

Mai există noutăți în abordarea hipertensiunii arteriale?

Is there any news in arterial hypertension approach?

Conf. Dr. HORIA BĂLAN, Asist. Univ. Dr. ELENA POPESCU, Asist. Univ. Dr. GABRIELA ANGELESCU

Spitalul Clinic Județean de Urgență Ilfov, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

A gândi că vreun domeniu al medicinei este deplin cunoscut este cea mai clară dovadă a unui orizont de cunoștințe extrem de limitat. Hipertensiunea arterială este, prin excelență, un domeniu în care drumul până la managementul optimal este asemănător cu distanța până la linia orizontului. Cea mai bună dovadă este numărul mare al articolelor și congreselor ce aduc permanent noutăți; de aceea socotim necesare aceste actualizări integrative.

Cuvinte cheie: hipertensiune arterială, management complex, control optimal, morbi/mortalitate cardio-vasculară

ABSTRACT

To think that any domain of medicine is fully known is the clearest proof of a very limited quantity of knowledge. Arterial hypertension is, especially, a medical domain in which the road to walk to the optimal management can be considered similar to the distance to the horizon line. The best proof is the huge number of papers and scientific meetings that are continuously bringing new knowledge. That's why such reviews are necessary.

Key words: arterial hypertension, complex management, optimal control, cardio-vascular morbidity and mortality

Mai există noutăți în abordarea diagnostică și terapeutică a HTA? Merită să le acordăm atenție într-o afecțiune de mult cunoscută și „bine cunoscută de toți medicii, chiar și de debutanți“?

Să nu uităm: este vorba de boala socotită a fi cea mai frecventă la ora actuală, „killer“-ul silențios al lumii moderne.

Să lășăm cifrele să vorbească (1):

- costurile directe și indirecte ale managementului hipertensiunii arteriale, în 2008,

Adresă de corespondență:

Conf. Dr. Horia Bălan, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, B-dul Eroilor Sanitari, Nr. 8, București
email: drhoriabalan@yahoo.com

în SUA, însumează 69,4 miliarde de dolari;

- la nivel mondial, rata anuală a deceselor este în jur de 8 milioane (cu o rată anuală de creștere de aproximativ 56,1%, din 1994 până în 2004);
- controlul valorilor tensionale a crescut de la 50,2 % în 1999-2000 la 63,9% în 2003-2004;
- conștientizarea faptului că sunt hipertensivi rămâne însă relativ neschimbată: 63% în 1999-2000, respectiv 66,%% în 2003-2004.

În societățile post-industriale se consideră că toată populația „a fost, este sau va fi hipertensivă” (2).

Peter Sleight – unul dintre numele celebre din categoria celor implicați în studierea hipertensiunii arteriale: „**în abordarea hipertensiunii arteriale ar trebui să manifestăm o atitudine psihotică**” (2).

Rose a oferit o definiție operațională: momentul intervenției terapeutice trebuie să fie acea valoare a tensiunii arteriale la care este mai util din punctul de vedere al evoluției subiecților să intervii decât să nu intervii.

Era de așteptat ca într-un domeniu de o asemenea importanță să apară clarificări noi, nuanțări impuse de rafinarea modalităților de cercetare și înmulțirea dovezilor care susțin cu fiabilitate o abordare ghidată de cele mai recente dovezi; trăim în epoca „evidence based medicine”, unde însă deciziile trebuie filtrate prin propriul spirit critic: să nu uităm că așa-numitele „evidence” sunt de multe ori exact zonele pe care firmele producătoare îndreaptă reflectoarele valorizării. Concluziile pentru activitatea curentă trebuie să se bazeze pe surse multiple: de o evidentă utilitate în acest domeniu sunt concluziile și actualizările grupurilor de experți (2).

Și, ca o dovadă suplimentară, iată trialurile pe baza cărora au fost formulate actualizările relativ recente:

ABCD: Appropriate Blood pressure Control in Diabetes

ACCESS: Acute Candesartan Cilxetil Therapy in Stroke Survivals. ACCOMPLISH: Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension.

ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes.

ACTION: A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system.

ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular disease; Perterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation.

ALLHAT: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial.

ASCOT: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial.

AUSTRALIAN: Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. BENEDICT: Bergamo Nephrologic Diabetic Complications Trial.

CAFE: Conduit Artery Function Evaluation.

CAMELOT: Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis.

CAPRAF: Candesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation.

CASE-J: Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan.

CHARM: Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity.

CHHIPS: Controlling hypertension and hypotension immediately poststroke.

COMET: Carvedilol or Metoprolol European Trial.

COOPER and WARRENDER: Treatment of Hypertension in Elderly Patients in Primary Care.

COOPERATE: Combination Treatment of Angiotensin-II Receptor Blocker and Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor in Non-Diabetic Renal Disease.

DIRECT: Diabetic Retinopathy Candesartan Trials.

ELSA: European Lacidipine Study on Atherosclerosis.

EUROPA: European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease.

EWPHE: European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly.

FEVER: Felodipine Event Reduction.

GEMINI: Glycemic Effect in Diabetes Mellitus: Carvedilol–Metoprolol Comparison in Hypertensives.

GISSI-AF: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell’Infarto Miocardico–Atrial Fibrillation.

HDFP: Hypertension Detection and Follow-up Program.

HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation.

HOT: Hypertension Optimal Treatment Study.

HYVET: Hypertension in the Very Elderly Trial.

IDNT: Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial.

INSIGHT: International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment.

INVEST: International Verapamil SR/Trandolapril study.

I-PRESERVE: Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function.

JATOS: Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients.

JUPITER: Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin.

LIFE: Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension.

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

MICROHOPE: Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes in the Heart Outcomes Prevention Evaluation.

MRC: Medical Research Council Trial of Treatment of Mild Hypertension.

MRC elderly: Medical Research Council Trial of Treatment of Hypertension in Older Adults.

ONTARGET: Ongoing Telmisartan Tlone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial.

OSLO: Oslo Study of Treatment of Mild Hypertension.

PAMELA: Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni.

PATS: Post-stroke Antihypertensive Treatment Study.

PEACE: Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition.

PHARAO: Prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure.

PHYLLIS: Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study.

PREVEND: Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease.

PREVENT: Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial.

PROFESS: Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes.

PROGRESS: Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study.

RENAAL: Reduction of Endpoints in Noninsulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan.

SCOPE: Study on Cognition and Prognosis in the Elderly.

SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation.

SENIORS: Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with heart failure.

SHEP: Systolic Hypertension in the Elderly Program.

STOP: Swedish Trial in Old Patients with Hypertension.

Syst-China: Systolic Hypertension in China.

Syst-Eur: Systolic Hypertension in Europe.

TNT: Treating to New Targets.

TRANSCEND: Telmisartan randomized assessment study in ACE-I intolerant subjects with cardiovascular disease.

TROPHY: Trial of Preventing Hypertension.

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.

VADT: Veterans Affairs Diabetes Trial.

Val-HeFT: Valsartan Heart Failure Trial.

VALIANT: Valsartan In Acute Myocardial Infarction Trial.

VALUE: Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation.

Noutățile oferite de acest important document pot fi rezumate punctual, cu mențiunea că va fi necesară, pe viitor, în același cadru, pentru a avea o imagine de maximă precizie, conținând și necesarele nuanțări.

Iată cele mai importante modificări de abordare:

Importanța afectării subclinice: semnificația este majoră, pe de o parte impunând lărgirea investigațiilor necesare pentru caracterizarea precisă a celor la care sunt decelate valori ale tensiunii arteriale (TA) care impun catalogarea acestora ca hipertensivi; decelarea afectării subclinice se face nu pentru o precizie academică, ci pentru a impune intervenția terapeutică înainte de instalarea afectării organelor țintă. Această modalitate de abordare subliniază:

- HTA, deși este definită manometric, nu este o afecțiune manometrică, ci un anumit context fiziopatologic și metabolic, ale cărui componente trebuie abordate concomitent (importanța polypill – vezi în articolele următoare);
- părăsirea termenului de prehipertensiune;
- endoteliul: placa turnantă a succesului abordării complexe a HTA;
- importanța microalbuminuriei
- importanța scăderii rapide a TA, înaintea de instalarea afectării de organ: se înmulțesc argumentele care susțin atitudinea „killer“-ilor profesioniști: „shoot to kill“ sau, așa cum afirmă medicii americani: atitudinea grănicelor: se trage în orice depășește granița;
- tratament nefarmacologic: cădere în desuetudine din punctul de vedere al așteptării rezultatelor, dar obligatorie pentru atingerea valorilor optime; este admisă persistența la această abordare nefarmacologică doar în situațiile de HTA de stadiu I cu grad redus de risc (N.B. după determinarea cu mare precizie a absenței afectării subclinice).

Necesitatea obținerii cât mai rapide a valorilor tensionale impune inițierea terapiei cu anumite combinații de medicamente: LAW & col. (4), calitățile acetsei abordări fiind reprezentată de:

- mai puține efecte adverse decât fiecare dintre componente;
- creșterea aderenței la terapie;

Argumentele actuale (vezi în următorul articol referitor la abordarea HTA) susțin superioritatea combinației: inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAA) și antagoniști calcici (AC): precum perindopril-amlodipină (5); benazepril-amlodipină (6); telmisartan-amlodipină (7): toate au dovedit superioritatea combinației în comparație cu monoterapia cu oricare dintre acestea.

Diureticele, deși prezentate în continuare de ghidul american ca medicația anti-hipertensivă de primă intenție a căzut în desuetudine ca monoterapie, datorită incidenței crescute a diabetului zaharat de tip 2 (DZ tip 2) și a impactului negativ asupra profilului metabolic. Trebuie amintită strălucita pledoarie a lui MEESERLI la Congresul European de Cardiologie de la Stockholm, august-septembrie 2010 care demonstrează că 97% dintre argumentele în favoarea diureticelor tiazidice au fost obținute prin utilizarea, de fapt a clortalidonei, ce are alt profil farmacodinamic, metabolic și respectiv acționează timp de 24 de ore, respectiv de doze de hidroclorotiazidă care nu se mai utilizează astăzi: 50 mg. Totuși, diureticele își demonstrează eficacitatea în combinații: cu beta-blocante (recomandare „nefrecventabilă” în prezent) (8,9), inhibitori ai enzimei de conversie (IECA)(10), sartani (11), inhibitori direcți ai reninei (12).

Combinarea cu un diuretic tiazidic crește mult eficacitatea antihipertensivă a blocanților sistemului RAA, în special la cei cunoscuți a avea o eficacitate scăzută a acțiunii anti-hipertensive. Pe lângă efectele anti-hipertensive aditive, combinarea inhibitorilor sistemului RAA sau a beta-blocanților cu diuretice poate atenua unele dintre efectele adverse asociate cu aceste clase de medicamente, constatate când aceste medicamente sunt administrate ca monoterapie.

Dovezile actuale (ONTARGET) (13) impun renunțarea la utilizarea ca regulă, atunci când dorim atingerea valorilor TA optime în cazul hipertensivilor cu diverse co-morbidități a combinației: IECA plus sartani (dubla blocare a sistemului RAA), combinația fiind rezervată doar unor situații speciale, iar decizia trebuie să constituie apanajul specialiștilor: nefrologi, cardiologi, interniști.

O atenționare specială merită sublinierea posibilității utilizării combinației a mai multor AC (acționând în situs-uri variate).

Alfa-blocanțele se află într-un con de umbră, nefăcând actualmente parte din poligonul asocierilor anti-hipertensive recomandate în 2009.

O atenție specială se acordă în prezent determinării TA centrale: TA determinată la nivelul arterei brahiale supraestimează tensiunea arterială la nivelul aortei și a arterelor centrale. TA centrală este mai importantă pentru stratificarea riscului și/sau a impactului terapiei (14). Actualmente se consideră că arterele mari au un important rol fiziologic în „amortizarea” modificărilor oscilatorii ale TA, ce rezultă din ejeția ventriculară intermitentă. Această acțiune reduce presiunea pulsului, „nivelează” fluxul sanguin periferic, ameliorează eficiența sistemului cardio-vascular ca întreg. „Stiffening”-ul arterelor mari duce la numeroase consecințe hemodinamice adverse, promovând afectarea printr-un număr de mecanisme:

- Creșterea PP (presiunea pulsului) (crește TAS și scade TAD) duce la apariția hipertensiunii sistolice izolate, la hipertrofia ventriculului stâng și la rigidizarea peretelui ventriculului, ducând la disfuncție diastolică și IC; reducerea TAD duce la o reducere a fluxului sanguin coronarian, predispunând la ischemie.
- Stresul ciclic asupra peretelui arterial duce la fractura „de uzură”, accelerată a fibrelor elastice, ceea ce produce o creștere suplimentară a rigidității arteriale.
- Transmiterea stress-ului pulsatil la alte artere mari (de exemplu la carotide) duce la remodelarea peretelui și îngroșarea intimă-medie.
- Transmiterea stresului pulsatil spre paturile microvasculare de la nivelul creierului și rinichilor.
- Scăderea „shear” stresului, ducând la diminuarea producției endoteliale de NO (eveniment cheie în formarea aterosclerozelor).
- Una dintre cele mai consistente modificări structurale este dilatarea gradată și întărirea arterelor (arterioscleroză); la 60 de ani un individ a suferit peste 2 milioane de cicluri de stres (frecvența cardiacă medie x vârsta).
- Creșterea PP ce rezultă din acest proces exercită un stres aditiv asupra peretelui arterial, crescând suplimentar stresul

ciclic, constituind un cerc vicios. Ca practicanți cu vechi state de serviciu în monitorizarea ambulatorie a HTA trebuie să subliniem că nu este nevoie de investiții mari pentru aflarea TA centrale (prețul mediu actual al unui aparat dedicat este de 10.000 euro); valoarea PP este oferită de monitoare automate actuale, al căror preț este în jur de numai 700 de euro.

Nu mai este recomandat, la cei cu DZ tip 2 sau cu insuficiență renală cronică, a diminua valorile tensionale sub 130/80 mm Hg (2).

Beta-blocantele își au mult diminuată aria de utilizare: practic doar la hipertensivii tineri cu hipertonie simpatică, tahicardici; discuția nu se referă la cei la care comorbiditățile impun cu necesitate utilizarea betablocantelor; povara profilului metabolic nefavorabil, dovezile ce susțin riscul crescut de inducere a diabetului zaharat de tip 2, precum și, nu în ultimul rând, „povara” efectului terapeutic apropiat de placebo nul-terapeutic al Atenolului (cel mai utilizat beta blocant în aria anglo-saxonă); discuția capătă însă nuanțări diferite atunci când ne referim la efectul benefic al acestora, din punctul de vedere al devenirii cardio-vasculare atunci când ne referim la diminuarea „drive”-ului simpatic: diminuarea descărcărilor catecolaminice și respectiv a frecvenței cardiace; importanța „drive”-ului simpatic crescut: creșterea frecvenței cardiace de repaus, creșterea TA ca răspuns la stimuli precum: stress-ul mental, efort, testul presor la rece.

Datele actuale susțin necesitatea unei atenții particulare în abordarea HTA la vârstnici: se consideră că valori optimale/valori normale – sunt aceleași indiferent de vârstă. Există totuși discrepanțe între neurologi/interniști/cardiologi – ce vor fi abordate într-un viitor articol.

La vârstnici în mod special, dar nu numai, trebuie determinată TA și în ortostatism; în special în condițiile unor variații ample ale temperaturii ambientale în diversele anotimpuri crește riscul de tratament „supraentuziast” atunci când vara, se supraadaugă o vasodilatație semnificativă (2).

Sunt așteptate, pentru o reală implementare a dictonului: „nu tratăm boli ci bolnavi”, precizările oferite de cercetările genetice, pentru o terapie genomică, realmente individualizată a HTA.

Dar, așa cum demonstraseră mari trialuri: Syst-Eur și HOPE, superioritatea administrării vespérale (sau mai exact la culcare) (în cazul nitrendipinei și respectiv a ramiprilului) este o realitate.

Poate că o reală cotitură în abordarea complexă a HTA este, în acest an, publicarea rezultatelor studiului MAPEC (Monitorizacion Ambulatoria para Prediccion de Eventos Cardiovasculares), realizat pe 2156 hipertensivi, evaluați prin monitorizare ambulatorie automată a tensiunii arteriale la includerea în lot și apoi anual sau mai des, dacă a fost nevoie să fie ajustat tratamentul.

Este primul studiu special desemnat pentru a testa prospectiv ipoteza că administrarea la culcare a unuia sau a mai multor medicamente exercită un control superior (nu doar „manometric”), însoțit de reducerea superioară a riscului cardio-vascular, comparativ cu administrarea matinală.

Rezultatele foarte recent publicate (15) reprezintă concluziile unei urmăriri medii de 5,6 ani și se concretizează în:

- ameliorarea controlului tensiunii arteriale;
- diminuarea prevalenței status-ului non-dipping;
- reducerea morbi/mortalității cardiace.

Acest tip de administrare este justificat de faptul că tensiunea arterială este de obicei mai scăzută noaptea: în mod normal cu o valoare aflată între 10 și 20% față de media din timpul zilei (statusul socotit normal: „dipping”). Când aportul de sodiu este excesiv sau când există defecte de manevrare a Na – cea mai larg acceptată teorie a HTAE (BLANCKENSTEIN) – când excreția sa în timpul zilei este afectată, tensiunea arterială nocturnă este ajustată la un nivel superior, la un nivel necesar pentru a compensa pe timpul nopții prin intermediul mecanismului presiune-natriureză, având ca rezultat un pattern „non-dipping”. Mecanismul presiune-natriureză (și respectiv interrelațiile sale) este modulată în timpul zilei de efectele ortostatismului și activității, astfel încât este dominant în timpul nopții, când sensibilitatea la sodiu (prezentă la fiecare persoană, dar în grade diferite) își exercită cu cea mai mare putere efectele sale corectoare, inducând statusul „non-dipping”.

Pe baza variației circadiene presiune-natriureză, este posibil să se explice remodelarea aspectului circadian al TA prin administrarea la momentul adecvat a medicației anti-hipertensive la cei cu hipertensiune de diverse etiologii.

La persoanele active în timpul zilei, aspectul circadian al tensiunii arteriale poate fi resetat la un nivel mediu mai scăzut și la o variație zi-noapte „mai normală”, pur și simplu prin creșterea diurezei în timpul nopții – momentul din zi când medicația poate fi cea mai eficientă.

O simplă modificare: de la administrarea matinală la cea vespérală (la culcare) poate fi tot ceea ce este necesar pentru normalizarea tensiunii arteriale din timpul nopții, exercitând un efect similar restricției de sare.

Studiul demonstrează de asemenea că **este justificată inițierea terapiei la categoria de subiecți ce poate fi descoperită doar prin monitorizare ambulatorie automată a tensiunii arteriale: „normotensive non-dipper“ (cei la care, în ciuda evoluției în limitele unor valori tensionale normale, nu apare diminuarea normală a acestora, pe timpul nopții)**, la care a fost demonstrat faptul că riscul cardio-vascular este mai mare decât un hipertensiv „dipper“.

Studiul demonstrează, de asemenea, că **stabilirea unor indicații terapeutice fără a cunoaște aspectul variației circadiene a valorilor tensionale este contraproductiv.**

Status-ul „non-dipper“ a fost găsit a fi asociat cu un mai mare risc de afectare a: vaselor de sânge, la nivelul ochilor, rinichilor, creierului, respectiv mult mai mare la nivelul inimii, morbi/mortalității cardio-vasculare, în comparație cu subiecții „dipper“.

Prin atenuarea scăderii nocturne a valorilor tensionale (între 10 și 20%), ce caracterizează acest status se dublează riscul (date confirmate, prezentate și de clasicul studiu PIUMA) de: hipertrofie ventriculară stângă, infarct miocardic acut, stroke, albuminurie, evoluție spre afectarea renală de stadiu final, astfel că **între scopurile tratamentului hipertensiunii arteriale ar trebui să fie pe unul dintre primele locuri prezervarea sau reconstituirea aspectului „dipping“, considerat a fi profilul circadian normal, asociat celui mai redus risc cardio-vascular.**

Sunt cunoscute diferențele apreciabile existente în efectul diverselor medicamente în funcție de momentul administrării, din punct de vedere farmacocinetic: absorbție, distribuție, metabolism, eliminare, precum și din punctul de vedere al farmacodinamicii.

Există ritmuri circadiene ale: pH-ului gastric, golirii stomacului, motilității gastro-intestinale, funcției biliare, circulației gastro-intestinale și hepatice, acitivității enzimelor hepatice, ratei filtrării glomerulare.

Se știe de asemenea că există ritmuri circadiene în evoluția fracțiunii libere (cea activă) circulante a unui medicament, în numărul și conformația receptorilor, în evoluția valorilor mesagerilor secundari și a căilor de semnalizare.

Astfel, dacă scopul imediat al terapiei este reprezentat de normalizarea TAS și TAD, obiectivul de maximă importanță, pe termen lung este protecția față de injuria de organ, morbiditatea și mortalitatea cardio-vasculare.

Așa cum a fost demonstrat de DOLAN & col. în 2005 (16) nivelul valorilor TA în timpul somnului reprezintă cel mai sensibil al riscului de mortalitate de cauză cardio-vasculară pe interval de 5 ani.

Absența unei cunoașteri a valorilor tensionale nocturne și a informațiilor referitoare la statusul circadian al pacienților constituie o limitare majoră a managementului optimal al pacientului.

Realizarea cronoterapiei HTA prin medicamente convenționale implică administrarea lor în anumite momente optime, pentru a controla mai bine valorile TAS și TAD din timpul nopții, a normaliza/prezerva profilul circadian normal („dipping“) și de a atenua/evita efectele adverse nedorite.

Ca o concluzie, cronoterapia hipertensiunii arteriale reprezintă o modalitate concretă, cu un bun raport cost-eficiență atunci când analizăm efectul său asupra afectării cardio-vasculare și a altor riscuri asociate.

Datele acestui studiu, impresionant prin dimensiuni și prin concluzii, ce poate deveni un real punct de cotitură în abordarea hipertensiunii arteriale și/sau a profilurilor circadiene „nefast“, impune reconsiderări urgente ale unui număr de concepte comun acceptate și practici aplicate uzual în prezent pentru diagnosticul și managementul hipertensiunii arteriale:

- apariția conceptului menționat, cu semnificație prognostică: „normotensiv non-dipper“
- noua abordare conceptuală a tratamentului: cronoterapia HTA;
- riscul reprezentat de luarea deciziilor doar pe baza determinărilor cazuale ocazionale.

BIBLIOGRAFIE

1. **Sood N., Reinhart K.M., Baker W.L.** – Combination therapy for the management of hypertension: A review of the evidence – *Am. J. Health-Syst Pharm* – 2010; vol.67: 885-894
2. **Mancia G., Laurent S., Agabiti-Roseic E. et al** – Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009, 27
3. **Rosamond W, Flegal K, Furie K et al** – Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2008; 117:e25-146
4. **Law MR, Wald NJ, Morris JK et al** – Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomized trials. *BMJ.* 2003; 326:1427-1434
5. **Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al** – Prevention of cardiovascular events with 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. **Jamerson KA, Nwose O, Jean-Louis L et al** – Initial angiotensin-converting enzyme inhibitor/ calcium channel blocker combination therapy achieves superior blood pressure control compared with calcium channel blocker monotherapy in patients with stage 2 hypertension. *Am J Hypertens.* 2004; 17:495-501
7. **Flack JM, Calhoun DA, Satlin L et al** – Efficacy and safety of initial combination therapy with amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in black patients with stage 2 hypertension: the EX-STAND study. *J Hum Hypertens.* 2009; 23:479-489
8. **Veterans Administration Cooperative Study Group on Hypertensive Agents.** Efficacy of nadolol alone and combined with bendroflumethiazide and hydralazine for systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1983; 52:1230-1237
9. **Pareek A, Karnik N, Salagre SB et al** – Clinical effectiveness of low-dose chlorthalidone (6.25 mg) § atenolol combination in stage 1 hypertensive patients: a multicenter, randomized, controlled study. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24:1771-1779
10. **Chrysant SG.** – Antihypertensive effectiveness of low-dose lisinopril hydrochlorothiazide combination. *Arch Intern Med.* 1994; 154:737-743
11. **Neutel JM, Franklin SS, Oparil S et al** – Efficacy and safety of irbesartan/HCTZ combination therapy as initial treatment for rapid control of severe hypertension. *J Clin Hypertens.* 2006; 8:850-857
12. **Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D et al** – Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens.* 2007; 25:217-226
13. **ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al** – Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-1559
14. **Cheriyani J., Mc Eniery C.M., Wilkinson I.B.** – Oxford Specialist Handbooks – Hypertension, Oxford University Press, 2010, 49-111
15. **Portaluppi F., Smolensky M.H.** – Perspectives on the chronotherapy of hypertension based on the results of the MAPEC study – *Chronobiol. International* – Sep. 2010, vol. 27, no.8, 1652-67
16. **Dolan E., Stanton A., Thijs L. et al** – Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study – *Hypertens.*, 2005, 46:156-161

REVISTA PRESEI MEDICALE INTERNAȚIONALE

Austere times demand healthcare efficiency: OECD

Cash-strapped governments can no longer raise spending to improve health-care at the breakneck pace of recent decades, so they must make systems more efficient to offer quality care at no extra cost, the OECD said Monday.

The Paris-based Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) noted that improving efficiency can do more to raise life expectancy than simply spending extra money.

Healthcare is now one of the largest sectors of government spending, and one likely to be curbed by the global economic and financial crisis, OECD economists said in a report.

They found that Australia, Japan, South Korea, Switzerland and Iceland get the best health outcomes for the money they spend, while Denmark, Greece, Hungary, Slovakia and the United States have the widest margin for improving health outcomes without spending any more.

If all countries were to become as efficient as the best performers, life expectancy at birth could be raised by more than two years on average across the mostly wealthy nations that are OECD members, without any increased health-care spending, the report found.

This compares with a 10 percent increase in healthcare spending which OECD economists calculated would increase life expectancy by only three to four months if no efficiency improvements were made.

The report, which was based on data from 29 OECD countries, noted a sharp rise in health spending -- which it said has grown by more than 70 percent per capita in real terms since the early 1990s. This has led to steady improvements in health outcomes across the OECD.

"Life expectancy has increased by one year every four years, survival rates from diseases like cancer are up, and

premature births and infant mortality have dropped dramatically," it said.

But it said its analysis showed there is uneven healthcare efficiency performance across OECD countries.

"Healthcare costs are escalating rapidly, driven by population aging, rising relative prices and costly developments in medical technology. Public health care spending is projected to increase by 3.5 to 6 percentage points of GDP by 2050 in the OECD area," the report said.

"Against this background, exploiting efficiency gains will be crucial to meet rapidly growing health care demand, without putting the public finances on an unsustainable path."

Reporting by Kate Kelland,
editing by David Stamp
Sursa: Reuters – LONDON