

CONTROLUL TERAPEUTIC AL HIPERTENSIUNII ARTERIALE LA DOMICILIU

D. Palade¹, Mihaela Cotârleț², G.I. Pandelescu³

1. Doctorand al Universității de Medicină și Farmacie “Gr.T. Popa” Iași
Spitalul de Boli cronice Moinești
2. Cabinet Medical Individual SC Maip S.R.L. Moinești
Universitatea de Medicină și Farmacie “Gr.T. Popa” Iași
Facultatea de Medicină
3. Departamentul Medicină Internă

HOME CONTROL OF HIGH BLOOD PRESSURE (Abstract): Control of blood pressure is far from satisfactory, reaching ~ 13% in Romania according the SEPHAR study. **Aim:** Assessment of blood pressure control in elderly by blood pressure monitoring at home. **Material and method:** 64 hypertensive patients (36 women and 28 men) with mean age of 76.3 years which blood pressure has been normalized by admitting in hospital were followed for a period of three months, by self-measuring blood pressure at home (twice a week). **Results:** In the first week after hospital discharge the mean systolic pressure was 158 ± 17.06 and after adjustment of treatment was 136.76 ± 11.36 mmHg. To the end of the study blood pressure was controlled at a rate of 81.25%. **Conclusions:** To increase the percentage of therapeutic control of blood pressure at home, small changes in drug dosage are needed. **Key words:** BLOOD PRESSURE CONTROL, ADJUSTING TREATMENT, HOME CONTROLLED BLOOD PRESSURE

Controlul valorilor tensionale este departe de a fi satisfăcător, atingând în România ~ 13% după rezultatele studiului SEPHAR dar și în țările cele mai dezvoltate doar un procent de maximum 27% dintre pacienții hipertensivi tratați sunt controlați terapeutic. În practica medicală, tratamentul hipertensiunii arteriale (HTA) este orientat frecvent doar de valorile presiunii arteriale pe care pacientul le prezintă în timpul spitalizării. Din punct de vedere fiziopatologic, există o serie de mecanisme diverse, adesea intricate, implicate în realizarea unor valori presionale crescute la domiciliu, care determină creșterea debitului cardiac sau a rezistenței vasculare periferice. Consecințele sunt rezistența la tratament, apariția reacțiilor adverse de tip fatigabi-

litate, cefalee, tulburări digestive, inapetență etc., manifestări ce duc la scăderea complianței pacientului la tratamentul recomandat.

OBIECTIVE

Aprecierea controlului tensiunii arteriale (TA) la vârstnicii hipertensivi prin monitorizarea clinică a valorilor tensiunii arteriale la domiciliu.

MATERIAL ȘI METODĂ

Lotul de studiu a fost format din 64 pacienți hipertensivi vârstnici 36 femei (56,25%) și 28 bărbați (43,75%) cu vârsta medie de 78,3 ani la care au fost normalizate valorile tensiunii arteriale prin internare în spital. Toți pacienții erau sub trata-

Controlul terapeutic al hipertensiunii arteriale la domiciliu

ment antihipertensiv și cu valori ale tensiunii arteriale controlate (TA < 140/90 mmHg) la externare. Fiecare pacient a fost urmărit pe o perioadă de trei luni, prin măsurarea tensiunii arteriale de două ori/ săptămână dimineața și seara și de fiecare dată când au apărut diferite simptomatologii (epigastralgie, cefalee, dureri reumatice, etc.). Determinarea TA s-a făcut după 5 minute de repaus în decubit dorsal sau poziție șezândă, cu brațul la nivelul inimii, precum și în ortostatism imediat și la 2 minute după schimbarea poziției. Pacienților li s-a recomandat să nu consume cafea în ora precedentă examinării, să nu fumeze cu minimum 15 minute înaintea măsurătorii, să nu consume stimulente adrenergice exogene. Inițial s-a determinat TA la ambele brațe, dacă TA era diferită la cele două brațe s-a folosit brațul cu TA cea mai mare. Ținta pentru fiecare pacient a fost menținerea valorilor tensiunii arteriale < 140/90 mmHg, prin modularea terapiei curente, sau prin adăugarea de noi agenți antihipertensivi. Datele au fost procesate folosind programul *Microsoft Excel*.

REZULTATE

Vârsta medie a pacienților a fost de 78,3 ani, din care 36 femei (56,25%) și 28 bărbați (43,75%), diagnosticați hipertensivi cu o vechime medie de $15,7 \pm 13,5$ ani, variind de la 1 an la peste 40 ani (fig. 1), având factori de risc asociați pentru sexul femi-

nin: colesterol 37,2%; obezitate 24,5%; diabet zaharat 13,8%; antecedente heredo-colaterale 11,7%, iar la sexul masculin: colesterol 14,9%; obezitate 7,4%; diabet zaharat 3,7%; consum de alcool 78%; fumat 8,5%.

Valorile tensionale ale pacienților incluși în studiu au fost sub 140/90 mmHg la externare, valori care au crescut în prima săptămână de la externare. Valoarea medie a tensiunii arteriale în prima săptămână de la externare a fost TAS (tensiune arterială sistolică) medie = $158,55 \pm 17,06$ mmHg iar TAd (tensiune arterială diastolică) medie = $81,57 \pm 03$ mmHg, valori care au scăzut în a doua săptămână dar fără a ajunge la valoarea ținta de TA < 140/90 mmHg, media TAS = $153,20 \pm 17$ mmHg, iar media TAd = $80,05 \pm 10$ mmHg (tab. I). S-a semnalat un singur caz de puseu hipertensiv TA = 230/120 mmHg a doua zi de la externare și două cazuri în care pacienții au întrerupt intermitent medicația antihipertensivă.

Din punct de vedere statistic se evidențiază diferențe semnificative între valorile medii ale TAS și TAd între cele 3 momente ale măsurătorii, cele mai mari diferențe înregistrându-se între momentele externării și prima săptămână, și între prima săptămână și la 3 luni.

La includerea în studiu 38 pacienți reprezentând 59,37 % primeau monoterapie, 19 pacienți (29,69) biterapie iar 7 (10,94 %)

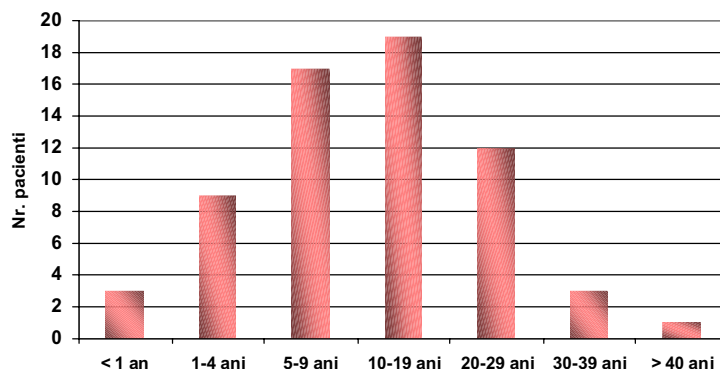


Fig. 1. Vechimea HTA

TABELUL I
Valorile TA pe parcursul studiului

	Externare	Prima săptămână	A doua săptămână	Trei luni
TAs clinic	129,32±08	158,55±17,06	153,20±17	136,76±11,36
TAd clinic	74,76±16	81,57 ± 0,3	80,05±10	75,26±23

TABELUL II
Număr de pacienți sub diferite scheme terapeutice

	Inițial	Tratament ajustat
1 agent antihipertensiv	38	29
2 agenți antihipertensivi	19	23
3 agenți antihipertensivi	7	8
4 agenți antihipertensivi	-	4

TABELUL III
Scheme terapeutice după clasele de medicamente antihipertensive

Monoterapie 29 pacienți(45,31%)	IEC	22 pacienți (34,37%)
	BB	5 pacienți (7,81%)
	BCC	2 pacient (3,13%)
Biterapie 23 pacienți (35,94%)	IEC+D	16 pacienți (25%)
	IEC+BB	2 pacienți(3,13%)
	BB+D	2 pacienți (3,13%)
	BB+BCC	3 pacienți (4,68%)
Tripla asociere 8 pacienți (12,5%)	IEC+D+BB	5 pacienți (7,81%)
	IEC+BCC+D	1 pacient (1,56%)
	BB+BCC+D	2 pacienți (3,13%)
Cvadrupla asociere 4 pacienți (6,25%)	IEC+BB+BCC+D	4 pacient (6,25%)

triplă asociere de medicamente antihipertensive. Modularea tratamentului s-a făcut după a doua săptămână de monitorizare clinică la domiciliu, după ce accentul s-a pus pe tratamentul nefarmacologic prin renunțarea la fumat, reducerea greutății corporale, reducerea sării din alimentație sub 2,4 g de Na, reducerea consumului de alcool, dietă echilibrată, bogată în produse vegetale (legume, fructe) și săracă în grăsimi animale. Totodată s-a pus accent pe necesitatea administrării zilnice și pentru toată viața a tratamentului HTA și a beneficiilor pe care pacientul le are prin scăderea riscului de a dezvolta insuficiență cardiacă, boli coronariene, tulburări de ritm, accident vascular cerebral, maladii renale și reducerii riscului de deces datorită acestor maladii.

Alegerea drogului antihipertensiv s-a făcut după recomandările ghidului de diagnostic

și management al HTA al Societății Europene de Hipertensiune și al Societății Europene de Cardiologie din anul 2007, iar orarul administrării a fost ales după tipul diurn, vespéral sau susținut al HTA, inițial prin creșterea dozei de antihipertensiv aflat în schema de tratament (pentru creșterea complianței la tratament), 43 de cazuri. La cei la care valorile tensiunii arteriale au rămas peste 140/90 mmHg și erau cu monoterapie s-a adăugat un diuretic (9 cazuri -20,93%), la 5 pacienți (11,63%) s-a adăugat al treilea agent antihipertensiv, iar la 4 pacienți s-a adăugat al patrulea agent antihipertensiv. La 3 pacienți (9,3%) nu a fost necesară ajustarea tratamentului (tab. II).

După ajustarea tratamentului și după clasele de medicamente pacienții au primit următoarele scheme terapeutice exemplificate în tabelul III.

Controlul terapeutic al hipertensiunii arteriale la domiciliu

Complicația cea mai frecventă a fost starea de deshidratare ușoară, prin scăderea senzației de sete urmată de astenie, discrete tulburări urinare, tuse foarte rară, confuzii discrete sau fenomene de sedare. Pe perioada de apariție a diferitelor simptomatologii (epigastralgii, cefalee, dureri reumatice) valorile tensiunii arteriale au avut o ușoară creștere cuprinsă între 5 -15 mmHg, motiv pentru care am decis numai tratarea simptomatologiei apărute. Asocierea inhibitori ai enzimei de conversie (IECA) + diuretic (D) și IECA + blocante ale canalelor de calciu (BCC) nu au prezentat reacții adverse creând impresia că tratamentul prescris este cel mai adecvat, motivând pacienții al urma în dozele și orarul stabilit.

La finalul celor trei luni de monitorizare clinică la domiciliu, valorile tensiunii arteriale au fost controlate la un procent de 81,25% din pacienții incluși în studiu, cu valori ale TAs medii de $136,76 \pm 11,36$ mmHg, iar TAd medii = $75,26 \pm 17$ mmHg. La 4 pacienți nu s-a ajuns la valoarea țintă a TAs cu toate că pacienții aveau asociate patru clase de medicamente antihipertensive și au fost trimiși la alte specialități pentru investigații suplimentare, iar 8 pacienți nu au tolerat valori tensionale sub 150-160 mmHg acuzând cefalee, vertij sau astenie fizică.

DISCUȚII

Dacă la începerea studiului eram convinși că vom reuși controlul terapeutic al HTA la domiciliu apropiat de 100 la 100 considerând că rată scăzută de control al HTA la domiciliu se datorează dozelor insuficiente de medicamente antihipertensive, nerespectarea regimului desodat sau neadministrării medicației recomandate, acest lucru nu a fost realizat ceea ce înseamnă că există și alți factori care duc la creșterea valorilor tensionale la domiciliu sau creșterea TA reprezintă un mecanism compensator pentru asigurarea nevoilor energetice mărite

ale organismului față de condițiile de repaus din spital.

Existența pacienților care nu tolerează valorile TA țintă ne sugerează că scăderea Tas la aceste valori la unii hipertensivi vârstnici poate duce la hipoperfuzia diferitelor organe mai periculoasă decât valori ale TA de 150-160 mmHg.

În ceea ce privește clasele de medicamente și orarul de administrare IECA administrați seara în priză unică au determinat o scădere tensională nocturnă mai pronunțată decât după administrarea matinală și a modificat favorabil profilul tensional al pacienților; beta-blocantele (BB) au redus TAs și a aplatizat ritmul circadian tensional și a frecvenței cardiace; BCC au redus TA pe parcursul zilei și nopții atât la administrarea matinală cât și vespérală; diureticele au scăzut eficient valorile tensionale la pacienții cu tensiune diurnă. Monoterapia a fost tratamentul cel mai acceptat de pacienți, asocierile de agenți antihipertensivi erau privite ca o agravare a HTA, aspect peste care pacienții au trecut după explicarea beneficiilor care le comportă asocierea diferitelor clase de agenți antihipertensivi. Din punct de vedere al complianței la tratament pentru creșterea procentului de control terapeutic al hipertensiunii arteriale în populație îi revine medicului de familie (prin consiliere psihologică, rețete cu preț scăzut), pacientului și nu în ultimul rând, familiei pacientului ținând cont că hipertensivul vârstnic este un pacient cu nevoi speciale.

Rezultatele studiilor: ALLHAT, VALUE, ASCOT, INVEST, COOPERATE, PROGRES aduc informații dovedite asupra importanței tratamentului HTA, comparând eficacitatea și beneficiul claselor de agenți antihipertensivi prin reducerea TA per se precum și beneficiul pe un organ țintă. În ceea ce privește numărul de agenți antihipertensivi, monoterapia poate fi tratamentul inițial sau pe termen lung dacă valorile TA sunt ținute sub control și nu apar reacții adverse, rezul-

tate obținute și în studiul nostru pe 29 pacienți (45,31%). Beneficiile terapiei combinate, în studiul nostru pe 35 pacienți (54,69%), au fost demonstrate de majoritatea studiilor clinice mari (ASCOT, ALLHAT, INVEST) pentru obținerea și menținerea valorilor țintă ale TA, în special la pacienții cu risc înalt, argumente aduse de studiul VALUE.

Beneficiile tratamentului antihipertensiv asupra protecției cardiovasculare sunt demonstrate și de concluziile rezultate din meta-analiza efectuată pe cele 147 de studii clinice privind HTA publicate între anii 1966 și 2007.

CONCLUZII

Scăderea TA la domiciliu spre valorile țintă nu este tolerată de toți pacienții vârst-

nici, posibil asocierii leziunilor aterosclerotice, impunându-se o urmărire mai îndea-proape a acestor pacienți

Orarul de administrare a medicației antihipertensive trebuie să corespundă cu tipul de HTA (matinal, vesperal sau susținut).

Inițierea de măsuri pentru ajustarea schemei terapeutice și creșterea complianței la tratament.

Urmărirea în evoluție, sesizarea complicațiilor ce pot apărea la pacientul hipertensiv și adoptarea atitudinii corecte de trimitere a pacientului la medicii de alte specialități.

Există pacienți hipertensivi la care s-a normalizat TA în spital, dar fără a mai atinge valorile țintă la domiciliu în pofida ajustării dozelor sau introducerii de noi agenți antihipertensivi.

BIBLIOGRAFIE

1. *** 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task 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.
2. Dorobanțu M, Bădilă E, Darabonț R et al. Studiul SEPHAR - Studiu de prevalență a hipertensiunii arteriale și evaluare a riscului cardiovascular în România. *Rev Rom Cardiol* 2006; 21 (2): 89.
3. *** 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Blak HR. 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.
5. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT_BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
6. *** The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
7. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-Dehoff RM et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-2816.
8. *** PROGRESS Collaborative Study Group. Randomized trial of perindopril based blood pressure - lowering regimen among 6108 individuals with previous Stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.

Controlul terapeutic al hipertensiunii arteriale la domiciliu

9. *** The European Trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease : randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003 ; 362 : 782 – 789.
10. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure : The CAMELOT Study : A randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 292 : 2217-2225.
11. Julius S, Kjeldsen SE, Weber N et al. VALUE Trail Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular treated with regimens based on valsartan or amlodipine : the value randomised trial. *Lancet* 2004 ; 363 : 2022-2031.
12. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. 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.
13. Liu L, Zhang Y, Liu G et al. FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) study : A randomized long-term placebo controlled trial in Chinese hypertensive patients - design and principal results. *J Hypertens* 2005 ; 23 : 2157-2172.
14. Bobrie G. Qu'ont apporté les essais thérapeutiques récents réalisés dans le domaine de l'hypertension artérielle ? *Rev Prat* 2010 ; 60 : 629-636.

NOUTĂȚI

CANCERUL PANCREATIC

Articolul sintetizează progresele făcute în ultimii ani în înțelegerea mecanismelor moleculare, dar și a diagnosticului, stadializării și tratamentului pacienților cu cancer pancreatic în stadiile precoce. Cancerul pancreatic este rezultatul acumulării unor mutații genice succesive. Acesta își are originea la nivelul epitelului ductal și evoluează din leziuni premaligne. Progresia de la o displazie epitelială minimă spre o displazie epitelială severă și în final la cancer invaziv ar fi determinate de acumularea succesivă de mutații genice care includ : activarea oncogenei KRAS2, inactivarea genei supresoare de tumori CDKN2A, inactivarea genelor supresoare de tumori TP53 sau DPC4. Un studiu genetic recent pe 24 cazuri de cancere pancreatice a arătat că celulele canceroase pancreatice sunt purtatoare în medie de 63 de anomalii genetice per cancer, care pot fi grupate în 12 căi de semnalizare moleculare ; demonstrând astfel cât de eterogenă și complexă este genetica acestui cancer. Cancerul pancreatic este caracterizat de prezența unei strome dense, slab vascularizate. Celulele pancreatice stelate joacă un rol important în formarea și turnover-ul acesteia. Activate de către diverși factori de creștere, celulele stelate secretă colagen și alte componente ale matricei extracelulare. Celulele stromale sintetizează diverse proteine sau factori de creștere care au fost asociate cu un prognostic sumbru și cu o rezistență la tratament. Acestea ar putea însă fi ținte ale tratamentului în viitor. 1-5% din structura tumorii sunt celule cu proprietăți de celule stem, capabile de regenerare nelimitată. Aceste celule sunt rezistente la chimio și radioterapie ceea ce ar explica de ce acestea nu au beneficii în tratamentul bolii. O înțelegere mai bună a mecanismelor moleculare ale acestui cancer ar deschide noi posibilități de tratament de tipul unor molecule inhibitoare ale oncogenelor sau inhibitoare ale unor căi moleculare (RAS, Src sau MEK) anticorpi monoclonali contra unor proteine membranare de tipul mezotelinei, noi nanotehnologii sau agenți adenovirali. Complexitatea și eterogenitatea acestui cancer indică necesitatea unor tratamente individualizate (HidalgoM. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010, 362 (17) : 1605-1617).

Roxana Cojocariu