

EFICIENȚA TERAPIEI CU INHIBITORI AI ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI LA HIPERTENSIVII ARGEȘENI

MONICA ȚÂNȚU¹, VALENTIN CÎRLIG², CARMEN DANIELA DOMNARIU³

¹Spitalul Județean de Urgență Pitești, ²Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova, ³Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu

Cuvinte cheie: hipertensiunea arterială (HTA), inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)
Rezumat: Hipertensiunea arterială (HTA), alături de complicațiile sale, constituie o reală și importantă problemă de sănătate publică pentru județul Argeș. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) apar drept o clasă farmacologică recomandată a fi utilizată în mai toate situațiile clinice în care este prezentă HTA. Scopul studiului prezent este de a demonstra eficacitatea terapiei cu IECA la un lot de 357 hipertensivi argeșeni și influența acestui tratament asupra riscului cardiovascular global. Rezultatele studiului au condus la concluzia că IECA sunt eficienți în scăderea valorilor tensionale sistolice și diastolice, reduc riscul cardiovascular global prin organoprotecție multiplă și prevenirea apariției complicațiilor și sunt o schemă de tratament antihipertensiv potrivit pacienților argeșeni cu HTA, având un impact socio-economic favorabil.

Keywords: Hypertension (High Blood Pressure), Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI)
Abstract: Hypertension (High Blood Pressure) with its complications is a real and important public health problem even for the county of Argeș. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) appear as a pharmacological class recommended to be used in most clinical situations in which hypertension is present. The aim of the present study is to demonstrate the efficacy of the ACEI therapy in a group of hypertensive patients from Argeș County and the influence of this treatment on global cardiovascular risk. The study results concluded that the ACEIs are effective in lowering systolic and diastolic blood pressure, they reduce global cardiovascular risk through multiple organ-protection and prevention of complications and they are an appropriate antihypertensive treatment for the hypertensive patients from Argeș County, with a favourable socio-economic impact.

INTRODUCERE

Hipertensiunea arterială (HTA), alături de complicațiile sale, constituie o reală și importantă problemă de sănătate publică, în special pentru țările dezvoltate comparativ cu cele subdezvoltate. HTA a căpătat acest statut din mai multe motive: este poziționată pe primul loc între cauzele de mortalitate cardiovasculară, conform rapoartelor WHO (World Health Organization);(1) este atât boală în sine, cât și factor de risc; are o prevalență ridicată și o distribuție neuniformă;(2) nu beneficiază de un control satisfăcător, control obiectivat în atingerea valorilor țintă recomandate de ghiduri. Tratamentul HTA este un factor cheie în prevenirea morbidității și mortalității prin boli cardiovasculare. Astfel, optimizarea tratamentului antihipertensiv, având drept consecință rațională reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare, reprezintă o provocare pentru orice clinician și pentru organizațiile științifice ce concretizează acest demers în elaborarea de ghiduri utile în detectarea, evaluarea și tratarea HTA.

Descoperirea medicamentelor antihipertensive cu acțiuni la diferite nivele ale lanțurilor patogenice, posibilitatea selectării de medicamente în raport cu factorii individuali și trialurile terapeutice efectuate cu metodologie riguroasă, pe grupe mari de hipertensivi, au permis elaborarea unor programe de tratament larg acceptate.

IPOTEZA DE CERCETARE

Plecând de la premisa că tratamentul antihipertensiv recunoaște multiple variante/asocieri și că nu este exclusiv farmacologic, se deschid diverse perspective de cercetare a

posibilităților de îmbunătățire a schemei terapeutice pentru pacienții cu HTA. Acest lucru se dovedește valabil și pentru pacienții hipertensivi din județul Argeș. În aceste condiții, identificarea unei variante accesibile și eficiente de terapie antihipertensivă (tratament cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei - IECA), cu efecte adverse minime și care poate fi aplicată unor multiple categorii de hipertensivi din județul Argeș (categorii delimitate în funcție de vârstă, patologie asociată, mediul în care trăiesc și stilul de viață pe care îl adoptă pacienții cu HTA) constituie problema majoră spre care se orientează demersul de cercetare. Mai mult, scopul este reprezentat de demonstrarea eficienței terapiei cu IECA la hipertensivii argeșeni.

OBIECTIVE

Procesul de evaluare a eficienței terapiei cu IECA, complianța la acest tratament și modul în care această schemă terapeutică îmbunătățește calitatea vieții hipertensivului a vizat atingerea următoarelor obiective:

1. Demonstrarea eficacității și eficienței terapiei cu IECA pe termen mediu (6 luni) în scăderea valorilor tensionale sistolice și diastolice;
2. Demonstrarea influenței IECA asupra nivelului riscului total cardiovascular.

MATERIAL ȘI METODĂ DE LUCRU

Lotul de studiu a inclus 357 de pacienți hipertensivi, din cazuistica secției de Cardiologie. Perioada înrolării în studiu a fost 01.12.2009 - 31.05.2010, astfel încât să se permită derularea corespunzătoare a perioadei de urmărire clinică - 6

¹Autor corespondent: Monica Țânțu, Aleea Spitalului, Nr. 36, Pitești, România, E-mail: tantumonica@yahoo.com, Tel: +40248 287150
Articol intrat în redacție în 07.05.2013 și acceptat spre publicare în 08.07.2013
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Septembrie 2013;2(3):94-98

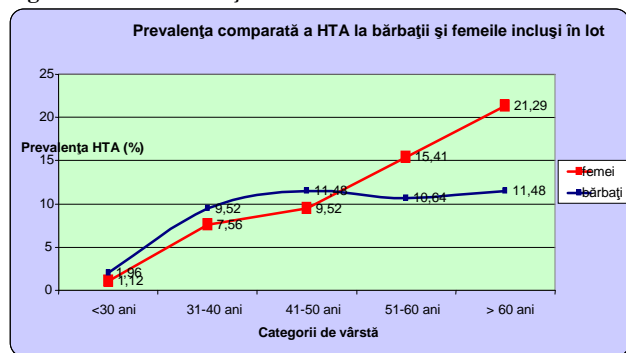
luni – pentru fiecare pacient. Indiferent de momentul înrolării în studiu, fiecare pacient a beneficiat de același plan operațional. Perioada integrală a studiului a fost de 12 luni. Lotul studiat a cuprins 375 de subiecți și a reprezentat 22,2% din numărul total de hipertensivi (1608) internați în Cardiologie în perioada de înrolare stabilită. Pentru încadrarea subiecților în diferitele categorii de tensiune arterială am utilizat criteriile ESH/ESC 2007 și am ținut cont de precizările respectivului ghid de management al HTA cu privire la cazurile speciale, cum ar fi HTA sistolică izolată (8,12% din lot). 11,2% dintre hipertensivii analizați au fost nou-descoperiți (pentru cazuri nou depistate, numărul bărbaților este semnificativ mai mare decât al femeilor $p=0,002391 < \alpha=0,01$ testul z), iar 88,79% cu HTA necontrolată terapeutic fie din cauza tratamentului suboptimal, fie din cauza unei compliance reduse, chiar nulă la diversele tratamente anterioare (pentru cazurile cunoscute, numărul femeilor este semnificativ mai mare decât al bărbaților $p = 0 < \alpha = 0,01$ testul z).

Metodele utilizate au fost metode medicale (anamneza, examenul clinic, explorări paraclinice-electrocardiograma, ecografia Doppler și ecocardiografia, analize de laborator); metode statistice.

REZULTATE

Profilul demografic și cardiovascular al hipertensivului argeșean este asemănător cu cel al pacientului cu HTA descris în alte studii de specialitate. Mediul de proveniență, nivelul de instruire, vârsta, genul, afectarea organelor țintă și prezența factorilor de risc sunt markeri modulatori ai acestui profil. La lotul vizat, prevalența HTA crește odată cu înaintarea în vârstă, fiind ridicată la femeile peste 60 de ani, concomitent cu instalarea menopauzei, în vreme ce la bărbați predominanța este la vârste tinere.

Figura nr. 1. Prevalența HTA la lotul studiat



Mediul de proveniență și nivelul de instruire influențează statusul cardiovascular al hipertensivului prin prisma accesului la servicii medicale, la informație, prin valorizarea propriei stări de sănătate, utilizarea informației și capacitatea de a-și aprecia calitatea vieții pe diverse paliere (fizic, cognitiv, social, vocațional etc.). Pacienții hipertensivi analizați (357) au acumulat un număr mare de factori majori și independenți de risc cardiovascular, precum și importante afectări cardiace, cerebrale, renale, vasculare, al căror rol în patologie este cert dovedit, dar care se pot controla prin intervenții terapeutice, atât farmacologice, cât și nonfarmacologice. Prevalența HVS (hipertrofie ventricul stâng) diagnosticată atât electrocardiografic (52,62%), cât și ecocardiografic (66,11%) a fost destul de ridicată la lotul de hipertensivi studiat și s-a corelat cu severitatea HTA, durata acesteia și vârsta pacienților. Cardiopatia ischemică a fost prezentă la 48,18% dintre pacienții din lotul studiat, cu o prevalență mai mare a anginei pectorale stabile (28,85%). HTA

s-a dovedit a fi o cauză frecventă de insuficiență cardiacă, aceasta fiind identificată la 63,30% dintre pacienții hipertensivi studiați. GIM $\geq 0,9$ mm (grosime intimă-medie) sau placă de aterom au fost diagnosticate la 43,77% dintre bolnavi, dintre care 26,41% erau bărbați și 17,36% femei. Indicele ABI (indicele gleznă-braț) este un test predictiv al gradului stenozelor în arterele periferice ale membrilor inferioare. Din lotul de hipertensivi, 21,28% au fost diagnosticați cu boală vasculară periferică moderată, respectiv 11,13% cu afectare vasculară periferică severă, totalizând 32,41% pacienți cu afectare vasculară periferică. Prevalența bolii arteriale periferice (BAP) a fost de peste 2 ori mai mare în rândul bărbaților față de femei, respectiv de 24,09% față de 8,32%. Afectarea cerebrovasculară a fost prezentă la pacienții argeșeni înrolați în studiu într-un procent de 31,34%, cu o frecvență dublă în rândul bărbaților (20,91%) față de femei (10,43%). Cele mai numeroase evenimente cerebrovasculare au fost accidentele ischemice tranzitorii (18,56%). Microalbuminuria a fost detectată la 39,26% dintre pacienții hipertensivi analizați. Rata sindromului metabolic s-a situat la un nivel de 60,5%, cu dominanța femeilor (34,45%) față de bărbați (26,05%), în corelație cu frecvența obezității – 70,03% și un raport B/F=0,85 pentru acest factor de risc modificabil. 37,54% din lotul nostru prezenta asociere de 1-2 factori de risc, în timp ce 47,06% înregistrau o amplificare a riscului cardiovascular global prin asocierea a mai mult de 3 factori.

DISCUȚII

Eficacitatea și eficiența terapiei cu IECA, pe termen mediu (6 luni), în scăderea valorilor tensionale sistolice și diastolice

La vizita de referință (V_R -corespunzătoare momentului internării) au avut o medie a TAS (tensiune arterială sistolică) de 175 mmHg, iar TAD (tensiune arterială diastolică) se situa la un nivel mediu de 100 mmHg. La acești pacienți s-a inițiat terapia cu IECA în funcție de nivelul valorilor tensionale, a comorbidităților și afectării organelor țintă. Ținând cont de cele enunțate am optat pentru una dintre cele trei variante terapeutice: monoterapie, asociere IECA cu alți agenți antihipertensivi și combinații medicamentoase. La vizita V_1 – pe lângă monitorizarea TAS și TAD s-a urmărit în principal tolerabilitatea pacienților la tratamentul cu IECA, tolerabilitate exprimată prin prezența sau absența reacțiilor adverse, analizate ca tip și intensitate. Trebuie menționat că toți pacienții au tolerat bine tratamentul, nu s-a identificat nicio reacție adversă care să impună întreruperea studiului și în consecință s-a continuat schema terapeutică.

Pentru TAS valorile între vizite la pacienții din lotul studiat scad semnificativ $p = 0,002335 < \alpha = 0,01$; între V_R și V_4 $p = 0 < \alpha = 0,01$, regresia TAS având semnificație statistică.

Pentru TAD, între V_R și V_1 nu s-a înregistrat o scădere semnificativă ($p=0,136328 > \alpha=0,01$); evoluția favorabilă, în sensul scăderii valorilor tensionale diastolice, a început să se releve începând cu V_2 ; astfel, între V_1 și V_2 este o scădere semnificativă ($p = 0,047034 < \alpha = 0,05$); aceeași situație și între V_3 și V_4 ($p = 0,0000097 < \alpha = 0,01$); între V_R și V_4 , $p = 0 < \alpha = 0,01$, deci are semnificație statistică.

Înregistrările TAS și TAD la 4 săptămâni (V_2) au arătat valori medii de 165 cu 95 mmHg, tendința descrescătoare a valorilor nefiind marcantă, drept pentru care la pacienții necontrolați terapeutic cu una din schemele alese inițial s-au efectuat modificări în strategia de tratament: monoterapia a fost înlocuită cu terapie asociată sau combinații, înlocuirea tipului de IECA, optarea pentru bi sau tripla terapie, incluzând obligatoriu un IECA sau înlocuirea combinației terapeutice, care de asemenea conține IECA. Scopul acestor schimbări terapeutice a

ASPECTE CLINICE

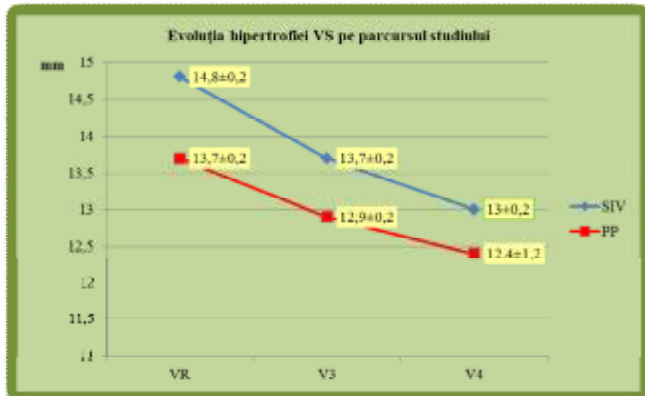
fost acela de atingere a valorilor tensionale țintă, precum și obținerea protecției organelor țintă. Menționăm că la această vizită nu au fost semnalate reacții adverse, toți pacienții putând continua studiul.

Eficiența și eficacitatea terapiei cu IECA au fost vizibile la 3 luni de tratament, respectiv la vizita V₃ când s-a constatat reducerea semnificativă a TAS și TAD medii, iar evoluția a fost descrescătoare până la finele studiului (V₄-6 luni) când valorile medii tensionale au atins pragul țintă recomandat de ghiduri (135/85 mmHg).

Efectul IECA asupra HVS prin împiedicarea remodelării

Administrarea tratamentului antihipertensiv la pacienții cu hipertensiune arterială esențială stadiul II și III a demonstrat eficiența IECA asupra reducerii grosimii septului interventricular și al peretelui posterior (pentru ambele variabile $p < 0,001$).

Figura nr. 2. Evoluția hipertrofiei VS pe parcursul studiului



La lotul studiat distribuția pe tipuri de HVS a fost următoarea: remodelare concentrică (cu MVS normală sau cu MVS crescută) la 57,89% din lotul studiat, HVS asimetrică la 22,32% dintre bolnavi, respectiv HVS excentrică la 19,79% la restul pacienților. Sub medicația cu IECA timp de 6 luni a fost atestată o ameliorare vizibilă a tipurilor de hipertrofie, trecându-se din categoria cu prognostic mai prost în categoria cu prognostic mai favorabil (remodelare concentrică și ventricul stâng cu aspect normal).

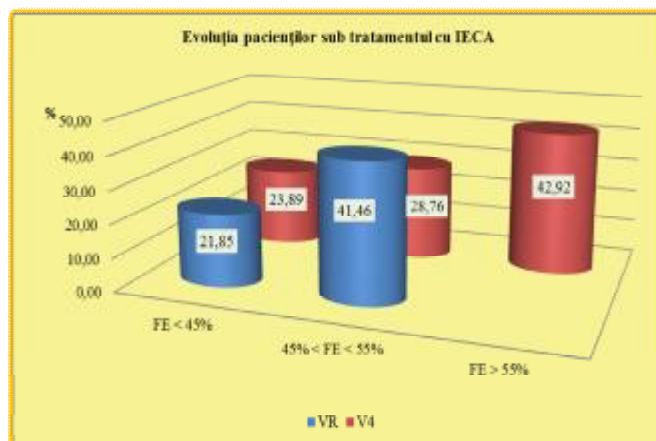
Evaluarea răspunsului terapeutic la IECA al pacienților cu insuficiență cardiacă asociată hipertensiunii arteriale

Evoluția acestor pacienți sub tratamentul cu IECA este evidențiată în tabelul nr. 1 și figura nr. 3.

Tabelul nr. 1. Evoluția pacienților sub tratamentul cu IECA (în funcție de fracția de ejeție (FE))

FE	VR (vizita de referință)	V4 (vizita de bilanț)	p testul t
FE < 45%	78	54	0,273132 > $\alpha = 0,01$ nu există diferență semnificativă
45% < FE < 55%	148	65	0,000000000000000000000013 < $\alpha = 0,01$ există diferență semnificativă
FE > 55%		97	

Figura nr. 3. Evoluția pacienților sub tratamentul cu IECA

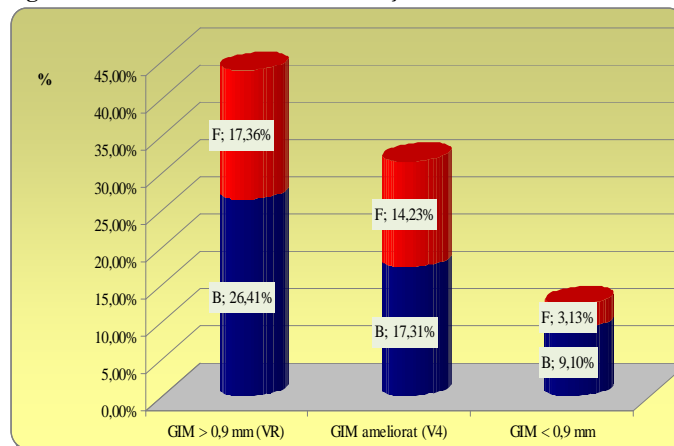


Aprecierea influenței IECA asupra afectării vasculare hipertensive și diabetice la pacienții hipertensivi

Tabelul nr. 2. Structura lotului în funcție de grosimea inimă-marie (GIM)

%	GIM > 0,9 mm (VR)	GIM ameliorat (V4)	GIM < 0,9 mm	p între VR și V4	p între V4 și GIM < 0,9 mm
B	26,41%	17,31%	9,10%	0,002296939 < $\alpha = 0,01$ există diferență semnificativă	0,00226027 < $\alpha = 0,01$ există diferență semnificativă
F	17,36%	14,23%	3,13%	0,002060941 < $\alpha = 0,01$ există diferență semnificativă	0,00238131 < $\alpha = 0,01$ există diferență semnificativă
Tota l	43,77%	31,54%	12,23%	0,002430213 < $\alpha = 0,01$ există diferență semnificativă	0,00275783 < $\alpha = 0,01$ există diferență semnificativă
p între B și F	0,0022948 < $\alpha = 0,01$ există diferență semnificativă	0,00205906 < $\alpha = 0,01$ există diferență semnificativă	0,00217 < $\alpha = 0,01$ există diferență semnificativă		

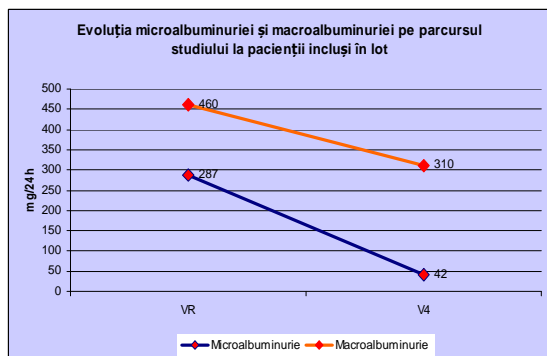
Figura nr. 4. Structura lotului în funcție de GIM



Demonstrarea efectului IECA asupra microalbuminuriei

Nivelul mediu al microalbuminuriei la lotul studiat a înregistrat o scădere semnificativă la V₄ față de V_R cu 85,37% (p=0<0.01, testul t); în aceleași condiții, pentru macroalbuminurie s-a realizat o scădere cu 32,61% (p=0<0.01 testul t).

Figura nr. 5. Evoluția microalbuminuriei și macroalbuminuriei pe parcursul studiului la pacienții incluși în lot



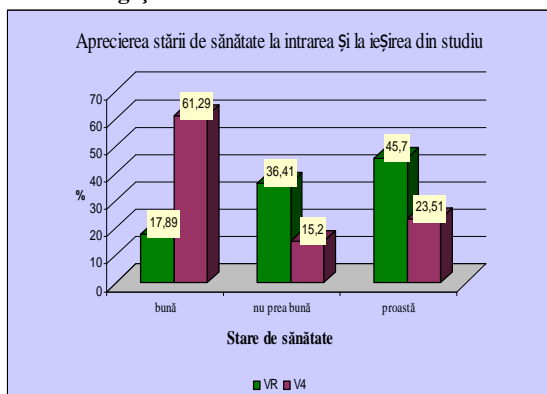
Evaluarea tolerabilității și siguranței pe termen mediu pentru IECA

Tusea uscată, explicată prin creșterea bradikininei și a prostaglandinei, a fost semnalată la un număr de 8 pacienți din totalul de 357 (p=0<0.01 arată că cei fără reacții secundare sunt semnificativ mai mulți), dar nu a fost supărătoare și persistentă astfel încât să conducă la renunțarea la IECA din schema terapeutică, ci numai la o eventuală înlocuire a preparatului (ex.: înlocuirea Enalaprilului cu Perindopril). Menționăm că toți pacienții au finalizat studiul, nefiind necesară abandonarea studiului din cauza reacțiilor adverse.

Îmbunătățirea calității vieții bolnavului hipertensiv, apreciată prin prelucrarea datelor obținute în urma aplicării unui chestionar de calitate a vieții la intrarea în studiu și la finalizarea studiului

Analiza datelor culese a relevat următoarea situație cu privire la aprecierea propriei stări de sănătate de către pacienții studiați:

Figura nr. 6. Aprecierea stării de sănătate la pacienții hipertensivi argeșeni



Conform evidenței din graficul anterior, starea de sănătate a pacienților hipertensivi tratați cu IECA, așa cum este percepută individual, s-a îmbunătățit semnificativ (trecerea din categorii inferioare – stare de sănătate proastă sau nu prea bună, în categorii superioare, cu p=0,000003032 <0.01, respectiv p=0,000001106<0.01 – semnificație statistică testul t).

CONCLUZII

- Hipertensiunea arterială reprezintă o reală problemă de sănătate publică pentru județul Argeș, prin prevalența ridicată la un segment populațional argeșean (în secția de Cardiologie a Spitalului Județean de Urgență Pitești - 96.67%, alături de un procent semnificativ - 25% la nivelul întregului spital ce înregistrează un număr mediu anual de aproximativ 42.000 de pacienți). Procentul de 96,67% cuprinde atât diagnosticile principale de HTA, cât și cele secundare, cu predominanța ultimelor. Nivelul statistic de 5 ori mai mare al acestora se justifică prin faptul că frecvent internările sunt generate de complicațiile HTA, nu de boală în sine și de existența unei rațiuni economico-financiare, determinată de modul de finanțare a spitalului, respectiv sistem DRG, ce influențează opțiunea de codificare în sensul preferării ca diagnostic principal a complicațiilor HTA. Comparația cu frecvența HTA relevată în alte studii la nivel național, cum ar fi SEPHAR (3), trebuie să se facă sub rezerva faptului că studiul prezent nu s-a efectuat printr-o depistare activă în rândul populației din zonă, ci prin analiza retrospectivă a unui segment de hipertensivi.
- Profilul demografic și cardiovascular al hipertensivului argeșean este asemănător cu cel al pacientului cu HTA descris în alte studii de specialitate.
- IECA reprezintă o clasă importantă de medicamente antihipertensive, evidențiindu-se atât prin eficiența terapeutică și accesibilitate, cât și prin tolerabilitatea crescută, utili în inițierea tratamentului diverselor situații clinice asociate cu HTA, ca monoterapie, dar și în combinații cu o gamă largă de substanțe farmacologice active. Tratamentul cu IECA poate fi considerat o schemă terapeutică antihipertensivă eficientă ce se poate aplica și pacienților hipertensivi din Argeș.
- Comportamentul sub terapia cu IECA a hipertensivului argeșean nu este diferit semnificativ față de cel al hipertensivilor din alte zone sau de altă rasă, concluzie susținută de analiza comparativă a rezultatelor obținute în studiul prezent cu cele relevate de trialurile randomizate sau de metaanalizele menționate în literatura de specialitate.
- Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei au dovedit eficiență, după 6 luni de tratament corect, în scăderea valorilor tensionale. S-a constatat reducerea semnificativă a TAS și TAD medii, iar evoluția a fost descrescătoare până la finele studiului când valorile medii tensionale au atins pragul țintă recomandat de ghiduri (135/85 mmHg).
- IECA reduc riscul global al hipertensivului prin organoprotecție multiplă, obiectivată prin absența complicațiilor HTA pe perioada derulării studiului și prin ameliorarea stadiilor evolutive, atât ale HTA, cât și ale comorbidităților identificate.
- La o bună parte din pacienții incluși în lot, HVS, ca și complicație frecventă a HTA și marker predictiv al evenimentelor cardiovasculare, a răspuns la terapia cu IECA, răspuns evidențiat ecocardiografic prin reducerea grosimii septului interventricular și a peretelui posterior. De asemenea, IECA a determinat trecerea pacienților studiați de la tipuri de remodelare cardiacă cu prognostic mai puțin bun la tipuri cu prognostic îmbunătățit.
- Pentru pacienții analizați ce aveau asociată IC, IECA au îmbunătățit toleranța la efort, au generat ameliorarea fracției de ejeție a ventriculului stâng și au întârziat progresia IC către clasele III și IV NYHA. Creșterea capacității de efort s-a putut aprecia în corelație cu calitatea vieții, respectiv hipertensivii au devenit mai independenți în prestarea activității zilnice, profesionale și în

ASPECTE CLINICE

autoîngrijire. Mai mult, reintegrarea familială și socio-profesională a acestei categorii de hipertensivi argeșeni a fost mai precoce.

9. Hipertensivii argeșeni tratați cu IECA au beneficiat de refacerea funcției endoteliale, acest aspect realizându-se într-un mod independent de nivelul tensiunii arteriale, indicele de masă corporală, talie, fracții lipidice și glicemia bazală. Remodelarea vasculară a fost evaluată prin GIM și indice gleznă-braț. Sub terapia cu IECA, lotul studiat nu a înregistrat evenimente cerebrovasculare.
10. Prin controlul valorilor tensionale și remodelare vasculară, IECA au îmbunătățit filtrarea glomerulară, cu corectarea microalbuminuriei, încetinind progresia către boala renală cronică.
11. IECA au controlat, încă de la inițierea terapiei, valorile tensionale, fiind eficiente 24 de ore, fără a avea efecte adverse de natură și intensitate care să impună înlăturarea acestei clase farmacologice din schema terapeutică și întreruperea studiului. Tolerabilitatea dovedită, alături de alte caracteristici cum ar fi accesibilitatea din punctul de vedere al costului și disponibilității de generice, ușurință în administrare au asigurat o bună complianță a hipertensivilor argeșeni la terapia inițiată și recomandată pe termen mediu și lung.
12. Principalul scop al terapiei cu IECA este ameliorarea/îmbunătățirea calității vieții pacientului hipertensiv, urmată de reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare, obiectiv atins și la lotul studiat.
13. Îmbunătățirea calității vieții hipertensivilor argeșeni tratați cu IECA a fost evaluată prin autoaprecierea stării de sănătate la vizita de bilanț a studiului, prin monitorizarea episoadelor de internare și a perioadelor de incapacitate temporară de muncă pe durata tratamentului. Terapia cu IECA a avut asupra lotului studiat un impact socio-economic favorabil.
14. Efectele benefice ale IECA au fost susținute și potențate de măsuri nonfarmacologice (modificarea stilului de viață), față de care pacienții au dovedit o atitudine cooperantă.

REFERINȚE

1. Ghidul pentru managementul HTA, Revista Română de Cardiologie. 2007;22(3).
2. Muștescu R. Cardiologie, Editura Medicală Universitară, Craiova; 2008.
3. Dorobanțu M, Darabont R, et al. Studiul SEPHAR-studiu de prevalență a hipertensiunii arteriale și evaluare a riscului cardiovascular în România, Revista Română de Cardiologie. 2006;21:2.