

# IMPACTUL MEDICAȚIEI ANTIHIPERTENSIVE DE DURATĂ (RAMIPRIL VERSUS EPROSARTAN) ASUPRA VALORILOR TENSIONALE ȘI A PROFILULUI DIURN

## THE IMPACT OF LONG TERM ANTIHYPERTENSIVE MEDICATION (RAMIPRIL VERSUS EPROSARTAN) ON BLOOD PRESSURE LEVELS AND DIURNAL PROFILE

**Aliona DURNEA, Liuba POPESCU, A. CARAUȘ, N. CIOBANU**

*Institutul de Cardiologie, Laboratorul de Hipertensiuni Arteriale, Chișinău*

### Rezumat

Studiul prezintă experiența laboratorului de Hipertensiuni arteriale în tratamentul pacienților cu hipertensiune arterială cu disfuncție diastolică a miocardului ventriculului stâng și prezența microalbuminuriei pe perioada anilor 2007-2010. Studiul s-a axat pe analiza materialelor de observație clinică conform protocolului întocmit la un lot de 100 pacienți din ei 50 pct tratați cu inhibitorul enzimei de conversie de angiotensină II (Ramipril) și 50 pct tratați cu antagonist al receptorilor de angiotensină II (Eprosartan). Ambele remedii au demonstrat acțiune benefică asupra valorilor tensiunii arteriale la toate etapele de control cu un apogeu spre finele perioadei de supraveghere. În acest context, ponderea pacienților cu profil diurn „night-picker” și „non-dipper” a fost mai redus spre finele studiului 30% și 24% la lotul tratat cu Eprosartan.

### Summary

The aim of the study was patients with essential arterial hypertension with associated diastolic dysfunction and microalbuminuria treated by angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril versus angiotensin II receptor antagonist Eprosartan during the follow-up of 12 months. They were studied by means of ambulatory blood pressure monitoring and echocardiography. Both of treatments regimens were conditioned of all parameters of ambulatory blood pressure monitoring, but the best results were obtained in those patients which had receiving Eprosartan treatment. Incidence of circadian systolic blood pressure rhythm „night picker” and „non-dipper” was better reduced 30% and 24% in Eprosartan regimen.

### Introducere

Recunoscând importanța MAATA în HTA, numeroase organizații naționale și internaționale au introdus metoda în ghidurile lor de practică (European Society of Hypertension, British Hypertension Society, American Society of Hypertension, National Heart, Lung and Blood Institute, Canadian Hypertension Society ș.a.), fiind justificată prin următoarele argumente:

- corelare mai bună a parametrilor MAATA decât TA de cabinet cu gradul de afectare ale organelor țintă și cu influențele tratamentului asupra afectării organelor țintă la pacienții hipertensivi,
- corelare cu evenimentele cardiovasculare, permițând predicția riscului cardiovascular mai bine și adițional cu predicția oferită de TA de cabinet,
- evaluează mai precis amploarea reducerii TA ca urmare a tratamentului, datorită reproductibilității metodei în timp și datorită diminuării sau absenței fenomenului de “halat alb” și a efectului placebo.

În aceleași ghiduri se recomandă folosirea MAATA în scopul obținerii informației asupra profilului de tensiune în perioada zilei și a nopții, a diferenței de TA dintre zi și noapte, pentru depistarea majorării TA în orele matinale și pentru aprecierea variabilității TA. Aceste date obținute prin MAATA pot fi utile atât la diagnostic cât și în timpul tratamentului antihipertensiv, la diferite intervale de timp.

### Obiectivul studiului

Estimarea impactului medicației antihipertensive de durată (Ramipril versus Eprosartan) asupra valorilor tensionale și a profilului diurn.

### Material și metode

Lotul de studiu a fost constituit din 100 subiecți (48 bărbați, 52 femei), cu vârsta medie  $51,1 \pm 0,86$  ani cu hipertensiune arterială esențială gr II-III și prezența microalbuminuriei 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. Pacienții au fost examinați și tratați în Clinica Institutului de Cardiologie în perioada anilor 2007-2010. Durata de supraveghere a constituit 12 luni cu dinamica: inițial, 3, 6, 9 și 12 luni.

Monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale (MAATA) pe parcurs de 24 ore a fost măsurată în perioada de zi (de la orele 7 până la orele 22) fiecare 15 minute și în perioada de noapte (de la orele 22 până la 7) fiecare 30 minute și au fost apreciați următorii indici: TAS medie/zi, TAD medie/zi, TAS medie/noapte, TAD medie/noapte, TAS medie/24 ore,

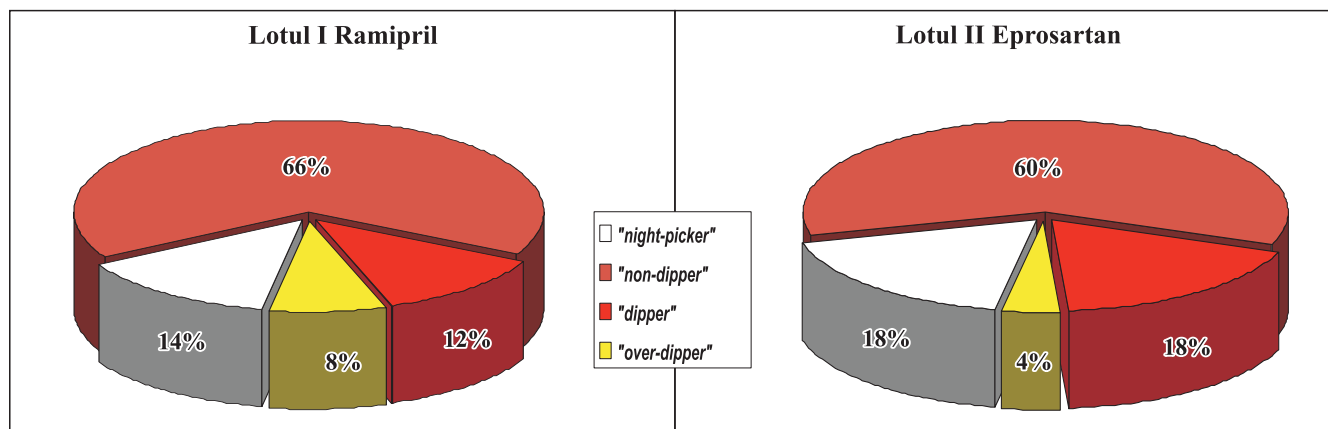


Figura 1. Repartizarea pacienților după tipul profilului diurn, inițial (GMTAN TAS,%)

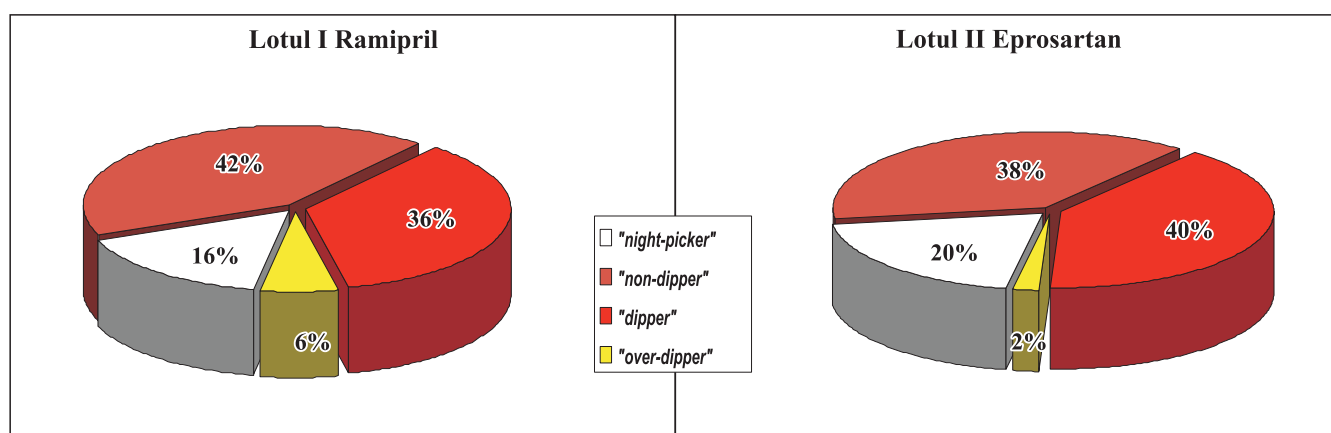


Figura 2. Repartizarea pacienților după tipul profilului diurn, inițial (GMTAN TAD, %)

TAD medie/24 ore, GMTAN (gradul de micșorare a tensiunii arteriale nocturne) TAS și TAD.

Conform gradului de micșorare a TA în orele de noapte (pentru TAS și TAD) pacienții au fost clasificați în următoarele tipuri de profil: „dipper” – profil diurn normal → 10% GMTAN 20%; „non-dipper” – grad insuficient de micșorare a TA în orele nocturne → 0% GMTAN 10%; „over-dipper” – micșorarea TA în orele nocturne mai mare decât normal → 20% GMTAN; „night-dipper” – majorarea constantă a TA în orele nocturne → GMTAN 0%.

Utilizarea monitorizării automate ambulatorii a tensiunii arteriale (MAATA) ne-a permis să evităm hiperdiagnosticarea HTA („HTA de halat alb”). În rezultatul MAATA n-a fost constatată o deosebire semnificativă între loturile I și II după tipul profilului diurn (GMTAN TAS și TAD%) (fig.1,2).

### Rezultate și discuții

Actualmente sunt bine studiate multiplele efecte ale inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei II: antihipertensiv, nefroprotector, vasoprotector, hipolipemiant, ameliorarea funcției endoteliale și mai puțin ale antagoniștilor receptorilor de angiotensină II, în special Eprosartan.

Parametrii inițiali obținuți la MAATA (mm Hg) sunt comparabili în ambele loturi. Astfel, valorile TAS medie/zi au fost 155,7±2,5 și TAD medie/zi 95,4±1,6 în lotul I versus 156,9±2,0 și 94,8±1,38 în lotul II respectiv; TAS medie/noapte - 145,0±2,2 și TAD medie/noapte 85,1±1,4 în lotul I versus 148,2±2,7 și 88,8±1,4 în lotul II respectiv; TAS medie/24h - 153,2±2,5 și TAD medie/24h 93,6±1,5 în lotul I versus 155,6±2,2 și 93,5±1,3 în lotul II respectiv (fig. 3, 4, 5).

Deja cu a 3-a lună de medicație s-a constatat reducerea semnificativă a valorilor TAS și TAD în ambele loturi, păstrând evoluția descrescândă până la finele studiului (fapt documentat și la 12 luni de medicație).

Așa, TAS medie/zi s-a redus peste 3 luni cu 7% (de la 155,7±2,5 la 144,7±2,1) (p 0,05) în lotul I și cu 12% (de la 156,9±2,0 la 138,1± 1,8) (p 0,05) în lotul II; peste 6 luni în lotul I cu 10% (de la 155,7±2,5 la 140,0± 2,5) (p<0,05) și cu 18,4% (de la 156,9±2,0 la 128,0± 2,2) (p<0,05) în lotul II, peste 9 luni cu 13% de la (155,7±2,5 la 135,4±2,2) (p<0,05) în lotul I și cu 19,9% (de la 156,9±2,0 la 125,7±1,9) (p<0,05) în lotul II și la un an cu 16,5% de la (155,7±2,5 la 130±2,2) (p<0,05) în lotul I și cu 20,8% (de la 156,9±2,0 la 124,3±2,5) (p<0,05) în lotul II (fig.3).

Spre finele studiului prevalența pacienților care au atins valorile țintă pentru TAS medie/zi a fost superioară la administrarea Eprosartanului 96% versus 82%.

TAD medie/zi s-a redus semnificativ peste 3 luni de medicație cu 8,5% (de la 95,4±1,6 la 87,3±1,4) (p<0,05) în lotul I și cu 5% (de la 94,8±1,38 la 90,0± 1,51) (p<0,05) în lotul II, peste 6 luni în lotul I cu 11,2% (de la 95,4±1,6 la 84,6±1,3) (p<0,05) și cu 12,7% (de la 94,8±1,4 la 82,1±1,5) (p<0,05) în lotul II, peste 9 luni cu 12,5% (de la 95,4±1,6 la 83,5±1,7) (p<0,05) și cu 14,8% (de la 94,8±1,4 la 80,8±1,3) (p<0,05) în lotul II, iar peste un an de tratament cu 12,6% (de la 95,4±1,6 la 83,4±1,5) (p<0,05) în lotul I și cu 15,8% (de la 94,8±1,4 la 79,9± 1,4) (p<0,05) în lotul II.

Așa, spre finele perioadei de supraveghere eficiența Ramiprilului este inferioară Eprosartanului – reducere a TAD medie/zi cu 12,6% versus 15,8%.

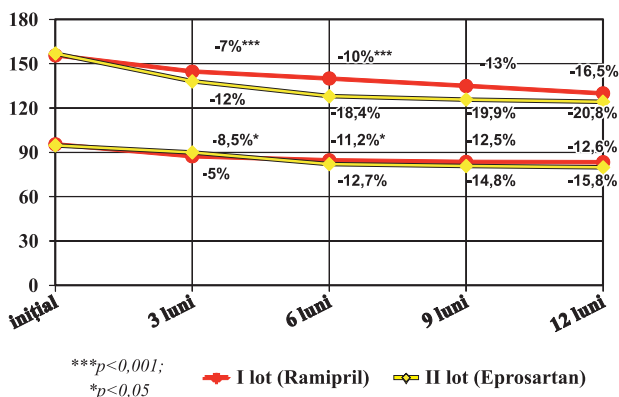


Figura 3. Evoluția valorilor TAS și TAD medie/zi după datele MAATA (mm Hg), (M±m)

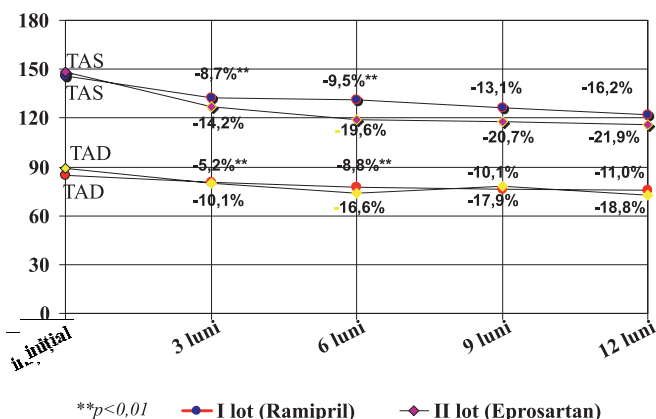


Figura 4. Evoluția valorilor TAS și TAD medie/noapte după datele MAATA (mm Hg), (M±m)

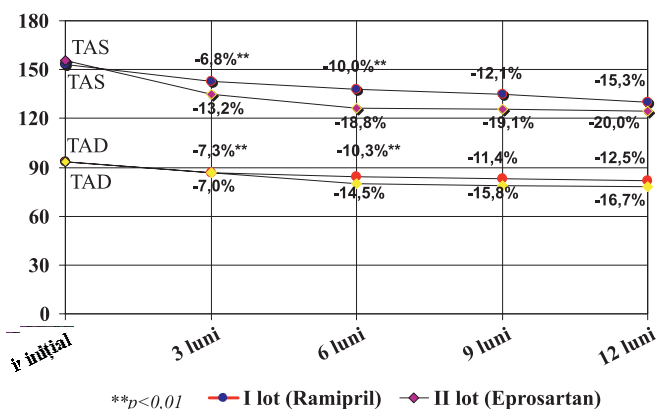


Figura 5. Evoluția valorilor TAS și TAD medie/24h după datele MAATA (mm Hg), (M±m)

La pacienții care primeau tratament deja la 3 luni TAS medie/noapte s-a redus cu 8,7% (de la 145,7±2,2 la 132,3±2,2) ( $p<0,005$ ) în lotul I și cu 14,2% (de la 148,2±2,7 la 127,1±2,2) ( $p=0,005$ ) în lotul II, peste 6 luni în lotul I cu 9,5% (de la 145,7±2,2 la 131,2±2,1) ( $p<0,005$ ) și cu 19,6% (de la 148,2±2,7 la 119,1±2,2) ( $p<0,005$ ) în lotul II, la 9 luni cu 13,1% (de la 145,7±2,2 la 126,6±1,9) ( $p>0,05$ ) în lotul I și cu 20,7% (de la 148,2±2,7 la 117,6±2,1) ( $p>0,05$ ) în lotul II și la 12 luni cu 16,2% (de la 145,7±2,2 la 122,1±2,1) ( $p>0,05$ ) în lotul I și cu 21,9% (de la 148,2±2,7 la 115,8±2,3) ( $p>0,05$ ) în lotul II (fig.4).

Peste 3 luni de tratament TAD medie/noapte s-a redus cu 5,2% (de la 85,1±1,4 la 80,6±1,3) ( $p<0,005$ ) în lotul I și cu 10,1% (de la 88,8±1,4 la 79,8±1,4) ( $p<0,005$ ) în lotul II, peste 6 luni în lotul I cu 8,8% (de la 85,1±1,4 la 77,6±1,0) ( $p<0,005$ )

și cu 16,6% (de la 88,8±1,4 la 74,0±1,4) ( $p<0,005$ ) în lotul II, la 9 luni cu 10,1% (de la 85,1±1,4 la 76,5±1,3) ( $p=0,05$ ) în lotul I și cu 17,9% (de la 88,8±1,4 la 78,2±1,3) ( $p<0,05$ ) în lotul II și la 12 luni cu 11% (de la 85,1±1,4 la 75,7±1,3) ( $p<0,05$ ) în lotul I și cu 18,8% (de la 88,8±1,4 la 72,9±1,1) ( $p<0,05$ ) în lotul II (fig. 4).

Pe parcursul perioadei de supraveghere TAS medie/24h s-a redus peste 3 luni de medicație cu 6,8% (de la 153,2±2,5 la 142,9±1,9) ( $p<0,005$ ) în lotul I și cu 13,2% (de la 155,6±2,2 la 135,1±1,8) ( $p<0,005$ ) în lotul II, peste 6 luni în lotul I cu 10% (de la 153,2±2,5 la 138,2±2,4) ( $p<0,005$ ) și cu 18,8% (de la 155,6±2,2 la 126,4±2,2) ( $p=0,005$ ) în lotul II, la 9 luni cu 12,1% (de la 153,2±2,5 la 134,6±1,9) ( $p=0,05$ ) și cu 19,1% (de la 155,6±2,2 la 125,9±1,7) ( $p=0,05$ ) în lotul II și la un an cu 15,3% (de la 153,2±2,5 la 129,7±2,0) ( $p<0,05$ ) și cu 20,0% (de la 155,6±2,2 la 124,5±2,3) ( $p<0,05$ ) în lotul II (fig. 5).

Peste 3 luni de medicație valorile TAD medie/24h s-au redus cu 7,3% (de la 93,6±1,5 la 86,8±1,3) ( $p<0,005$ ) în lotul I și cu 7% (de la 93,5±1,3 la 86,9±1,4) ( $p<0,005$ ) în lotul II, peste 6 luni în lotul I cu 10,3% (de la 93,6±1,5 la 83,9±1,2) ( $p<0,005$ ) și cu 14,5% (de la 93,5±1,3 la 79,9±1,4) ( $p<0,005$ ) în lotul II, la 9 luni cu 11,4% (de la 93,6±1,5 la 82,9±1,5) ( $p=0,05$ ) în lotul I și cu 15,8% (de la 93,5±1,3 la 78,8±1,1) ( $p<0,05$ ) în lotul II și la 12 luni cu 12,5% (de la 93,6±1,5 la 81,9±1,6) ( $p>0,05$ ) în lotul I și cu 16,7% (de la 93,5±1,3 la 77,9±1,5) ( $p>0,05$ ) în lotul II (fig. 5).

A fost consemnat profil diurn nefavorabil al ritmului diurn – „night-picker” (GMTAN TAS 0%) inițial la 7 (14%) pacienți din lotul I versus 9 (18%) din lotul II. Din a 3-a lună de medicație s-a documentat un recul semnificativ a ponderii pacienților cu acest profil „night-picker” la pacienții din lotul II tratați cu Eprosartan de la 18% la 4%. Această tendință s-a păstrat și la 6, 9, 12 luni de tratament, fiind înregistrat la un singur (2%) pacient (fig. 6).

Concomitent, medicația cu Ramipril s-a soldat cu o reducere mai puțin impresionantă a numărului de pacienți care au trecut din categoria „night-picker” în una mai favorabilă – de la 14% inițial la 12% în 3 luni, la 8% în 6 luni și la 6% la 9 și 12 luni de tratament.

Profilul patologic „non-dipper” ( $0<GMTAN\ TAS<10\%$ ) a fost notat inițial la 33 (66%) pacienți din lotul I și 30 (60%) pacienți din lotul II. Numărul pacienților din acest profil patologic a avut o evoluție benignă deja la 3 luni de supraveghere și păstrându-se și la 6 luni în ambele loturi aproape egal. La 9 luni de tratament s-a semnalat o reducere a numărului de pacienți de acest profil preponderent în lotul II tratat cu Eprosartan: 34% versus 28%.

Oricum, ambele preparate au continuat să mențină profilul „non-dipper” și la un an de supraveghere la 24% în lotul tratat cu Ramipril și 22% la cei care au utilizat Eprosartan.

Ceea ce ține de profilul diurn normal „dipper” ( $10<GMTAN\ TAS<20\%$ ) s-a înregistrat o dinamică pozitivă în ambele loturi. Fiind documentat inițial la 12% subiecți în lotul I și 18% în lotul II, ulterior numărul acestora a sporit important. O creștere impresionantă s-a documentat la medicația de 6 luni: de la 12% la 50% în lotul I versus de la 18% la 62% în lotul II, apogeul fiind atins la un an: 70% versus 76% respectiv, superior rămânând Eprosartanul.

Inițial profilul patologic „over-dipper” ( $20<GMTAN\ TAS$ ) s-a depistat la un număr mic de pacienți 8% în lotul I versus 4% în lotul II. Peste 3 și 6 luni de tratament acest profil nu s-a mai înregistrat la utilizarea Eprosartanului și doar la 1

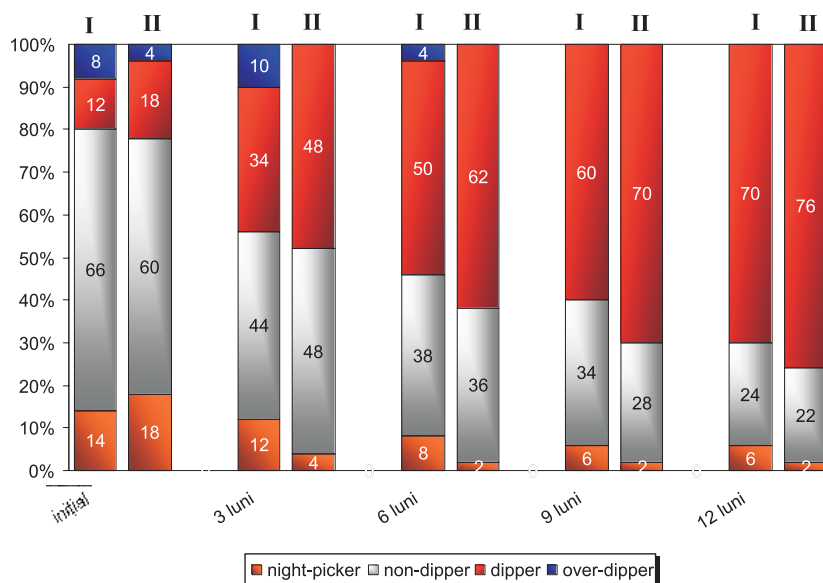


Figura 6. Ponderea pacienților cu toate tipurile de profil diurn GMTAN TAS (%)

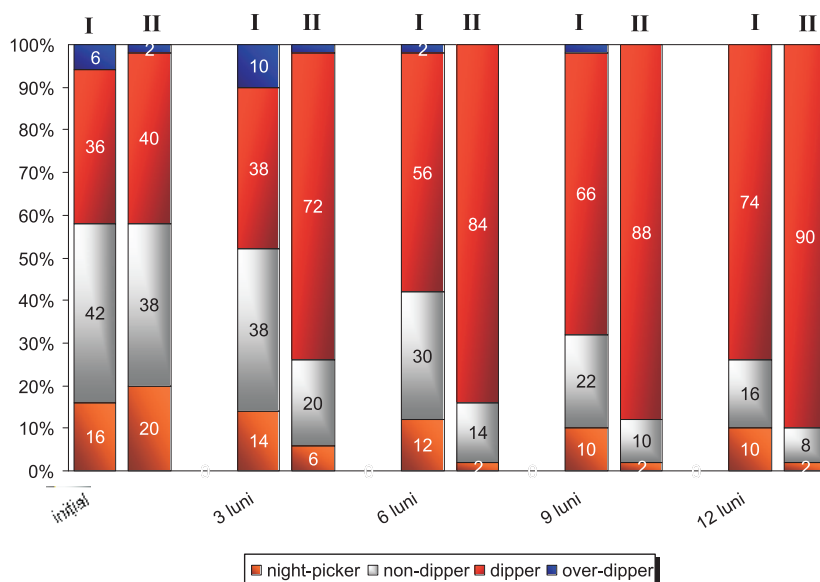


Figura 7. Ponderea pacienților cu toate tipurile de profil diurn GMTAN TAD (%)

(2%) subiect care administra Ramipril. Ulterior, la 9 și 12 luni de supraveghere acest profil nu a mai fost înregistrat indiferent de medicația utilizată, lucru care documentează ameliorarea pronosticului la această categorie de pacienți.

Profilul ritmului diurn „night-picker” pentru tensiunea arterială diastolică ( $GMTAN\ TAD < 0\%$ ) a fost documentată inițial la 8 (16%) pacienți din lotul I versus 10 (20%) pacienți din lotul II. La medicația de 3 luni s-a semnalat o reducere importantă a ponderii pacienților cu acest profil la administrarea ARA II Eprosartan – de la 20% la 6%, ulterior fiind înregistrat la toate etapele de supraveghere doar la un singur (2%) pacient.

Concomitent, administrarea Ramiprilului a rezultat cu părăsirea acestei categorii a câte un (2%) pacient la etapele 3 și 6 luni și persistența a câte 5 (10%) pacienți la 9 și 12 luni de supraveghere (fig.7).

Profilul patologic „non-dipper” ( $0 < GMTAN\ TAD < 10\%$ ) a inclus inițial 21 (42%) pacienți în lotul I și 19 (38%) pacienți în lotul II. Trecerea într-o categorie mai favorabilă a fost evidentă la toate etapele cu apogeul spre 12 luni de medicație, superior

fiind și la acest capitol Eprosartanul. Astfel, prevalența acestor pacienți la medicația cu Ramipril a fost de 42% (inițial), 38% (3 luni), 30% (6 luni), 22% (9 luni) și 16% (12 luni), pe când la administrarea Eprosartanului – 38% (inițial), 20% (3 luni), 14% (6 luni), 10% (9 luni) și 8% (12 luni).

Numărul pacienților cu profil diurn normal „dipper” a avut o evoluție de creștere la toate etapele de supraveghere. Înregistrându-se în număr aproape egal inițial 18 (36%) în lotul I și 20 (40%) în lotul II, s-a semnalat o creștere semnificativă a ponderii pacienților cu acest profil, în special la utilizarea Eprosartanului de la 40% la 72%, 84%, 88% și 90% respectiv spre finele studiului, fapt care presupune ameliorarea pronosticului.

Inițial profilul patologic „over-dipper” ( $20\% < GMTAN\ TAD$ ) a fost consemnat la un număr redus de pacienți, constituind 3 (6%) pacienți în lotul I și 1 (2%) pacient în lotul II. Acest profil nu a mai fost înregistrat de la 6 luni de medicație cu Eprosartan și peste 12 luni indiferent de medicație.

Pentru recapitulare, ambele remedii ameliorează profilul diurn al TA în tratamentul de durată, efectul fiind direct pro-

porțional cu durata administrării, dar antagonistul receptorilor ale AII Eprosartan este superior enzimei de conversie a AII Ramipril.

### Concluzii

1. Prevalența sporită per ansamblu de profil diurn tip „night-picker” și „non-dipper” pentru TAS la 79% subiecți și pentru TAD la 58% confirmă prezența riscului sporit pentru o complicație majoră (AVC și/sau IM) la această categorie de pacienți.

2. Medicația pe parcursul a 12 luni (diuretic derivat de hidroclortiazidă +IEC AII Ramipril sau ARA II Eprosartan)

a demonstrat acțiune benefică asupra majorității indicilor de variabilitate a TA la toate etapele de control cu un apogeu spre finele perioadei de supraveghere, fără deosebiri marcante în funcție de remediu utilizat. Concomitent așa parametri ca: variabilitatea TASmedie/noapte, TADmedie/zi și TASmedie/zi au cunoscut o ameliorare mai evidentă, statistic autentic, versus Ramipril, la suplimentarea medicației cu Eprosartan: 48,6% versus 47,8%, 46% versus 38% și 42,8% versus 34%. În acest context, ponderea pacienților cu profil diurn „night-picker” și „non-dipper” a fost mai redus spre finele studiului 30% și 24% la lotul tratat cu Eprosartan.

---

### Bibliografia

1. Rodica Radu, Cătălina Arsenescu-Georgescu - Monitorizarea automată ambulatorie a tensiunii arteriale. *Progrese în Cardiologie* 2009; 261-275.
  2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A și colab. 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(6): 1114-1115.
  3. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I și colab. - Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006; 47:155-161. OS.
  4. Cecil textbook of Medicine by Ronald Victor 2005; Elsevier Inc.
  5. Kim J, Boswarh H, Voils C și colab. - How well do clinic, based blood pressure measurements agree with the mercury stand ad? *J. Gen. Intern Med.*2005; 20 (7): 647-649).
  6. Millar-Graig MW, Bishop CN, Raftery EB - Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1978; 1:795-797.OS.
  7. Weber MA - The 24-hour blood pressure pattern: does it have implications for morbidity and mortality? *Am. J. Cardiol.* 2002; 89:27A-33A. RV. Giles TD.- *Blood Press Monit.* 2000; 5 suppl 1: S3-S7.
  8. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA și colab. - Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:2407-2415.
  9. Ohkubo T, Hozawa A, Nagai K și colab. - Prediction of stroke by ambulatory blood pressure measurements in a general population: the Ohasama Study. *J. Hypertens.*2000; 7: 847-854.
  10. Kannel WB.- Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13 (suppl 1): S3-S10.OS.
  11. Ohkubo T, Imai Y, și colab. - Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: The Ohasama Study. *Hypertension.* 1998; 32: 255-259.
  12. Mancia G, Sega R, Bravi C și colab. - Ambulatory blood pressure normality: Results the PAMELA Study. *J Hypertens* 1995; 13:1377-1390.
-