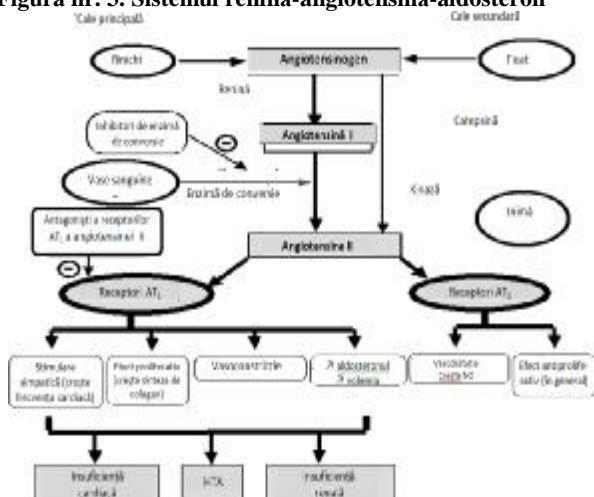
O tensiune arterială matinală ridicată la un hipertensiv vârstnic este asociată cu un risc crescut de a dezvolta un accident vascular cerebral, independent de valorile tensionale diurne sau nocturne.(34) Reducerea valorilor tensionale matinale reprezintă o nouă țintă din punct de vedere terapeutic, în vederea prevenirii afectării precoce a organelor țintă în boala hipertensivă.

Sistemul renin-angiotensină este implicat în menținerea unui status hemodinamic normal. Autoreglarea circulației cerebrale menține un flux sanguin constant la nivelul creierului prin vasodilatație când tensiunea arterială scade și prin vasoconstricție când tensiunea arterială crește. Prin intermediul angiotensinei II are rol vasoconstrictor, modulând creșterea vasculară prin două tipuri de receptori cu funcții opuse (AT1 și AT2). Stimularea în exces a receptorilor AT1 determină mitogeneza în exces, cu reducerea complianței vasculare, alterarea producerii de NO, creșterea reacției inflamatorii, toate acestea reprezentând reacții caracteristice ale vaselor de sânge în hipertensiunea arterială.

Blocarea receptorilor AT1 prin antagoniști ai receptorilor de angiotensină determină inversarea patologiei de mitoză și inflamație, îmbunătățește complianța cerebrovasculară, ameliorând producerea de NO. Aceste efecte determină reducerea vulnerabilității creierului la ischemie, și dacă are loc un accident vascular cerebral protejează fluxul sanguin în zona de penumbră cu o reducere substanțială a injuriei neuronale.(35) Stimularea receptorilor AT2 antagonizează efectele stimulării receptorilor AT1 (36-39). În creier sunt prezenți receptori AT2 atât în sistemul vascular, cât și în talamus, hipotalamus, nucleii bazali.(40,41)

Utilizarea în tratamentul hipertensiunii arteriale a inhibitorilor de enzimă de conversie a angiotensinei (ACEI) determină reducerea remodelării vasculare hipertensive, reducerea hipertrofiei ventriculare stângi, toate aceste fenomene fiind corelate cu creșterea tensiunii arteriale. Influențează direct relaxarea și complianța miocardică prin scăderea depunerii colagenului interstițial și a fibrozei, procese mediate de angiotensină.(42,43)

Figura nr. 3. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron

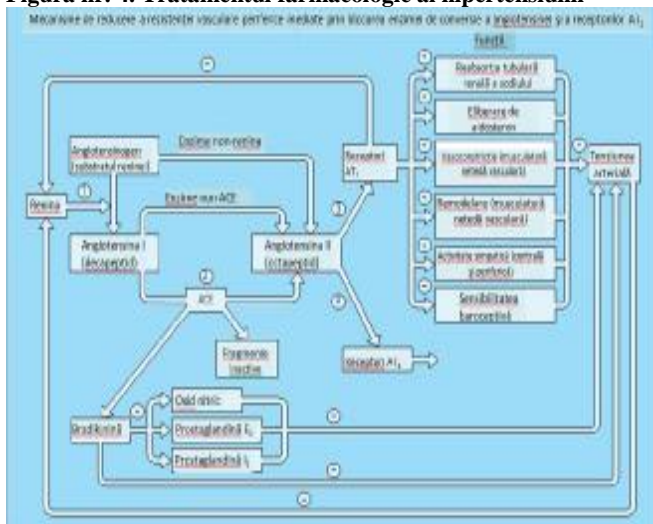


O metaanaliză a 109 studii a găsit ACEI drept cele mai eficiente în reducerea hipertrofiei ventriculare stângi.(44) Tratatamentul cu blocanți de receptori de angiotensină II (BRA), antagoniști ai receptorilor AT1, determină inhibiția efectului vasoconstrictor direct al angiotensinei II, prezervând efectul vasodilatator mediat de receptorii AT2.

Studiul LIFE (Losartan Intervention for End Point reduction in hypertension) subliniază efectul neuroprotector al blocanților de receptori de angiotensină II independent de cel al reducerii tensiunii arteriale.

În urma administrării de Losartan are loc o creștere a densității vaselor mici corticale, o reducere a agregării plachetare și o scădere a concentrației de acid uric, cunoscut fiind faptul ca o agregabilitate plachetară crescută corelată cu un nivel ridicat de acid uric sunt asociate cu complicații majore cardiovasculare și cerebrale.(45-48)

Figura nr. 4. Tratatamentul farmacologic al hipertensiunii



În majoritatea studiilor, reducerea riscului de a dezvolta un accident vascular cerebral este în concordanță cu reducerea valorilor tensiunii arteriale.

O reducere a tensiunii arteriale cu 10 mmHg duce la o reducere cu 20% până la 30% a riscului de accident vascular cerebral, aceasta când se fac comparații între grupe de pacienți tratați placebo și cu medicamente antihipertensive.(49)

Tabelul nr. 1. Incidența accidentului vascular cerebral rezultată din trialuri clinice prospective, randomizate utilizând ca medicație inhibitorii de enzimă de conversie și blocanții de receptori de angiotensină II

Studiul	Patologia subiecților	Numărul de pacienți	Timpul de urmărire (în ani)	Tratament	Incidența accidentului vascular cerebral (%)
PROGRESS	După accident vascular cerebral	6.105	4.0	Perindopril vs. Placebo	5.0% scădere
CAPP	Hipertensivi	10.985	6.1	Captopril vs. Diuretice, beta-blocante	25% creștere
ALLHAT	Hipertensivi	24.309	4.9	Lisinopril vs. chlorthalidone	15% creștere
ANBP ₂	Hipertensivi vârstnici	6.083	4.1	Enalapril vs. HCTZ	Nici o schimbare
HOPE	Majoritatea normotensivi	9.297	1.5	Ramipril vs. Placebo	32% scădere
DIABHYCARD	Diabetici cu microalbuminurie	4.912	4.0	Ramipril vs. Placebo	Nici o schimbare
LIFE	Hipertensivi cu HVS	9.193	4.5	Losartan vs. Atenolol	25% scădere
LIFE-ISH	Hipertensivi vârstnici	1.326	4.7	Losartan vs. Atenolol	40% scădere
SCOPE	Hipertensivi vârstnici	4.937	5.0	Candesartan vs. medicamente convenționale	28% scădere
SCOPE-ISH	Hipertensivi vârstnici	1.518	5.0	Candesartan vs. medicamente convenționale	42% scădere
ACCESS-PILOT	După accident vascular cerebral	33.9	1.0	Candesartan vs. Placebo	52% scădere
VALUE	Cu risc mare hipertensiv	15.245	4.2	Valsartan vs. Amlodipine	25% scădere

Notă:

Cercetări realizate în cadrul Proiectului POSDRU/88/1.5/S/60370 cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013.

REFERINȚE

- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al, LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet. 2002;359:995-1003.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens. 2003;21:875-886.
- Schiffirin EL. Progress in secondary prevention of stroke with PROGRESS. The Perindopril Protection Against Recurrent Stroke study. Curr Hypertens Rep. 2002;4:39-40.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), Journal of Hypertension. 2007;25(6):1105-1187.
- Goldstein LB, Bushnell CD, Adamsetal RJ. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association, Stroke. 2010;42:517-584.

REFERATE

6. SHEP Cooperation Research Group, Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;365:3255-64.
7. Pantoni L, Garcia JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report: a review. *Stroke*. 1995;26:1293-1301.
8. Liao D, Cooper L, Cai J, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC study. *Stroke*. 1996;27:2262-2270.
9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7) Hypertension. 2003;42:1206-1252.
10. Lewington S, Clark R, Quizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data from one million adults in 61 prospective studies. *Prospective Studies Collaboration. Lancet*. 2002;360:1903-1913.
11. Tu JV. Reducing the global burden of stroke: INTERSTROKE" *Lancet* 2010; DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60975-0.
12. American Heart Association. 2000 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 1999.
13. Kannel WB, Wolf PA, Verter J, McNamara PM. Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke: the Framingham Study. *JAMA*. 1970;214:301-310.
14. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:312-318.
15. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr., Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-2572.
16. Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1997;337:516-522.
17. Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, et al. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology*. 1994;44:1046-1050.
18. Hedera P, Bujdakova J, Traubner P, Pancak J. Stroke risk factors and the development of collateral flow in carotid occlusive disease. *Acta Neurol Scand*. 1998;98:182-186.
19. Johansson BB, Fredriksson K. Cerebral arteries in hypertension: structural and hemodynamic aspects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1985;7(suppl 2):S90-S93.
20. G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force documental, *Blood Pressure*. 2009;27:2121-2158.
21. Henskens LH, Van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, Hofman PA, Lodder J, De Leeuw PW. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients, *Journal of Hypertension*. 2009;27(4):846-853.
22. Bikkina M, Levy D, Evans JC, et al. Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort: the Framingham heart study, *Journal of the American Medical Association*. 1994;272(1):33-36.
23. Shigematsu Y, Hamada M, Ohtsuka T, et al. Left ventricular geometry as an independent predictor for extracardiac target organ damage in essential hypertension, *American Journal of Hypertension*. 1998;11(10):1171-1177.
24. Pontremoli R, Ravera M, Bezante GP, et al. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria, *Journal of Hypertension*. 1999;17(7):993-1000.
25. Lindgren A, Roijer A, Rudlinget O, al. Cerebral lesions on magnetic resonance imaging, heart disease, and vascular risk factors in subjects without stroke: a population-based study, *Stroke*. 1994;25(5):929-934.
26. Longstreth WT, Manolio TA, Arnold et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The cardiovascular health study, *Stroke*. 1996;27:1274-1282.
27. Schmidt R, Hayn M, Fazekas F, Kapeller P, Esterbauer H. Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities in clinically normal elderly individuals. Correlations with plasma concentrations of naturally occurring antioxidants, *Stroke*. 1996;27(11):2043-2047.
28. Kohara K, Zhao B, Jiang Y, et al. Relation of left ventricular hypertrophy and geometry to asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertension, *American Journal of Cardiology*. 1999;83(3):367-370.
29. Sierra C, de la Sierra A, Par JA, Omez-Angelats EG, Coca A. Correlation between silent cerebral white matter lesions and left ventricular mass and geometry in essential hypertension, *American Journal of Hypertension*. 2002;15(6):507-512.
30. Fox ER, Taylor HA Jr, Benjamin EJ, et al. Left ventricular mass indexed to height and prevalent MRI cerebrovascular disease in an African American cohort: the atherosclerotic risk in communities study, *Stroke*. 2005;36(3):546-550.
31. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Ozawa T. M lent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure, *Hypertension*. 1990;16(6):692-699.
32. Vinyoles E, De la Figuera M, Gonzalez-Segura D. Cognitive function and blood pressure control in hypertensive patients over 60 years of age: COGNIPRES study. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:3331-9.
33. Sacktor N, Gray S, Kawas C, et al. Systolic blood pressure within an intermediate range may reduce memory loss in an elderly hypertensive cohort. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1999;12:1-6.
34. *Circulation*. 2003; 107: 1401-1406 Published online before print March 3, 2003, doi: 10.1161/01.CIR.0000056521.67546.AA
35. Benicky J, Sánchez-Lemus E, Jaroslav P, Saavedra JM. Anti-Inflammatory Effects of Angiotensin Receptor Blockers in the Brain and the Periphery Cellular and Molecular Neurobiology. 2009;29:(6-7):781-792
36. De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, et al. International Union of Pharmacology, XXIII: the angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev*. 2000;52:415-472.
37. Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension*. 1999;33:613-621.
38. Kaschina E, Unger T. Angiotensin AT1/AT2 receptors: regulation, signalling and function. *Blood Press*. 2003;12:70-88.
39. Gallinat S, Busche S, Raizada MK, et al. The angiotensin II type 2 receptor: an enigma with multiple variations. *Am J Physiol*. 2000;278: E357-E374.

REFERATE

40. Jöhren O, Imboden H, Häuser W, et al. Localization of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II, angiotensin II receptor subtypes, and vasopressin in the mouse hypothalamus. *Brain Res.* 1997;757:218-227.
41. Häuser W, Jöhren O, Saavedra JM. Characterization and distribution of angiotensin II receptor subtypes in the mouse brain. *Eur J Pharmacol.* 1998;348:101-114.
42. De Simone G, Izzo R, Chinali M, De Marco M, Casalnuovo G, Rozza F, Girfoglio D, Iovino GL, Trimarco B, De Luca N. Does information on systolic and diastolic function improve prediction of a cardiovascular event by left ventricular hypertrophy in arterial hypertension? *Hypertension.* 2010;56:99-104.
43. Schillaci G, Pasqualini L, Verdecchia P, Vaudo G, Marchesi S, Porcellati C, de Simone G, Mannarino E. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39:2005-2011
44. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med.* 1997;127:337-345.
45. Lehto S, Niskanen L, Ronnema T, et al. Serum uric is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Stroke.* 1998;29:635-639.
46. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi GP, et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA Study. *Hypertension.* 2000;36:1072-1078.
47. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality, the NHanesi epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2000;283:2404-2410.
48. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension.* 2003;41:1183-1190.
49. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, et al. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke.* 2004;35:776-85.