

STUDIUL COMPARATIV RAMIPRIL VERSUS EPROSARTAN – IMPACTUL ASUPRA INDICILOR ELASTICITĂȚII VASCULARE LA PACIENȚII CU NEFROPATIE HIPERTENSIVĂ

COMPARATIVE STUDY RAMIPRIL VERSUS EPROSARTAN - IMPACT VASCULAR ELASTICITY INDEXES ON PATIENTS WITH HYPERTENSIVE NEPHROPATHY

Aliona DURNEA

Institutul de Cardiologie, Departamentul de Hipertensiuni Arteriale

Rezumat

Studiul prezintă experiența Departamentului de Hipertensiuni arteriale în tratamentul pacienților cu hipertensiune arterială esențială și microalbuminurie. Studiul s-a axat pe analiza materialelor de observație clinică, conform protocolului întocmit, la un lot de 100 pacienți. Dintre aceștia, 50 pacienți au fost tratați cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei II Ramipril și 50 pacienți - cu antagonistul receptorilor de angiotensină II Eprosartan. Ambele remedii au demonstrat acțiune benefică asupra indicilor elasticității vasculare la toate etapele de control, înregistrând un apogeu spre finele a 12 luni de medicație corespunzătoare. Oricum, antagonistul receptorilor AT1 Eprosartan s-a dovedit a fi superior față de inhibitorul enzimei de conversie de angiotensină II Ramipril.

Cuvintele cheie: hipertensiune arterială, microalbuminurie, indicii elasticității vasculare, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei II, antagonist al receptorilor de angiotensină II.

Summary

The study presents the experience of Arterial Hypertension Department in the treatment of the patients with essential hypertension and the presence of microalbuminuria. The study focused on the analysis of clinical observation materials, according to the protocol established, in a group of 100 patients. 50 patients have been treated with angiotensin II converting enzyme inhibitor Ramipril and 50 patients with angiotensin II receptor antagonist Eprosartan. Both drugs have proven beneficial action on vascular elasticity indexes at all stages of examination with a peak at the end of follow-up period. However, the treatment with AT1- receptor antagonist Eprosartan has proven to be superior to angiotensin II converting enzyme inhibitor Ramipril.

Key words: hypertension, vascular elasticity indexes, microalbuminuria, angiotensin II converting enzyme inhibitor, angiotensin II receptor antagonist

Actualitatea temei

Hipertensiunea arterială (HTA) afectează circa 1–4 din populația globală (50 mln. în SUA și 1 mlrd. pe glob). A fost estimată o prevalență de circa 1.5 mlrd. de hipertensivi în anul 2025, iar afirmația că HTA este „necontrolată și cucerește lumea” nu este o hiperbolă [1,2]. În Republica Moldova circa 30% din populație suferă de HTA [3].

Studiul populațional uman au constatat, în ultimii ani, rate scăzute de control al HTA în rândurile populației generale. Conform datelor NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) IV, cele mai bune rezultate s-au înregistrat în SUA, unde s-a atins o rată de control de 37% [4]. În Europa, nivele de control asemănătoare celor din SUA se regăsesc în țări precum Spania - 35,7%, Franța - 33%, Grecia - 33,3%, Germania - 30% [5]. Conform datelor obținute în urma studiului Framingham, vârsta avansată a fost considerată cel mai important factor predictiv al controlului insuficient asupra valorilor tensionale. La persoanele cu vârsta ≥ 75 ani, controlul TA s-a atins doar la 40% din cei tratați față de 60% din cei sub limita de 60 ani. Per-ansamblu, TA diastolică a ajuns la valorile țintă într-o proporție de 90%, în timp ce cea sistolică numai în 49% din cazurile tratate [6]. În România, studiul SEPHAR a reliefat o rată de medicație eficientă până la ținte terapeutice 140/90

mm Hg de doar 20% [5]. Proporția hipertensivilor în populația umană variază în dependență de: statut socioeconomic, rasă, vârstă, sex și determinare genetică.

Prin prisma cunoștințelor actuale, endoteliul vascular nu mai poate fi privit ca un container sanguin inert, dovedindu-se a fi o structură extrem de complexă, din punct de vedere funcțional, modulând tonusul și reactivitatea vasculară, respectiv valorile tensiunii arteriale.

Endoteliul vascular, expus constant acțiunii factorilor de risc cardiovascular, este veriga cheie în homeostaza vasculară având și un rol important antiinflamator și anticoagulant. Numeroase funcții ale endoteliului vascular permit stabilirea unui echilibru între vasoconstricție și vasodilatație, între migrarea și proliferarea celulelor ce compun endoteliul vascular, între funcția de coagulare și cea de fibrinoliză.

Creșterea stresului oxidativ, asociat factorilor de risc cardiovasculari, duce la apariția leziunilor vasculare și creșterea permeabilității celulelor endoteliale, urmate de oxidarea acestora în intima arterială. Acest fenomen determină remodelare arterială, cu creșterea grosimii intimă-medie, urmată de diminuarea distensibilității arteriale, așa numita rigidizare arterială precoce [7, 8].

Funcția capacitivă a arterelor de calibru mare este cuantificată în termeni de complianță. Capacitatea de distensibilitate volumică a arterelor se exprimă prin complianță, care constituie un raport între variația volumului arterial și variația presiunii. Alterarea distensibilității sistemului arterelor modifică esențial presiunea arterială sistolică și presiunea arterială pulsatilă care este diferențială între presiunea sistolică și cea diastolică. Dacă opoziția arterelor curentului circulator se exprimă prin rezistența periferică totală, atunci regimul circulator pulsatil face să se folosească ca parametru impedanța. Impedanța aortei exprimă distensibilitatea arterială reală, independentă de reflexia unei pulsatile, asupra bifurcațiilor arteriale și nivelul diviziunilor arteriolare.

Reducerea distensibilității arterelor de calibru mare este determinată de mai mulți factori: creșterea rigidității peretelui vascular, hipertonusul muscular legat de factori neurohormonali, modificări structurale. Reducerea distensibilității arteriale și, în special, a aortei toracice duce la o amortizare diminuată a unei sistolice și o creștere a presiunii arteriale sistolice și a presiunii intraventriculare. Ulterior, urmează o creștere a pulsilității arteriale care are multiple efecte: crește travaliul inimii, induce la hipertrofia vaselor, reduce rezerva coronariană și funcția diastolică a ventriculului, hiperexcitabilitatea, alterarea contractilității [9].

În geneza rigidității intervin mai mulți factori - fibrele musculare netede, țesuturile de susținere (elastina și colagenul) a endoteliului, care sunt interesate după regimul de presiune. Astfel, atunci când presiunea este scăzută este solicitată elastina, când presiunea este mărită este solicitat colagenul. Cu cât artera este mai dilatată, cu atât este mai rigidă, deoarece creșterea diametrului duce la o transmisie progresivă a tensiunii de la elastină la colagen. Fibrele musculare netede se găsesc în serii de colagen și în paralel cu elastina, iar, în timpul unei contracții a fibrelor musculare netede, transferul tensiunii se face mai mult către colagen. Creșterea presiunii diastolice și a presiunii medii se face în relație cu creșterea rezistenței periferice, iar creșterea presiunii arteriale sistolice, în relație cu creșterea vârfului ejecției ventriculare, în prima treime a sistolei. Aceste modificări sunt legate de impedanța caracteristică aortică pentru o presiune de ejecție dată și, de altă parte, este un vârf sistolic tardiv

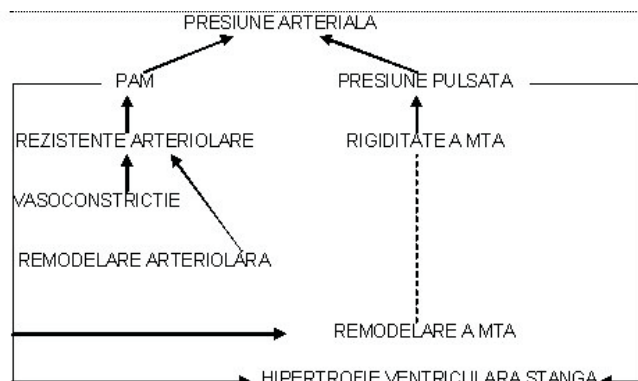


Figura 1. Modificările funcționale și structurale ale arterelor de complianță și ale arterelor de rezistență în cursul hipertensiunii arteriale (după St. Laurent). PAM (presiune arterială medie) și presiunea pulsatilă sunt factorii remodelării arteriolare, MTA (marile trunchiuri arteriale).

cu o diminuare a unei diastolice, legată de returnul precoce al unei de reflexie. Aceste modificări duc la creșterea paralelă a travaliului miocardic și a fracției de ejecție ventriculară [10].

Alterarea proprietăților elastice ale marilor trunchiuri arteriale perturbă activitatea inimii și vaselor și condiționează interesarea organelor vitale: cord, creier, vase, rinichi. Creșterea rigidității marilor vase antrenează creșterea presiunii pulsatile, factor important în dezvoltarea HVS și hipertrofiei vasculare (Fig.1) [11].

Existența unei disfuncții endoteliale are implicații multiple în HTA, având în vedere rolul endoteliului în producerea substanțelor vasoactive, în homeostază și, mai ales, în modularea creșterii și apoptoză. Principalele consecințe ale disfuncției endoteliale sunt cele care vizează modificările tonusului vascular, în special scăderea vasodilatației dependente de endoteliu.

Gradul de rigiditate arterială crește odată cu înaintarea în vârstă, precum și cu o serie de afecțiuni, la rândul lor, asociate cu creșterea riscului cardiovascular, precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, hipercolesterolemia și insuficiența renală cronică [12].

Modificările funcționale și structurale în peretele arterial preced și însoțesc evenimentele cardiovasculare majore. În

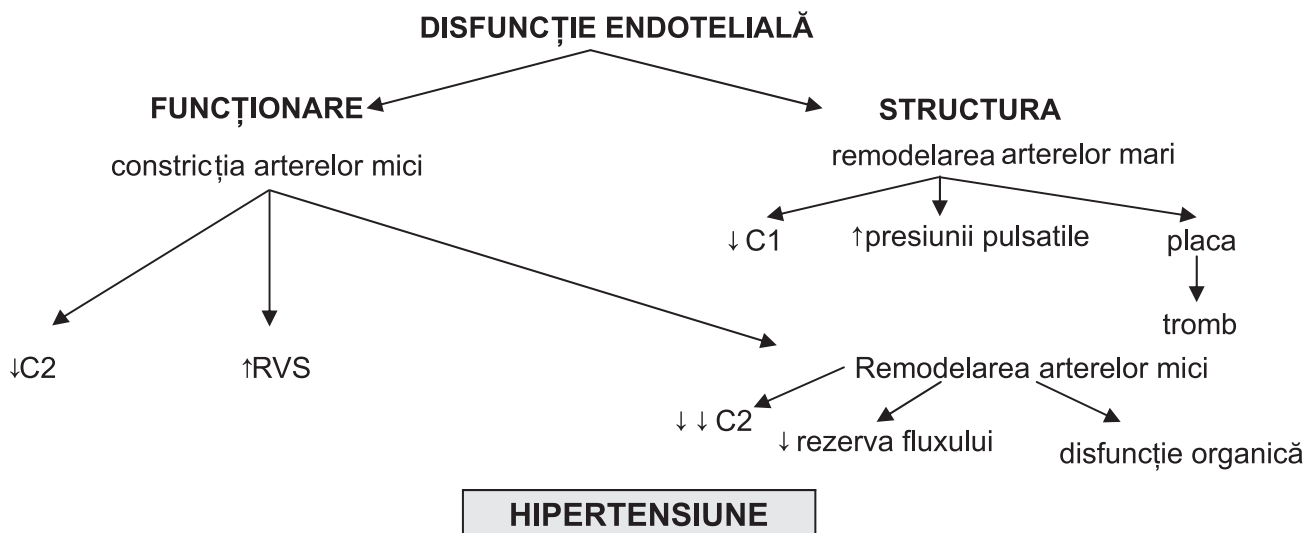


Figura 2. Rolul disfuncției endoteliale asupra arterelor de calibru mare și mic.

Legenda: C1- elasticitatea arterelor de calibru mare; C2 - elasticitatea arterelor rezistive; RVS - rezistența vasculară sistemică.

evaluarea metodelor actuale este important de a ține cont de deosebirile dintre artere de calibrul mare și artere de calibrul mic, locurile de bifurcare care reflectă unda pulsatilă și arteriolele care opun rezistență fluxului vascular. Rigiditatea aortei și vaselor mari cresc viteza undei pulsatile și mărește presiunea (sistolică, diastolică) [13]. Rigidizarea vasculară la nivelul bifurcației va altera sincronismul, reflecția și conturul undei pulsatile. Rigiditatea arterelor mici cauzează creșterea presiunii arteriale medii.

Indicii elasticității arterelor mari și mici diferă substanțial. Peretele aortei și arterelor mari constă din variate cantități de elastină și colagen care le determină comportamentul. Colagenul asigură complianța și distensibilitate dependentă de presiune (ele devin mai rigide când presiunea transmurală crește din cauza alungirii maxime a fibrelor de colagen) [14].

În microcirculația inversă, calibrul și complianța arterelor rezistente este strâns dependentă de tonusul muscular. NO eliberat din endoteliu penetrează toate straturile acestor artere subțiri și joacă un rol important în menținerea tonusului și rezistenței lor [15]. În cazul dat schimbările structurale (remodelarea concentrică a mușchilor netezi, infiltrarea celulară și colagenică) preced cele funcționale, însă micșorarea efectelor substanțelor vasoactive endoteliale servește ca marker precoce al aterosclerozei (Fig. 2). Procesul se manifestă prin creșterea TA și micșorarea complianței arteriolelor [16].

Rigiditatea vaselor de calibrul mare (C1) apare mai târziu, concomitent se reduce elasticitatea și crește viteza pulsului, în aortă și extremitățile inferioare [17]. De asemenea, crește viteza undei reflectate. Interdependența dintre rigiditatea arteriolelor și evenimente cardiovasculare s-a explorat prin determinarea presiunii pulsatile, vitezei undei, vitezei undei pulsatile. Rigiditatea C1 a fost numită un marker al riscului cardiovascular, dar nu factor de risc [18].

Rigiditatea vaselor de rezistență (C2) trebuie evaluată ca marker precoce al afecțiunii, din cauza sensibilității unice la acțiunea NO [19]. Într-un studiu pe 419 pacienți, reducerea elasticității C2 și conturul pulsului au fost predictorii semnificativi pentru evenimente cardiovasculare independente de vârstă. Aceste observații preliminare trebuie dovedite în studii populaționale largi [20]. Pe baza evidenței că leziunile vasculare preced complicațiile aterosclerozei, ar fi rațional de a institui un control mai agresiv al lipidelor și TA, la persoane cu stabilirea precoce a modificărilor înregistrate în patul vascular.

Aportul pe care rigidizarea vaselor mari îl are în hipertensiunea arterială și posibilitatea tehnică de a evalua acest fenomen constituie premisele unui demers deosebit de important de a găsi soluții terapeutice individualizate pentru pacienții cu HTA. În ultimii ani, preparatele antihipertensive au fost evaluate în raport cu aptitudinea lor de a influența indicii rigidității vasculare, în special, viteza undei pulsatile sau indexul de augmentare, dar studiile efectuate în acest scop s-au realizat pe un număr restrâns de pacienți și pe o durată scurtă de urmărire. De asemenea, foarte puține studii au evaluat măsura în care diferite clase de preparate antihipertensive afectează presiunea sistolică din artera brahială, în comparație cu cea din aortă. Morgan și colaboratorii au publicat în anul 2004 rezultatele unui studiu în care au fost analizate efectele IECA II, beta-blocantelor, blocantelor canalelor de calciu și diureticelor asupra tensiunii arteriale sistolice la artera brahială, comparativ cu efectele lor asupra indicilor de rigidizare a aortei [21]. S-a constatat că

reducerea cea mai importantă de presiunea aortică centrală a fost obținută de blocantele de calciu și diuretice.

Astfel, luând în considerare importanța problemei, datele limitate din literatura de specialitate, ce ar oglindi efectul vasculoprotector ale unui nou antagonist al receptorilor de angiotensină II - Eprosartan ne-am propus inițierea unui studiu prospectiv, randomizat ce ar compara acest remediu cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei II bine studiat - Ramipril.

Scopul lucrării

Aprecierea influenței medicației antihipertensive de durată Ramipril versus Eprosartan, asupra indicilor elasticității vasculare la pacienții cu nefropatie hipertensivă.

Material și metode

În studiu a fost incluși 100 de subiecți (48 bărbați, 52 femei), cu vârsta medie $51,1 \pm 0,86$ ani cu hipertensiune arterială esențială, gr. II-III și microalbuminurie, fără condiții clinice asociate. După înscriere și vizita primară, pacienții au semnat un acord informativ pentru participarea în studiu. Preparatele antihipertensive au fost suspendate pentru trei săptămâni. În această perioadă, pacienții au fost la a doua vizită, cu măsurarea TA pentru confirmarea prezenței cifrelor mai mari ale TA $\geq 160/90$ mm Hg.

Conform protocolului de studiu, pacienții au fost divizați în mod aleatoriu în două loturi:

I lot (50 pacienți) ce au administrat inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei II - ramipril, cu doza medie ($15,3 \pm 1,2$ mg/zi) + indapamid 2,5 mg/zi;

II lot (50 pacienți) ce au administrat antagonistul receptorilor de angiotensină II - eprosartan, cu doza medie ($850 \pm 12,4$ mg/zi) + indapamid 2,5 mg/zi.

Metoda de studiu aplicată pentru aprecierea indicilor elasticității vasculare s-a bazat pe analiza de contur diastolic al pulsului (Modelul Windkessel) și a fost efectuată în Institutul de Cardiologie.

Pacienții au fost examinați și tratați în clinica Institutului de Cardiologie, în perioada anilor 2007-2010. Durata de supraveghere a constituit 12 luni, cu evaluări dinamice la 3, 6, 9 și 12 luni.

Rezultate obținute

Aprecierea indicilor elasticității vasculare ne-a permis să evaluăm gradul de rigiditate arterială ce crește odată cu înaintarea în vârstă, precum și în prezența hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat, hipercolesterolemiei și insuficienței renale terminale.

Indicii elasticității vaselor mari (C1) au variat în limitele - 4,2-19 mm Hg 100 (medie $11,3 \pm 0,51$) și 4,0-17,4 mm Hg 100 (medie $10,7 \pm 0,43$) în loturile I și II, respectiv. Indicii elasticității vaselor mici (C2) au variat în limitele 1,3-12 mm

Tabelul 1

Parametrii indicilor elasticității vasculare la etapa inițială, ($M \pm m$)

Loturile	C1 (mm Hg 100)	C2 (mm Hg 10)	P
I - Ramipril	$10,7 \pm 0,5$	$4,5 \pm 0,3$	0,05
II - Eprosartan	$10,4 \pm 0,4$	$4,6 \pm 0,3$	0,05

Legendă: C1 - indicii elasticității vaselor de calibrul mare; C2 - indicii elasticității vaselor de calibrul mic

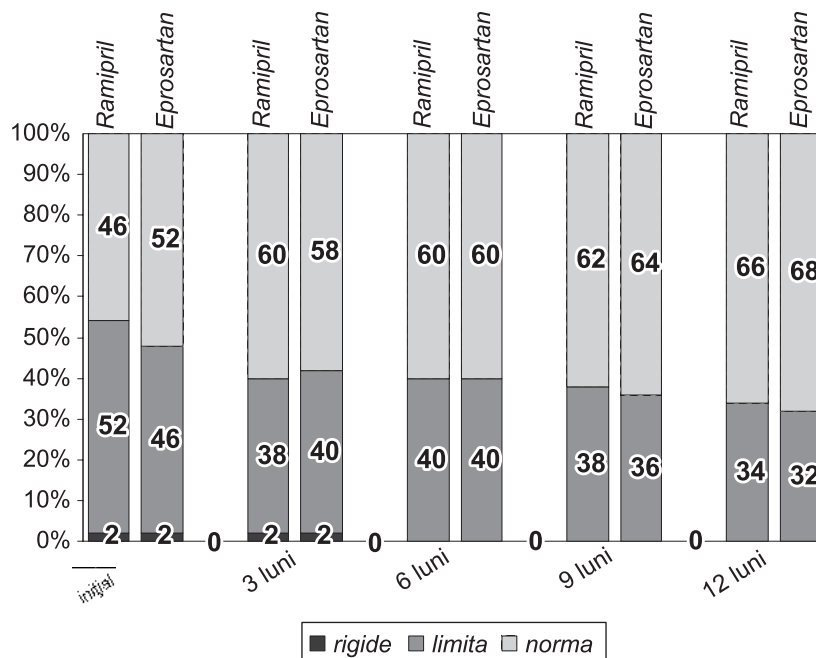


Figura 3. Prevalența pacienților cu diverse categorii ale indicilor elasticității vasculare, pe parcursul supravegherii, C1

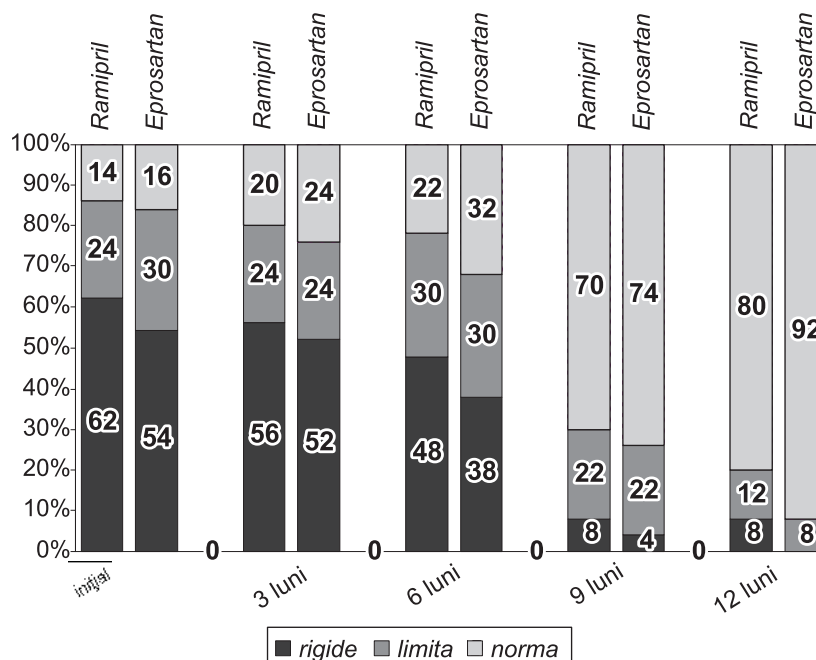


Figura 4. Prevalența pacienților cu diverse categorii ale indicilor elasticității vasculare, pe parcursul supravegherii, C2

Hg 10 (medie 4,5±0,31) în lotul I și respectiv 1,3-9,1 mm Hg 10 (medie 4,6±0,3) în lotul II.

Astfel, la inițierea studiului, loturile au fost comparabile în baza acestor parametri (Tabelul 1).

Rezultatele obținute, cu referire la vasele de calibru mare, denotă următoarele: la inițierea studiului în ambele loturi, preponderent s-au depistat pacienți cu categoriile de limită 26 (52%) și 23 (46%) pacienți, respectiv și de normă 23 (46%) și 26 (52%) în loturile I și II, respectiv. Odată cu administrarea medicației, numărul pacienților care au atins criteriile caracteristice pentru categoria de normă, a sporit la 6 luni, în egală măsură a câte 60%, în ambele loturi. La continuarea tratamentului, pacienții atestați cu categoria norma pentru vasele de calibru mare a sporit neesențial – cu 2% și 6% la 9 și 12 luni respectiv, la utilizarea Ramiprilului 4% și 8% la administrarea Eprosar-

tanului, fapt care sugerează necesitatea continuării medicației pentru o perioadă indefinită (Figura 3).

Un alt tablou a fost elucidat în cazul vaselor de calibru mic (de rezistență) C2. Inițial, majoritatea pacienților s-au încadrat în categoria „vase rigide” - 62% în lotul I și 54% în lotul II. Categoria „de limită” a fost semnalată la 24% și 30% subiecți, respectiv. Odată cu administrarea remediilor la 3 luni de medicații, prevalența subiecților cu „vase rigide” a fost de 56% în lotul I versus 52% în lotul II, la 6 luni numărul pacienților cu „vase rigide” a avut o tendință de descreștere de la 62% la 48% în I lot, versus de la 54% la 38% în lotul II. Spre finele perioadei de supraveghere cu „vase rigide”, 8% pacienți în lotul I, iar în lotul II categoria de „vase rigide” nu a mai fost documentată, categoria de „normă” constituind 92% (Figura 4).

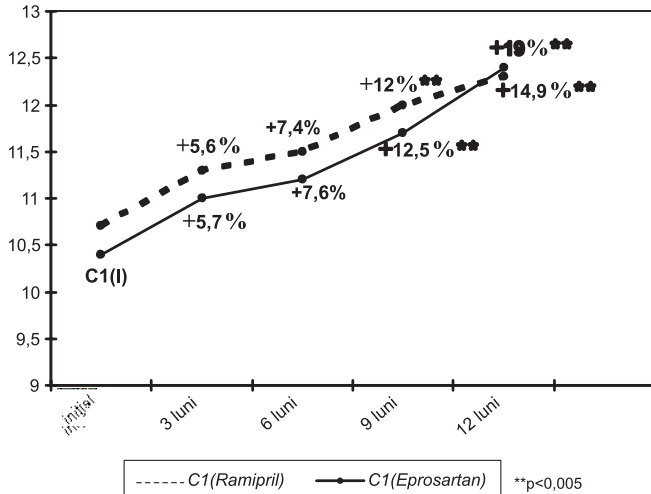


Figura 5. Dinamica valorilor indicilor elasticității vasculare C1 pe fondalul medicației

Dacă analizăm dinamica valorilor absolute ale indicatorilor elasticității vasculare pe ambele categorii de vase (mari și mici), de la inițierea studiului, constatăm o micșorare nesemnificativă, comparabilă pe vase mari (C1) și considerabilă pe vase mici (C2) (Figura 5, 6).

Pe parcursul aplicării formulelor terapeutice s-a urmărit o redresare comparabilă a valorilor indicilor elasticității vasculare a vaselor de calibrul mare: la 3 luni 5,6% versus 5,7% ($p>0,05$), la 6 luni 7,4%, versus 7,6% ($p>0,05$), la 9 luni 12% versus 12,5% ($p<0,005$) și la finele supravegherii 14,9% versus 19% ($p<0,005$) în loturile I și II respectiv (Figura 5).

Vasele de calibrul mic au reacționat mai convingător, având o sensibilitate mai mare la remediile administrate. Deja peste 3 luni de administrare a medicației, indicele elasticității vaselor de rezistență au crescut cu 6,6% în lotul I versus 8,6% în lotul II ($p<0,005$). Totodată, 6 luni de administrare continuă a medicației antihipertensive, s-a soldat cu o creștere concludentă a elasticității în cazul administrării Ramiprilului 9% ($p<0,005$), în timp ce la utilizarea Eprosartanului, acest indicator s-a ameliorat cu 15% ($p<0,005$), deci, practic dublu, comparativ cu IEC AII (Figura 6).

Această ameliorare progresivă a parametrilor indicilor de elasticitate a vaselor de rezistență s-a confirmat și mai mult la finele studiului: cu 80% în lotul tratat cu Ramipril și cu 84,7% în lotul tratat cu Eprosartan ($p<0,005$).

În acest context, rezistența vasculară periferică a descrescut constant pe parcursul supravegherii, spre finele perioadei fiind constatată o reducere cu 37% în lotul I și 39% în lotul II ($p<0,005$) (Figura 7).

Așadar, ameliorarea complianței arterelor mari și mici, tradusă prin normalizarea statistic semnificativă a indicilor elasticității acestora este asociată de reducerea valorilor tensiunii arteriale, ameliorarea profilului diurn (MAATA), a funcției renale și diminuarea proteinuriei. Acest fenomen demonstrează cu certitudine rolul stiffness-ului arterial în geneza și evoluția hipertensiunii arteriale.

Normalizarea cifrelor TAS poate fi patogenetic raportată la dinamica de creștere a indicelui elasticității arterelor de calibrul mare, iar diminuarea valorilor TAD ar fi preponderent dependent de majorarea indicelui elasticității arterelor de rezistență. Poate fi remarcată și corelarea cu dinamica rezistenței vasculare

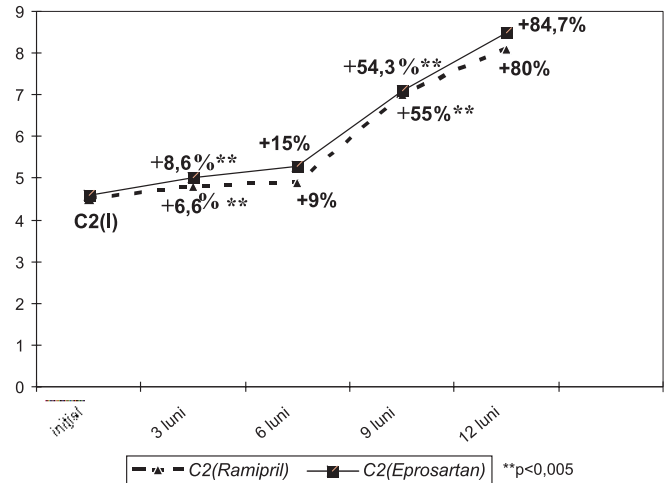


Figura 6. Dinamica valorilor indicilor elasticității vasculare C2 pe fondalul medicației

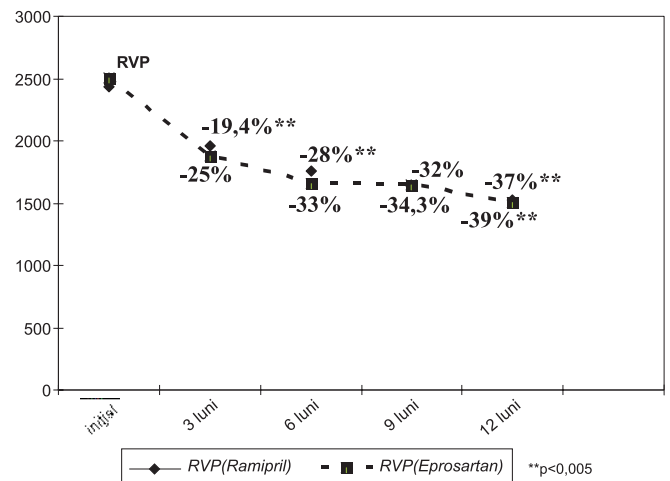


Figura 7. Dinamica valorilor rezistenței vasculare periferice (RVP), pe fondalul medicației

periferice, valoarea căreia este în strictă concordanță cu nivelul tonusului bazal al arterelor de rezistență.

Discuții

Vacarinu și coautorii au depistat că creșterea presiunii arteriale cu 10 mmHg, care a servit ca unitate de măsură a rigidității arteriale (rezistența la deformarea arterei), a fost asociată cu o creștere de 12% a riscului pentru cardiopatia ischemică și cu un risc crescut cu 14% pentru insuficiența cardiacă congestivă. Creșterea componentului pulsatil de încărcare hemodinamică poate influența negativ performanța ventriculară și ar putea limita perfuzia coronarelor [22].

În studiul nostru, categoria rigidizarea vaselor de calibrul mare în ambele loturi, a fost catalogată preponderent cu calificativul „de limită” - 52% tratați cu Ramipril și 46% cu Eprosartan. Medicația de 12 luni a rezultat cu reducerea numărului de pacienți cu această categorie, până la 34% în lotul tratat cu Ramipril și 32% cu Eprosartan.

Rigiditatea arterelor mari C1 apare mai târziu, concomitent se reduce elasticitatea și crește viteza pulsului, particular în aortă și ramurile sale [23]. De asemenea, crește viteza undei reflectate. Interdependența dintre rigiditatea vaselor rezistive

C2 și evenimentele cardiovasculare s-a explorat prin determinarea presiunii pulsatile, vitezei unde, formei pulsului. Rigiditatea vaselor mari C1 a fost definită factor de risc pentru evenimente cardiovasculare [24].

Rigiditatea vaselor de rezistență C2 trebuie evaluată ca marker precoce al afecțiunii, din cauza sensibilității la acțiunea NO [25]. Pe baza evidenței ca leziunile vasculare preced complicațiile aterosclerozei cu mulți ani, ar fi rațional de a institui un control mai agresiv al colesterolului și TA la persoane cu stabilirea precoce a modificărilor în patul vascular. În studiul nostru, vasele de calibru mic (rezistive) au fost calificate inițial drept „rigide” în 62% și 54% cazuri. La finele supravegherii la tipul de vase rezistive categoria de „rigide” a fost înregistrat în 8% cazuri tratate cu Ramipril și nici un caz tratat cu Eprosartan, iar cu vase „normale” 80% și 92% pacienți, respectiv.

Modificările structurale în peretele arterial și plăcile aterosclerotice reduc complianța peretelui arterial, afectează abilitatea arterei de a menține fluxul sanguin normal și de a se ajusta flexibil la modificările de presiune. Factorii de risc pentru patologia cardiovasculară își mediază efectele, alterând structura, proprietățile și funcția pereților vaselor arteriale, proces care se dezvoltă cu mult înaintea apariției patologiei cardiovasculare simptomatice. Determinarea complianței arteriale permite a diagnostica gradul lezării și probabilitatea apariției unui eveniment cardiovascular major, dar poate estima și eșecul sau succesul intervenției terapeutice.

Angiotensina II are efecte imediate asupra contracției mușchului neted vascular, ducând la vasoconstricție, stimularea secreției de aldosteron, activarea simpatică prin eliberarea epinefrinei. Efectele sale de durată sunt în mare parte umorale, inducând remodelare vasculară și cardiacă, efect care este responsabil, cel puțin parțial, pentru reducerea complianței arteriale.

În studiul nostru, reducerea rezistenței vasculare periferice (RVP) a fost evidentă deja în 3 luni, după inițierea tratamentului cu Ramipril - 19,4% și - 25% cu Eprosartan (p 0,005). Ameliorarea proprietăților peretelui arterial s-a produs treptat, atingând o valoare statistic semnificativă, după 6 luni de supraveghere și, ulterior, spre finele perioadei a fost constatată o reducere cu 37% în lotul tratat cu Ramipril și 39% în lotul cu Eprosartan (p 0,005) Acest efect este mediat prin blocada aspectului umoral al acțiunilor angiotensinei II, inducând remodelarea pereților vasculari cu reversia leziunilor tisulare – un proces mai îndelungat.

Datorită faptului că arterele devin mai rigide la presiuni înalte, este important de a accentua că rezultatele noastre reflectă ameliorarea proprietăților arteriale și nu sunt doar rezultatul reducerii TA, în general.

Majoritatea studiilor indică că IEC AII, diureticele în doze mici, ARA II și nitrații ameliorează caracteristicile de complianță a arterelor. Acest lucru se referă și la antagoniștii de calciu, pe când β blocantele, în special, nonselective, prezintă puține beneficii asupra proprietățile mecanice ale pereților arteriali în HTA.

În studiul nostru valorile absolute ale indicilor elasticității vasculare au revenit autentic la categoria „de normă” cu superioritate la utilizarea Eprosartanului 84,7% versus 80% (p 0,005), confirmate de reducerea rezistenței vasculare periferice cu 39% și 37%, respectiv (p 0,005). Astfel, ameliorarea complianței arteriale a evoluat în trepte și a fost evidentă peste 12 luni de tratament, pe când TA sistolică și diastolică au scăzut semnificativ mai precoce, deja după 6 luni de tratament. Drept recapitulare, rezultatele studiului nostru demonstrează că, blocada receptorilor AT1 este o metodă eficientă nu doar de reducere a TA, dar și de reversiune a leziunilor peretelui vascular, fapt care presupune îndepărtarea evenimentelor cardiovasculare.

Oricum, multitudinea metodelor pentru aprecierea rigidității vasculare a dat naștere la controverse în literatura de specialitate, continuă să rămână incert care este cea mai sensibilă metodă. Acum este clar că modificările funcționale se instalează rapid, pe când cele structurale necesită timp. Din aceste considerente, este nevoie de studii de durată, cu un număr mare de pacienți, cu evaluarea comparativă a unor metode de apreciere a rigidității arteriale.

Concluzii

1) Rigidizarea vaselor de calibru mare, cu calificativul „de limită”, este prezentă la 49% pacienți cu nefropatie hipertensivă. Medicația de 12 luni a rezultat cu reducerea numărului de pacienți cu această categorie, până la 34% la tratamentul cu Ramipril și 32% cu Eprosartan.

2) Vasele de calibru mic (rezistive) sunt calificate inițial drept „rigide” la 58% pacienți. 12 luni de medicație rezultă cu eliminarea acestei categorii la tratamentul cu Eprosartan și păstrarea la doar 8% pacienți, în cazul utilizării Ramiprilului. Valorile absolute ale indicilor elasticității vasculare au revenit la categoria „de normă”, autentic independent de medicație, însă cu superioritate, la utilizarea Eprosartanului 84,7% versus 80%, ca și rezistența vasculară periferică 39% și 37% respectiv.

3) Ameliorarea elasticității vasculare crește odată cu durata tratamentului, fapt care consolidează presupunerea că tratamentul cu utilizarea ARA II Eprosartan sau în prezența contraindicațiilor, IEC AII Ramipril trebuie continuat pe un termen indefinit.

Bibliografie

1. KEARNEY PM, WHELTON M, REYNOLDS K, MUNTNER P, WHELTON PK, HE J - Global burden of hypertension: analysis of worldwide data, *Lancet*, 2005; 365 (9455): 217-231
2. ALISTOR E. Rolul monitorizării continue a TA și identificarea patern-ului la pacienții vârstnici. *Medicina internă* 2008; 4: 43-55.
3. POPOVICI M, IVANOV V, RUDI V și colab. Prevalența hipertensiunii arteriale și a factorilor de risc care o determină în populația rurală a Republicii Moldova. *Curierul Medical* 2005 vol. 4 p.5-10
4. CHEUNG BMY, ONG KL, MAN YB și colab. – Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension: United States National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2002, *J. Clin. Hypertens.*, 2006; 8:93-98.

5. DOROBANȚU M, DARABONT R, BADILA E și colab. - Studiul SEPHAR – Studiu de Prevalență a Hipertensiunii Arteriale și evaluare a riscului cardiovascular în România. Partea a II-a: Rezultate; Revista Română de Cardiologie, 2006; vol. XXI, Nr.3: 179-189.
 6. LLOYD-JONES DM, EVANS JC, LARSON MG și colab. – Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community, *Hypertension*, 2000; 36: 594-599.
 7. HANSSON GK. Inflammation, Atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-1695.
 8. WILLKINSON IB, FRANKLIN SS, COCKROFT JR. Nitric Oxide and the regulation of large artery stiffness. *Hypertension* 2004;44:112-116.
 9. SCHILLACI G, PARATI G. Ambulatory arterial stiffness index: Merits and limitations of a simple surrogate measure of arterial compliance. *J Hypertens* 2008;26:182-185.
 10. GOSSE P, PAPAIOANOU G, COULON P și colab. Can ambulatory blood-pressure monitoring provide reliable indices of arterial stiffness? *Am J Hypertens* 2007;20:831-838.
 11. DECHERING DG, VAN DER STEEN MS, Adiyaman A și colab. Reproducibility of the ambulatory arterial stiffness index in hypertensive patients. *J Hypertens* 2008;26:1993-2000.
 12. GLASSER SP, ARNETT DK și colab. Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker? *Am J Hypertension* 1997, 10:1175-1189
 13. BELTRAN A, MC VEIGH G, MORGAN D și colab. Arterial compliance abnormalities in isolated systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:1007-1011.
 14. BANK AJ, WANG H, HOLTE J și colab. Contribution of collagen, elastin and smooth muscle to in vivo human brachial artery wall stress and elastic modulus. *Circulation* 1996;94:3263-3270.
 15. VAUGHN MW, KUO L, LIAO JC și colab. Effective diffusion distance of nitric oxide in the microcirculation. *Am J Physiol* 1998;274:H1705-H1714.
 16. ROSS R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-809.
 17. AVOLIO AP, DENG PQ, LI WQ și colab. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985;71:405-407.
 18. FRANKLIN SS, KHAN SA, WONG ND și colab. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;100:354-360.
 19. GILANI M, ALINDER C, JUDD D și colab. Neurohormonal response to L-NAME infusion in normal subjects [abstract]. *Am J Hypertens* 2000;13(Part 2):240A.
 20. GREY E, BRATTELI C, GLASSER SP. Reduced small artery but not large artery elasticity is an independent risk marker for cardiovascular events. *Am J Hypertens* 2003;16:265-269.
 21. MORGAN T, LAURI J, BERTRAM D, și colab.- Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure, *Am. J. Hypertens*, 2004;17:118-23.
 22. VACCARINO V, HOLFORD TR, KRUMHOLZ HM. Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:130-138.
 23. AVOLIO AP, DENG FQ, LI WQ și colab. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985;71:202-210.
 24. BLAK HR, KULLER LH, O'ROURKE MF și colab. The first Report of the Systolic and Pulse Pressure (SYPP) Working Group. *J Hypertens* 1999;17(suppl 5):S3-S14.
 25. GILANI M, ALINDER C, JUDD D și colab. Neurohormonal response to L-NAME infusion in normal subjects [abstract]. *Am J Hypertens* 2000;13(part 2):240.
-