INFLUENŢA INHIBITORILOR DE ENZIMĂ DE CONVERSIE (ACEI) ŞI A ANTAGONIŞTILOR DE RECEPTORI DE ANGIOTENSINĂ II (ARA) ASUPRA INDICILOR DE RIGIDIZARE AORTICĂ (PWVAo, AIxAo) ÎN HIPERTENSIUNEA VÂRSTNICULUI

MARIANA ADĂMUŢIU[1], IOAN MANIŢIU[2]

[1]Spitalul Judeţean de Urgenţă Alba Iulia, [2]Universitatea „Lucian Blaga" din Sibiu

Cuvinte cheie: *PWV, AIx, rigidizare aortică, ACEI, ARA, hipertensiune vârstnic*

Rezumat: *Date de cercetare clinică au evidenţiat că formele de hipertensiune arterială sistolică izolată sau cele având presiunea pulsului (PP) crescută, întâlnite mai frecvent la pacientul vârstnic, sunt caracterizate de un proces de rigidizare a vaselor mari, datorită degradării ţesutului elastic din tunica medie, înlocuit de fibre de colagen.(1,2) Din punct de vedere hemodinamic, rigidizarea aortei duce la creşterea vitezei undei de puls (PWV) şi la creşterea indicelui de augmentare (AIx) la nivel central.(3,4) Noile ghiduri ale Societăţii Europene de Hipertensiune Arterială, referitoare la managementul hipertensiunii au alocat subcapitole separate presiunii arteriale centrale, complicaţiilor vasculare ale hipertensiunii arteriale, în mod special rigidizării vaselor mari. Din evaluarea pacientului hipertensiv ar trebui să facă parte şi PWV, atunci când acest lucru este posibil.(5)*

Keywords: *PWV, AIx, aortic stiffening, ACEI, ARA, hypertension in elderly*

Abstract: *Clinical research data proved that isolated systolic arterial hypertension situations or those with high pulse pressure (PP), found more frequently in the older patients, are characterized by a process of stiffening of the large vessels, due to a degradation of the elastic tissue found in the medium tunica, which is then replaced by collagen fibres.(1,2) From a haemodynamic point of view, the stiffening of the Aorta leads to an increase of the Pulse Wave Velocity (PWV) and to an increase of the Augmentation Index (AIx) at the central level.(3,4) The new guides of the Arterial Hypertension European Society concerning the management of hypertension allotted separate subchapters to the central arterial hypertension, the vascular complications of arterial hypertension, and especially to the stiffening of the large vessels. The evaluation of the hypertensive patient should include PWV, wherever possible.(5)*

Rigiditatea vasculară (stiffness-ul) apare înaintea aterosclerozei, ca un factor de risc suplimentar alături de factorii de risc cardiovascular cunoscuţi până acum.(6) Evaluarea rigidităţii vasculare nu este indicată numai în cazurile clinice, ci şi la pacienţii asimptomatici.

Societatea Europeană de Hipertensiune (ESH) a prezentat în cadrul Congresului anual de la Milano din iunie 2007, noile ghiduri (Orientări în tratamentul hipertensiunii arteriale), cu modificările în ceea ce priveşte diagnosticul şi factorii de risc. Ca noutate apare creşterea stiffness-ului arterial, inclus în scorul de încadrare a pacienţilor cu risc înalt / foarte înalt de dezvoltare a bolilor cardiovasculare.

Rigiditatea mare a peretelui arterial, respectiv viteza mare de propagare a undei de puls în sine, încadrează pacientul într-un grup de risc mare / foarte mare.(5) Rigiditatea aortică are valoare predictivă independentă de mortalitatea de orice cauză şi de mortalitatea cardiovasculară, de evenimente coronariene fatale şi non-fatale şi de accident vascular cerebral fatal în HTA esenţială (7-9), în diabet zaharat (10), la pacienţii cu boală renală cronică terminală (11,12), la pacienţii vârstnici (13,14) şi în populaţia generală.(15-17)

Această constatare indică faptul că rigiditatea aortică are o valoare predictivă mai bună decât a oricărui factor de risc clasic în parte.(18) În urma acestor observaţii, rigiditatea aortică a devenit indicator de afectare a vaselor mari, cu recomandarea de a face parte din evaluarea pacienţilor hipertensivi.(5)

Aportul rigidităţii aortice la creşterea riscului cardiovascular se explică printr-o serie de mecanisme ce determină hipertrofia ventriculară stângă, agravarea ischemiei miocardice, producerea accidentului vascular cerebral. Hipertensiunea sistolică izolată, indusă de rigidizarea aortei, constituie o postsarcină crescută pentru ventriculul stâng, cu apariţia secundară a unei remodelări de tip concentric.(19) Creşterea masei ventriculului stâng constituie la rândul său un factor de prognostic negativ. Progresia rigidităţii arteriale în vasele mari, poate creşte riscul de accident vascular cerebral prin creşterea PP centrale, remodelare vasculară cu probabilitatea de rupere a plăcilor de aterom (arterele carotide şi aorta) şi extinderea leziunilor în substanţa albă.(20)

PWV nu reprezintă viteza fluxului sanguin, ci viteza de propagare a undei de presiune, influenţată în cea mai mare măsură de elasticitatea peretelui aortic.

Fiecare bătaie cardiacă generează o undă de puls care se propagă de la nivelul cordului în direcţia curentului sanguin. Cu cât peretele arterial este mai rigid, cu atât unda de puls are o viteză mai mare. În momentul în care unda de puls ajunge la nivelul bifurcaţiilor arteriale, ea este reflectată înapoi spre punctul de origine. În mod normal, unda reflectată ajunge în

[1]Autor corespondent: Mariana Adămuţiu, Bd. Revoluţiei 1989, Nr. 23, Cod 510160, Alba Iulia, România, E-mail: mariana_adamutiu@yahoo.com, Tel: +0258 821694
Articol intrat în redacţie în 07.05.2013 şi acceptat spre publicare în 02.09.2013
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Decembrie 2013;2(4):86-90

punctul de origine după închiderea valvelor aortice, amplificând presiunea diastolică şi fluxul sanguin prin arterele coronare. Când are loc creşterea PWV, cu creşterea vitezei undei reflectate, aceasta ajunge în punctul de origine înaintea închiderii valvelor aortice, determinând creşterea presiunii sistolice şi scăzând contribuţia undei reflectate la fluxul sanguin coronarian. Acest fenomen poate fi cuantificat prin intermediul indicelui de augmentaţie (AIxAo), definit ca diferenţa dintre cel de-al doilea şi primul peak sistolic (P2-P1), exprimat ca procent din presiunea pulsată.

Aceşti doi parametri pot fi măsuraţi cu un aparat numit arteriograf.

Măsurarea cu arteriograful implică folosirea unei manşete aplicabile pe braţ. Aparatul umflă manşeta peste valoarea tensiunii arteriale sistolice cu cel puţin 35 mmHg, realizând ocluzia arterei brahiale (stop flow condition) şi în aceste condiţii, marginea superioară a manşetei gonflate se comportă ca o membrană (diafragm) suprapusă arterei brahiale. Modificările presiunii centrale, unda sistolică precoce (directă P1), cea tardivă (reflectată P2), precum şi unda diastolică, ajungând la nivelul ocluziei acţionează asupra membranei (diafragm) putând fi înregistrate.

Figura nr. 1. Principiul măsurării – stop-flow condition

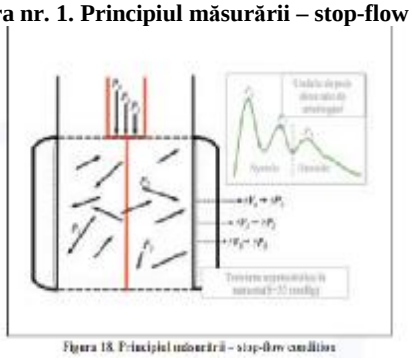


Figura 18. Principiul măsurării – stop-flow condition

În figură se poate observa curba de presiune înregistrată de arteriograf sub o presiune suprasistolică. Se disting undele sistolică precoce (P1), tardivă (P2), momentul închiderii valvei aortice şi unda diastolică (P3). Semnalele sunt transmise de la tonometru la un calculator printr-o reţea wireless. Prelucrarea datelor se realizează printr-un software.

Figura nr. 2. Măsurarea vitezei de propagare a undei de puls

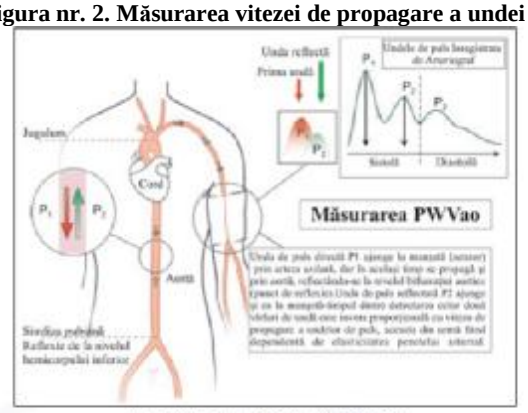


Figura 8. Măsurarea vitezei de propagare a undei de puls

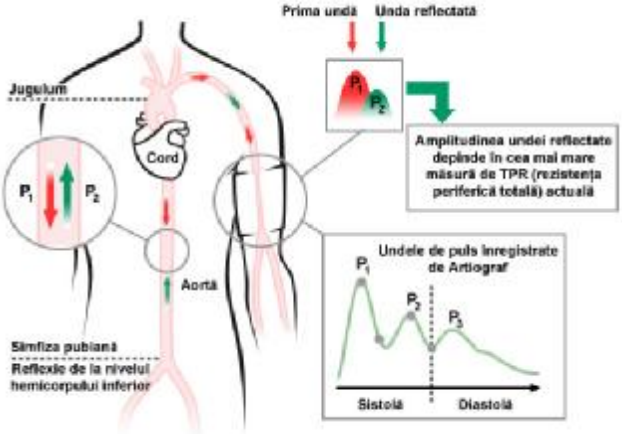
Pierderea elasticităţii aortei duce la creşterea PWVAo. PWVAo este un predictor independent al mortalităţii cardiovasculare.(21) Velocitatea undei pulsatile este recunoscută ca fiind standardul de aur în determinarea gradului de rigiditate arterială.(6)

Indicele de augmentare aortic (AixAo) este utilizat ca un surogat al rigidităţii aortice. Valoarea AixAo este dependentă de elasticitatea arterială şi de rezistenţa vasculară periferică a vaselor de rezistenţă (artere mici şi arteriole). Cu cât este mai mică rezistenţa vasculară periferică, cu atât Aix va fi mai mic şi invers. Prin creşterea rezistenţei periferice (disfuncţie endotelială), presiunea reflectată este mai mare (P2>P1). Este măsura capacităţii reale de dilatare a arteriolelor şi oferă informaţii cu privire la aceasta. Valorile mari ale Aix măsurate cu arteriograful sunt în strânsă corelaţie cu alterarea vasodilataţiei endoteliu dependentă.

Aix este un indicator al disfuncţiei endoteliale care poate fi modificat prin medicaţie, demonstrat de studiul CAFÉ.(22)

Indicele de augmentare prezintă independent de factorii de risc cardiovascular clasici o valoare prognostică, chiar în lipsa acestora poate prezice evenimentele cardiovasculare.(23,24)

Figura nr. 3. Măsurarea amplitudinii undei reflectate



Măsurare indice augmentare

Rigiditatea vasculară este augmentată de hipertensiunea arterială. La vârstnici asistăm la o creştere a rigidităţii vasculare datorită fenomenului de fibroză. Vârsta face creşterea tensiunii arteriale strict dependentă de fibroză şi rigiditatea aortică.

Hipertensiunea arterială determină schimbări ale geometriei vasculare, cu proliferare fibroblastică, alterarea reţelei de colagen şi creşterea colagenului interstiţial perivascular promovată de sistemul renină - angiotensină – aldosteron.(25,26) ACEI şi ARA sunt două clase de medicamente care, antagonizând efectele sistemului renină – angiotensină, reduc depunerea colagenului interstiţial şi fibroza (27,28), îmbunătăţesc distensibilitatea aortică (29), ameliorează disfuncţia endotelială, reduc tensiunea arterială şi prin aceasta şi rezistenţa vasculară periferică.

În prezentul studiu, lotul de pacienţi a fost alcătuit din 257 de persoane hipertensive şi normotensive, la care am urmărit evoluţia indicilor de rigidizare aortică, în funcţie de medicaţia utilizată şi de corectitudinea tratamentului, din punct de vedere al modului de administrare de către pacient. Tratamentul utilizat a fost reprezentat de inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei cu diuretic şi de antagonişti de receptori de angiotensină II cu diuretic .

Din distribuţia în funcţie de sex se observă o predominanţă a sexului feminin (60%), faţă de sexul masculin (40%).

Figura nr. 4. Distribuţia pacienţilor în funcţie de sex

Lotul de studiu a fost alcătuit din pacienţi vârstnici, bărbaţi cu vârsta peste 55 de ani şi femei cu vârsta peste 65 de ani. Am împărţit lotul în trei categorii, cu observaţia că cei mai numeroşi pacienţi sunt cei din grupa 66-75 de ani (55%).

În lotul de studiu am avut şi 10% pacienţi normotensivi.

Figura nr. 5. Distribuţia pacienţilor pe grupe de vârstă

Grupul pacienţilor hipertensivi a fost divizat în funcţie de medicaţia folosită. Primul grup având tratament cu combinaţia ACEI+D (inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei şi diuretic), al doilea grup ARA+D (antagonist de receptor de angiotensină II şi diuretic). În funcţie de modul de administrare a medicaţiei, pacienţii au fost subdivizaţi în două grupe :

- cei care respectau schema de tratament zilnic (tratament continuu)
- cei care urmau o schemă de tratament incorectă, luând medicaţia doar atunci când tensiunea arterială creştea mult peste valorile normale (tratament discontinuu).

Figura nr. 6. Distribuţia pacienţilor în funcţie de valorile tensiunii arteriale

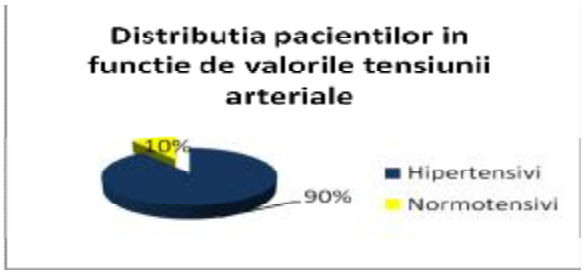


Figura nr. 7. Distribuţia pacienţilor hipertensivi trataţi cu ACEI+D în funcţie de modul de administrare a medicaţiei

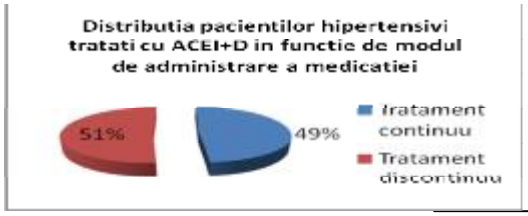
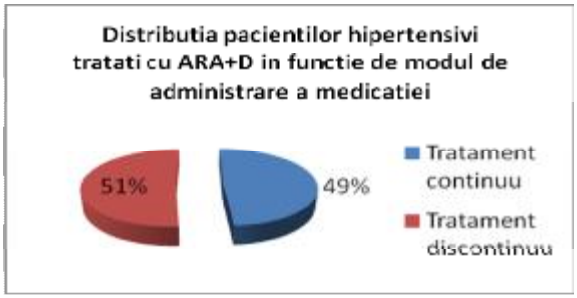


Figura nr. 8. Distribuţia pacienţilor hipertensivi trataţi cu ARA+D în funcţie de modul de administrare a medicaţiei

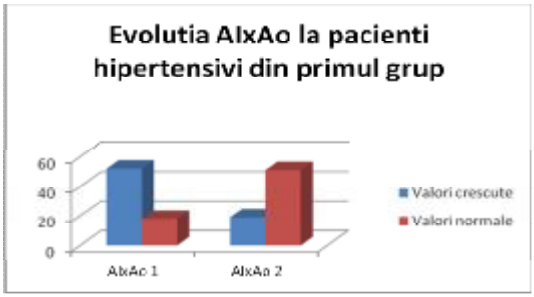


Pentru o mai uşoară interpretare statistică, pacienţii au fost grupaţi în patru grupuri:

- Grupul I - tratament cu ACEI+D în mod discontinuu
- Grupul II - tratament cu ACEI+D în mod continuu
- Grupul III - tratament cu ARA+D în mod discontinuu
- Grupul IV – tratament cu ARA+D în mod continuu.

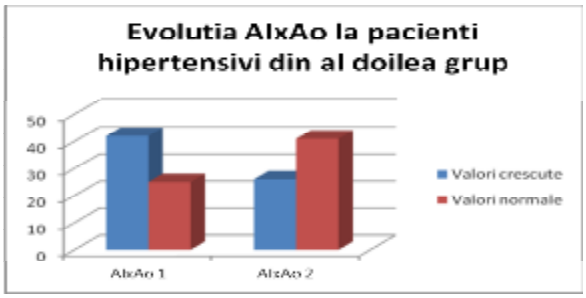
Măsurătorile indicilor de rigidizare aortică au fost efectuate la un interval de 6 luni, cu un aparat numit arteriograf. Ca indici de rigidizare aortică am urmărit AIxAo şi PWVAo. Valorile crescute ale acestora indică un grad mai mare de rigidizare aortică, determinat de o creştere a rezistenţei vasculare periferice, de o disfuncţie endotelială şi de o reducere a elasticităţii vasculare.

Figura nr. 9. Evoluţia AIxAo la pacienţi hipertensivi din primul grup



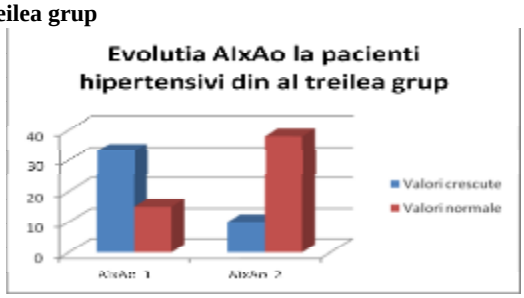
Se observă procentul mare de pacienţi cu un grad mare de rigidizare aortică, care se reduce după 6 luni de tratament antihipertensiv corect condus.

Figura nr. 10. Evoluţia AIxAo la pacienţi hipertensivi din al doilea grup



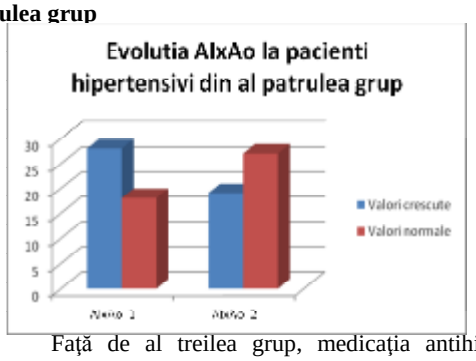
Se observă procentul mult mai mare de valori normale ale AixAo la pacienţii care respectă schema de tratament a hipertensiunii arteriale. La acest grup asistăm la un procent mai mic de rigidizare aortică.

Figura nr. 11. Evoluţia AIxAo la pacienţi hipertensivi din al treilea grup



La fel ca la primul grup de pacienţi, un tratament antihipertensiv incorect duce la o rigidizare aortică crescută, influenţată de medicaţia corect administrată.

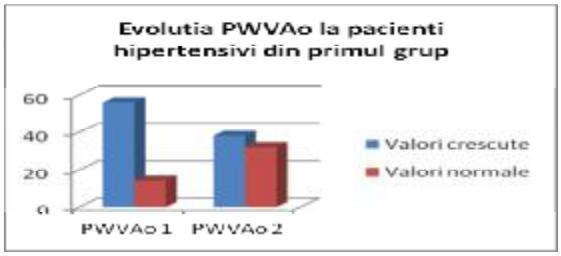
Figura nr. 12. Evoluţia AIxAo la pacienţi hipertensivi din al patrulea grup



Faţă de al treilea grup, medicaţia antihipertensivă corect administrată determină un grad mai mic de rigiditate aortică.

PWVAo este influenţată de elasticitatea aortei, elasticitate care scade odată cu vârsta, datorită reducerii fibrelor de elastină. La pacienţii hipertensivi vârstnici valoarea crescută a PWVAo este dată pe lângă hipertensiune şi de vârstă.

Figura nr. 13. Evoluţia PWPVAo la pacienţi hipertensivi din primul grup



Tratament incorect ce duce la creşterea vitezei undei pulsatile, în defavoarea elasticităţii arteriale. Corecţia modului de administrare a medicaţiei duce la ameliorarea elasticităţii arteriale.

Figura nr. 14. Evoluţia PWVAo la pacienţi hipertensivi din al doilea grup

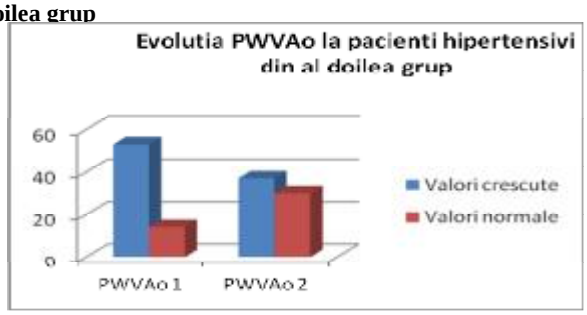


Figura nr. 15. Evoluţia PWVAo la pacienţi hipertensivi din al treilea grup

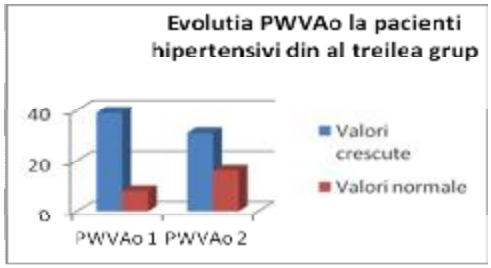
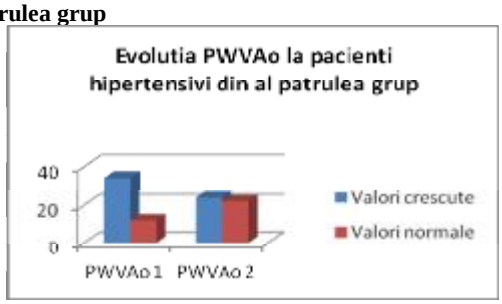


Figura nr. 16. Evoluţia PWVAo la pacienţi hipertensivi din al patrulea grup



Tratament incorect ce duce la creşterea vitezei undei pulsatile, în defavoarea elasticităţii arteriale .Corecţia modului de administrare a medicaţiei duce la ameliorarea elasticităţii arteriale.

Se pot trage câteva concluzii referitor la beneficiile tratamentului antihipertensiv la vârstnici. Un tratament corect condus determină reducerea rigidizării aortice (factor de risc cardiovascular), cu ameliorarea elasticităţii acesteia, influenţând favorabil morbiditatea şi mortalitatea prin afecţiuni cardiovasculare.

Doar o treime din pacienţii cu hipertensiune arterială aparent controlată terapeutic sunt protejaţi de accident vascular cerebral sau atacuri de cord (30) şi doar 20% dintre pacienţii vârstnici cu hipertensiune arterială sistolică izolată ating valorile ţintă ale terapiei antihipertensive. Aceste date atrag atenţia asupra faptului că există în hipertensiunea arterială obiective terapeutice dincolo de scăderea valorilor tensionale la artera brahială, spre exemplu ameliorarea indicilor de rigidizare aortică. Din această cauză, poate, unii autori au denumit presiunea arterială centrală „veriga lipsă” a obiectivelor terapeutice din hipertensiunea arterială şi au comparat investigarea unor soluţii adecvate pentru reducerea rigidităţii arteriale cu „căutarea Sfântului Graal”.(31)

Notă:

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

REFERINŢE

1. Kannel WB,Wolf PA, McGee DL, et al. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke. The Framingham study. 1981;245:1225-1229.
2. Franklin SS, Izzo JL. Aging, Hypertension and Arterial Stiffness. Hypertension Primer, 3rd Edition. American Heart Association; Lippincott Williams &Wilkins; 2003. p. 170-175.
3. Safar ME, Bernard IL, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. Circulation 2003;107:2864-2869.

4. Bleasdale RA, Parker KH, Jones CHJ. Chasing the wave. Unfashionable but important new concepts in arterial wave travel. A J P – Heart 2003;284:1879-1885.
5. 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). J Hypertens 2007;25:1105-1187.
6. Laurent S, Cockcroft J, Van Borte L. Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness :methodological issues and clinical applications. The European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries . European Heart Journal 2006;27:2488-2605.
7. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness in an independent predictor of all- cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension 2001;37:1236-1241.
8. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. Stroke 2003;34:1203-1206.
9. Boutouyrie P, Tropeano AL, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. Hypertension 2002;39: 10-15.
10. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? Circulation 2002;106: 2085-2090.
11. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. Circulation 1999; 99:2434-2439.
12. Shoji T, Emoto M, Shinohara K, et al. Diabetes mellitus , aortic stiffness ,and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2001;12:2117-2124.
13. Meaume S, Benetos A, Henry OF. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects>70 ears of age. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;2046-2050.
14. Sutton-Tyrell K, Najjar SS, Boudreau RM, et al. Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. Circulation 2005;111:3384-3390.
15. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: Rotterdam study. Circulation 2006;113: 657-663.
16. Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, et al. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: finding from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. Circ J 2005;69: 259-264.
17. Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. Circulation 2006;113:664-670.
18. Laurent S. Hypertension and macrovascular disease. ESH Newsletter 2007;8(31).
19. Heesen WF, Beltman FW, May JF, et al. High prevalence of concentric remodeling in elderly individuals with isolated systolic hypertension from a population survey. Hypertension 1997;29:539-543.
20. Laurent S, Cockroft J, Bortel LV, et al. Abridget version of the expert consensus document on arterial stiffness. Artery Research 2007;1:2-12.
21. O'Rourke MR, Staessen JA, Vlachopoulos C, et al. Clinical Application of arterial stiffness: definition and reference values. American Journal of Hypertension 2002;15:426-444.
22. CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) sub-study ASCOT (Anglo –Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) trial. Circulation 2006;113:1213-1225.
23. Nichols W, Singh B. Augmentation index as a measure of peripheral vascular desease. State Current Opinion in Cardiology 2002;17:543-551.
24. Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez A, et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. J Hypertens 2002;20:2407-2414.
25. Zimmerman BG, Sybertz EJ, et al. Interaction between sympathetic and rennin-angiotensin system. J Hypertens 1984; 2:581-592.
26. Kostis JB. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Emerging differences and new compounds. Am J Hypertens 1989;2:57-64.
27. de Simone G, Izzo R, Chinalli 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.
28. Schillaci G, Pasquallini 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.
29. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incidence congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. J Am Coll Cardiol 2001;37:1042-1048.
30. Kaplan NM, Opie LH. Controversies in hypertension. The Lancet 2006;367:168-176.
31. Manmud A. Reducing arterial stiffness and wave reflection – quest for the holy grail. Artery Research 2007;1:2-12.