



Victor BOTNARU

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ: aspecte clinice

Chișinău 1996

Referenți: Alexandru IZVOREAN,
profesor universitar,
șef de catedră, Universitatea de medicină și
farmacie N. Testemițanu, Chișinău

Radu VANGHELI,
doctor în medicină

Tehnoredactare: Ion BOTNARU
Design: Vasile BOTNARU

Iscălit în tipar 20.05.96.
Tiraj 3000. Comanda nr. 60432.
Combinatul Poligrafic,
Chișinău, str. P. Movilă, 35
Departamentul Edituri, Poligrafie
și Comerțul cu Cărți

Dedic această carte soției mele Alexandra

LISTA ABREVIERILOR

| | |
|------|---|
| ACTH | - hormon adrenocorticotrop |
| AIT | - atac ischemic tranzitoriu |
| AMP | - adenozinmonofosfat |
| ARP | - activitatea reninei plasmatice |
| ASI | - activitate simpatomimetică intrinsecă |
| BIC | - boala ischemică a cordului |
| CPI | - cardiopatie ischemică |
| CRF | - <i>releasing</i> factorul corticotrop |
| CS | - colesterol |
| DC | - debitul cardiac |
| DFM | - displazie fibromusculară |
| DOC | - desoxicorticosteron |
| DTPA | - acid dietilenamino-pentaacetic |
| DZ | - diabet zaharat |
| ECA | - enzima de conversie a angiotensinei I în angiotensină II |
| FR | - factor de risc |
| HTA | - hipertensiune arterială |
| HVS | - hipertrrofia ventriculului stâng |
| IECA | - inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I în angiotensină II |
| IRC | - insuficiență renală cronică |
| LES | - lupus eritematos sistemic |
| MAO | - monoaminoxidaza |
| MEN | - <i>multiple endocrine neoplasia</i> |
| OMS | - Organizația Mondială a Sănătății |
| PAN | - poliarterită nodoasă |
| PG | - prostaglandine |
| PVC | - presiunea venoasă centrală |
| RTP | - rezistență vasculară periferică totală |
| SRAA | - sistemul renină-angiotensină-aldosteron |
| SS | - scerodermia sistemică |
| TA | - tensiune arterială |
| TAd | - tensiune arterială diastolică |
| TAs | - tensiune arterială sistolică |
| TG | - trigliceride |
| UIV | - urografie intravenoasă |
| VS | - ventriculul stâng |
| VSH | - viteza de sedimentare a hematiilor |

În ţările avansate maladiile cardiovasculare dețin întăetatea în “topul mortalității”. Impactul asupra longevității și calității vieții le-au transformat într-un adevărat flagel al societății contemporane.

Hipertensiunii arteriale îi revine un loc aparte printre boile cardiovasculare din cauza gradului important de răspândire și complicațiilor grave (accident cerebrovascular, infarct miocardic, insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență renală cronică etc.) pe care le condiționează. Altceva e că riscul comportat de hipertensiunea arterială nu este unul fatal. Un tratament adecvat îl poate minimaliza. Depistarea la timp și tratamentul oportun al hipertensivilor are efecte benefice.

Realizarea unor măsuri eficiente de profilaxie și tratament antihipertensiv la nivel de populație depinde de o serie de factori de ordin economic, socio-cultural, organizațional, educațional etc. Un rol incontestabil îi revine pregătirii profesionale a cadrelor medicale în problemele hipertensiunii arteriale.

Întrucât hipertensiunile arteriale sunt deosebit de frecvente, (10-15% din populația adultă, iar la vârstnici chiar 25-30%) nu există medic de orice specialitate, care să nu fi îngrijit sau consultat măcar un singur pacient cu hipertensiune arterială atestată ca o problemă de bază sau patologie asociată. În ultimă instanță nivelul pregătirii cadrelor medicale în acest domeniu constituie o condiție decisivă atunci când e vorba de soarta unui pacient concret sau de statisticile combaterii hipertensiunii arteriale la nivel populațional.

În condițiile unui progres accelerat în domeniul ar fi și imposibil ca toți medicii, sau chiar toți interniștii, să posede același nivel de competență în investigarea și tratamentul bolnavilor cu hipertensiune arterială. Aplicarea unui tratament adecvat solicită cunoștințe fundamentale în morfologie, patofisiologie, biochimie, farmacologie, dar și cunoașterea profundă a unor aspecte ce țin de alte specialități medicale ca nefrologia, endocrinologia, neurologia, angiologia, reumatologia, imagistica, oftalmologia, chirurgia endovasculară etc.).

Este puțin probabil ca fiecare medic, „hărțuit” de problemele curente, să urmărească realizările (transante) de ultimă oră din domeniul hipertensiunii arteriale. O ediție de sinteză, care ar întruni atât metodele tradiționale, cât și ultimile realizări în diagnosticul și tratamentul hipertensiunii arteriale se pare că ar fi de un real folos.

Monografia pe care o aveți în față nu este concepută ca un tratat exhaustiv, ci este mai curând o sinteză comprimată a experienței clinice de tratare a bolnavilor cu hipertensiune arterială.

În mod intenționat am acordat atenție prioritată aspectelor clinice de diagnostic diferențial și tratament, celealte momente (morfologie, diagnostic imagistic și umoral, tratament chirurgical sau endovascular) fiind reflectate numai în volumul strict necesar pentru înțelegerea esenței proceselor patologice sau argumentării investigațiilor respective.

Lucrarea este adresată în primul rând mediciilor interniști și cardiologi. Firește, ar putea fi utilă și studenților avansați cu titlu de material auxiliar la studierea aprofundată a temelor respective din cursul universitar de medicină.

Victor BOTNARU
profesor, doctor habilitat în științe medicale,
laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova

CUPRINS

| | |
|--|----|
| <i>Capitolul 1. DEFINIȚIA ȘI CLASIFICAREA HIPERTENSIUNII ARTERIALE</i> | 9 |
| 1.1 Definiția hipertensiunii arteriale | 9 |
| 1.2 Clasificarea etiologică | 11 |
| 1.2.1 Hipertensiunea arterială primară | 12 |
| 1.2.2 Hipertensiunea arterială secundară | 13 |
| 1.3 Clasificarea hipertensiunii arteriale în baza datelor clinice și a unor parametri paraclinici | 15 |
| 1.4 Hipertensiunea arterială malignă | 20 |
| <i>Capitolul 2. PRINCIPII GENERALE ÎN DIAGNOSTICUL POZITIV ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL HIPERTENSIUNII ARTERIALE</i> | 23 |
| 2.1 Examenul clinic al pacientului cu hipertensiune arterială | 23 |
| 2.2 Complicațiile hipertensiunii arteriale | 25 |
| 2.2.1 Creierul | 26 |
| 2.2.2 Retina | 35 |
| 2.2.3 Modificări din partea rinichiului | 35 |
| 2.2.4 Complicațiile cardiace | 36 |
| 2.2.5 Alte complicații vasculare | 39 |
| 2.2.6 Crizele hypertensive | 43 |
| <i>Capitolul 3. METODE IMAGISTICE ÎN DIAGNOSTICUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE</i> | 46 |
| 3.1. Metodele ultrasonografice | 46 |
| 3.1.1 Examenul aparatului uroexcretor | 47 |
| 3.1.2 Examenul glandelor suprarenale | 53 |
| 3.1.3 Ecocardiografia | 54 |
| 3.1.4 Ultrasonografia vaselor magistrale | 55 |
| 3.2 Metodele radiologice | 56 |
| 3.2.1 Examenul cardiovascular | 57 |
| 3.2.2 Examenul aparatului uroexcretor | 58 |
| 3.2.3 Alte investigații | 60 |
| 3.3 Tomografia computerizată | 61 |
| 3.4 Metodele angiografice | 65 |
| 3.4.1 Aortografia | 65 |
| 3.4.2 Arteriografia renală | 68 |
| 3.4.3 Angiografia suprarenalelor | 75 |
| 3.4.4 Angiografia subtractională | 76 |
| 3.5 Investigații cu radionuclizi | 77 |
| 3.5.1 Examen renal | 77 |
| 3.5.2 Investigarea suprarenalelor | 79 |

Capitolul 4. DIAGNOSTICUL UNOR FORME PARTICULARARE DE HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ SECUNDARĂ 80

- 4.1 Hipertensiunea arterială nefrogenă (renală) 80**
 - 4.1.1 Hipertensiunea arterială renoparenhimatoasă 81**
 - 4.1.1.1 Nefropatii parenhimatoase bilaterale 82**
 - 4.1.1.2 Nefropatii unilaterale 94**
 - 4.1.2 Hipertensiunea arterială renovasculară 94**
 - 4.1.2.1 Tratamentul hipertensiunii renovasculare 101**
 - 4.1.2.2 Anevrisme de artere renale 106**
 - 4.1.2.3 Tromboza și embolia arterelor renale 109**
 - 4.1.2.4 Afecțiunile inflamatorii ale arterelor renale 110**
 - 4.2 Hipertensiunea arterială endocrină 114**
 - 4.2.1 Hipertensiunea arterială din excesul de catecolamine 114**
 - 4.2.2 Hipertensiunea arterială din excesul de glucocorticoizi 119**
 - 4.2.3 Hiperproducția de mineralocorticoizi 125**
 - 4.2.3.1 Aldosteronismul primar 125**
 - 4.2.3.2 Alte forme de exces în mineralocorticoizi 133**
 - 4.3 Hipertensiunea arterială hemodinamică (cardiovasculară) 137**
 - 4.3.1 Sindromul hiperkinetic beta-adrenergic 137**
 - 4.3.2 Hipertensiunea arteriolosclerotică ("sclerotică") 138**
 - 4.3.3 Coarctarea de aortă 139**

Capitolul 5. TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE 146

- 5.1 Tratamentul nefarmacologic 148**
- 5.2 Tratamentul medicamentos 151**
 - 5.2.1 Principii generale 151**
 - 5.2.2 Selectarea medicației antihipertensive 152**
 - 5.2.3 Caracteristica principalelor medicamente antihipertensive 156**
 - 5.2.3.1 Diureticile 156**
 - 5.2.3.2 Beta-blocantele 159**
 - 5.2.3.3 Simpaticoliticele 163**
 - 5.2.3.4 Vasodilatatoarele periferice 168**
 - 5.2.3.5 Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei 172**
 - 5.3 Medicamente antihipertensive combinate 177**
 - 5.4 Selectarea medicației la hipertensivii cu patologie asociată 178**
 - 5.5 Tratamentul urgentelor hipertensive 183**
- Bibliografie selectivă 188**

Capitolul 1. DEFINIȚIA ȘI CLASIFICAREA HIPERTENSIUNII ARTERIALE

1.1. Definiția hipertensiunii arteriale

Prin hipertensiune arterială se înțelege creșterea valorilor presiunii sanguine în sistemul arterial peste cifrele considerate normale. Deci problema definiției HTA se reduce la determinarea valorilor normale.

Valorile tensiunii oscilează în limite largi pe parcursul ciclului nictemeral, adaptându-se solicitărilor organismului în situații diferite (repaus, încordare emoțională, efort fizic). Compararea valorilor TA determinate în condițiile metabolismului bazal ar fi ideală, dar nu este practică. Pentru minimalizarea variațiilor cauzate de factorii suplimentari nominalizați se recomandă ca în practică, TA să fie măsurată după un repaus de cel puțin 15 min în poziție șezândă, într-o încăpere cu temperatură normală, repetându-se procedeul după 10 min.

Cercetările epidemiologice (26, 27, 29, 57, 58, 61) au demonstrat că distribuția valorilor TA în populație este continuă și, prin urmare, pentru separarea "normotensiei" de "hipertensiune" poate fi folosită orice limită. Pe de altă parte, este știut faptul că există un risc cardiovascular continuu, asociat cu nivelul tensiunii: cu cât este mai mare TA, cu atât este mai mare probabilitatea producerii unui accident cerebral sau coronarian. Însă, această dependență se menține și la nivelul considerat normal al TA. Acest fapt face, de asemenea, arbitrară selectarea valorii "prag de normă".

"Pragul de normă" se definește actualmente prin nivelul de tensiune arterială mai sus de care este stabilit că intervenția asupra hipertensiunii arteriale reduce riscul cardiovascular.

Comitetul de Experți ai OMS a decis că persoanele mature de ambele sexe suferă de **hipertensiune arterială** dacă *valorile TA sistolice sunt mai mari sau egale cu 160 mm Hg și/sau valorile TA diastolice (faza a V-a a zgomotelor Korotkov - dispariția ultimelor zgomite) sunt egale sau mai mari cu 95 mm Hg* (3). Valorile mai mici de 140 mm Hg TA sistolică și de 90 mm Hg TA diastolică se consideră normale. Valorile tensiunii arteriale cuprinse

între cele normale și HTA (140-159 mm Hg și 90-94 mm Hg) se numesc **hipertensiune de graniță**, **hipertensiune de hotar**, **hipertensiune la limită**.

Bineînteles că toate clasificările HTA, toate metodele în baza cărora pacienții sunt clasificați în "normotensivi" și "hipertensivi" sunt convenționale. Criteriile propuse de OMS, care au la bază opiniile experților, deși pot fi considerate, într-o anumită măsură, simpliste, sunt de fapt practice, și sunt folosite actualmente în majoritatea țărilor lumii.

Utilizarea criteriilor destul de simple de definiție a HTA, este justificată și din considerentul că decizia de a interveni asupra HTA, în scopul reducerii riscurilor, depinde nu numai de nivelul tensional. Spre exemplu, în cazul indivizilor cu HTA riscul complicațiilor cardiovasculare serioase este determinat de o serie întreagă de alți factori (*tabelul 1.1*) în afară de nivelul tensional.

Tabelul 1.1

FACTORII DE RISC CARDIOVASCULAR CARE FAVORIZEAZĂ TRATAMENTUL

| |
|--------------------------------------|
| Vârstă înaintată |
| Sexul masculin |
| Afecțiuni cardiovasculare ereditare |
| Fumatul |
| Hipercolesterolemia |
| Diabetul zaharat |
| Obezitatea |
| Boli cardiovasculare suportate |
| Accidente cerebrovasculare suportate |
| Afecțiuni renale |
| Microalbuminuria |
| Sedentarismul |

Deseori, prezența unuia sau a câtorva din acești factori poate fi o determinantă a riscului mult mai importantă decât o ușoară creștere a TA. Dar, încrucișat efectele absolute ale tratamentului antihipertensiv sunt determinate de riscul cardiovascular absolut (efekte mai mari în cazul unui risc mai mare), este necesar să se reducă pragul tensional de la care începe intervenția. Cu alte cuvinte, s-ar impune introducerea altor determinante de risc cardiovascular în definiția HTA fapt, care ar face-o dificilă și inaplicabilă în practică. De aceea, acești factori nu sunt inclusi în definiția hipertensiunii arteriale, însă favorizează începerea tratamentului antihipertensiv la valori tensionale comparativ mai mici.

Tot mai mulți cercetători afirmă că limitele între normal și patologic, stabilite inițial de OMS, sunt prea mari deoarece valorile cuprinse între 140 și 160 mm Hg și 90-95 mm Hg dubleză riscul cardiovascular față de valorile pâna la 140/90 mm Hg. Actualmente în SUA se folosește clasificarea, care

definește (*tabelul 1.2*) hipertensiunea arterială de la 90 mm Hg pentru TA diastolică, valoarea de prag pentru TA sistolică rămânând aceeași(160 mm Hg).

Tabelul 1.2

CLASIFICAREA TENSIUNII ARTERIALE RECOMANDATĂ DE AHA

| limitele TA, mm Hg | Categoria |
|--|----------------------------|
| TA diastolică | |
| < 85 | tensiune arterială normală |
| 85 - 89 | tensiune normală crescută |
| 90 - 104 | hipertensiune ușoară |
| 105 - 114 | hipertensiune moderată |
| > 115 | hipertensiune severă |
| TA sistolică (când TAd nu depășește 90 mm Hg) | |
| sub 140 | tensiune arterială normală |
| 140 - 159 | HTA sistolică de hotar |
| peste 159 | HTA sistolică izolată |

1.2 Clasificarea etiologică a hipertensiunii arteriale

Clasificarea cazurilor de hipertensiune arterială se poate efectua în baza mai multor criterii, principalele fiind gradul de afectare a organelor-țintă, nivelul tensiunii arteriale și etiologia.

Există mai multe variante de clasificare etiologică a hipertensiunii arteriale (3, 30, 42, 60, 63), însă în toate se recurge la separarea cazurilor în care hipertensiunea este un simptom, o manifestare patogenetic explicabilă a unei suferințe de bază (forme denumite *secundare* sau *simptomatice*), de cele în care astfel de boli nu se depistează, aceste cazuri căpătând denumirea de *hipertensiune arterială primară* sau *esențială*. Prin urmare, diagnosticul hipertensiunii arteriale primare se stabilește prin metoda de excludere, de aceea poate fi influențat de o serie de factori subiectivi și obiectivi: experiența și cunoștințele medicului în acest domeniu, gradul de dotare a instituției respective cu aparat sofisticat, care ar permite depistarea potențialelor cauze ale bolii. Unii autori invocă aici și argumentul cunoștințelor actual limitate în acest domeniu, argumentând această teză prin descoperirea pe parcursul ultimelor decenii a mai multor forme secundare de HTA. Ei prognosează, de asemenea, o "disparație totală" a hipertensiunii esențiale odată cu progresul științei. Totuși, majoritatea specialiștilor consideră actualmente argumentata și necesară din punct de vedere practic evidențierea formelor primare și secundare ale hipertensiunii arteriale.

1.2.1 Hipertensiunea arterială primară

Starea patologică de creștere a valorilor tensiunii arteriale în lipsa unor cauze evidente de apariție a acesteia se numește hipertensiune arterială primară. La modul practic, un astfel de diagnostic stabilit deja denotă faptul că s-a efectuat un program de investigații accesibile, în urma căruia nu a fost depistată nici o afecțiune capabilă să provoace hipertensiunea.

Se consideră că circa 93-95% din hipertensiivi au forma primară a bolii (6, 30, 59, 66). În statisticile spitalelor ponderea formelor secundare de hipertensiune se ridică la 10-15%, iar în unele centre specializate chiar la 30-35%. Acest fapt demonstrează importanța dotării cu metode moderne de investigare și, în special, a factorului de preselecție a pacienților (este binecunoscută situația că în formele mai grave ale bolii, cu valori de tensiune mai ridicate, hipertensiunea secundară are o prevalență mai mare decât în cazurile cu o evoluție mai ușoară).

Toate metodele sofisticate și extrem de costisitoare de investigare în vederea excluderii tuturor formelor secundare posibile în practică nu se pot efectua la fiecare hipertensiv, de aceea, în unele cazuri diagnosticul rămâne incert: având la bază considerente de ordin practic, diagnosticul de HTA esențială se decide în baza lipsei semnelor clinice evidente ale unei boli oarecare, care ar putea fi cauza hipertensiunii.

Există o serie de situații clinice, în care probabilitatea caracterului secundar al HTA este foarte mare, de aceea este absolut necesară efectuarea unui program aprofundat de investigare. Printre acestea se numără:

- apariția HTA până la 30 ani sau după 50 ani;
- apariția bruscă a HTA și menținerea valorilor tensionale înalte;
- valori de tensiune foarte mari;
- HTA necontrolabilă, anterior ușor controlabilă cu medicamente;
- hipertensiunea arterială malignă;
- orice boli renale în antecedente;
- apariția HTA în perioada gravidației;
- evoluția în crize cu tabloul clinic tipic simpatoadrenal;
- prezența modificărilor patologice în sedimentul urinar și proteinuriei, fie și lejere, în momentul depistării hipertensiunii.

Dacă după efectuarea metodelor specializate de investigare nu a fost depistată nici o afecțiune prohipertensivă, atunci diagnosticul de hipertensiune arterială primară poate fi considerat corect.

În practică sunt frecvente cazurile de asociere a HTA cu alte boli potențial prohipertensive, cazuri în care este foarte greu ca medicul să decidă dacă patologia depistată (renală sau endocrină, etc.) constituie cauza

hipertensiunii sau are loc o simplă coincidență, chiar în cazul în care beneficiază de aparataj modern de cercetare. În special aceasta se referă la asocierea HTA cu pielonefrita cronică (care, de asemenea, este o afecțiune frecventă și, prin urmare, două patologii răspândite s-ar putea, din întâmplare, dezvolta la aceeași persoană), cu stenoza de arteră renală sau cu unele endocrinopatii. Numai faptul normalizării valorilor tensionale, în urma înălțării presupusei cauze (nefrectomia rinichiului ratatinat din pielonefrită sau revascularizarea în caz de afecțiune stenozantă a arterei renale) confirmă caracterul secundar al HTA în aceste situații dificile.

1.2.2 Hipertensiunea arterială secundară

În cazul, în care *hipertensiunea arterială este doar una din consecințele patogenetice ale afecțiunii principale*, se vorbește despre *hipertensiunea arterială secundară sau simptomatică*.

Depistarea formelor secundare de HTA are o importanță practică deosebit de mare, influențând ordinea priorităților terapeutice și selectarea medicamentelor. În cazul unor forme potențial-curabile de hipertensiune ca, de exemplu, coarctarea de aortă, feocromocitomul, stenoza de arteră renală, depistarea la timp poate determina soarta pacientului prin vindecare în urma intervenției chirurgicale.

Actualmente sunt cunoscute circa 80 de stări patologice, care pot cauza hipertensiunea arterială, principalele fiind prezentate în tabelul 1.3.

Tabelul 1.3

PRINCIALELE CAUZE ALE HIPERTENSIUNII ARTERIALE SECUNDARE

1. RENALE

1.1. Renoparenhimatoase

- glomerulonefrita cronică
- glomerulonefrita acută
- pielonefrita cronică
- nefrita intersticială
- nefropatia obstructivă
- nefrolitiază (cu pielonefrită sau nefropatie obstructivă)
- nefropatia diabetică
- nefropatia în bolile de sistem (lupusul eritematos de sistem, poliartrita nodoasă, sclerodermia sistemică etc.)
- rinichiul polichistic
- hidronefroza
- amiloidoza renală
- tuberculoza renală
- anomaliiile de dezvoltare (hipoplazie renală etc.)
- tumorile renale

1.2. Renovascularare (vasorenale)

- ateroscleroza arterelor renale
 - displazie fibromusculară de artere renale
 - aortoarterita
 - trombembolism de artere renale
 - anomalii de dezvoltare a arterei (hipoplazie, anevrism)
 - comprimarea din exterior a arterei (tumoare, hematom, ţesut fibros etc.)
 - nefroptoză
- 2. ENDOCRINE**
- feocromocitomul
 - tumoare cromafină extraadrenală
 - hiperproducție de glucocorticoizi (sindrom Cushing)
 - hiperproducție de mineralocorticoizi (sindrom Conn)
 - enzimopatii congenitale
 - tireotoxicoză
 - acromegalie
 - hiperparatiorezoza
 - tumori secreteante de renină (în special renale)
- 3. HEMODINAMICE (cardio-vasculare)**
- ateroscleroza aortei
 - sindrom hiperkinetic beta-adrenergic
 - coarcație de aortă
 - insuficiență aortică gravă
 - canal arterial persistent
 - fistule arteriovenoase
 - eritremie
 - bloc atrioventricular complet
- 4. DIN AFECȚIUNEA SISTEMULUI NERVOS (neurogene)**
- tumori cerebrale
 - traume cerebrale
 - encefalite (meningoencefalite)
 - hemoragii subarahnoidale
 - sindrom diencefalic
 - stenoza arterelor cerebrale cu ischemia creierului
 - neurita nervului *glosofaringeus*
 - sindrom Guillain-Barre
 - disautonomie
- 5. EXOGENE**
- intoxicație cu plumb, cadmiu, taliu etc.
 - utilizarea glucocorticoizilor
 - utilizarea mineralocorticoizilor
 - contraceptive administrate pe cale orală
- 6. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ DE SARCINĂ**

Unele comentarii par a fi necesare chiar la prima parcurgere a acestei clasificări:

- unele forme de HTA secundară sunt mai dificil de clasificat deoarece au mecanisme patogenice caracteristice mai multor grupe;
- unii autori preferă să evidențieze doar primele 4 grupe de HTA secundară, referind HTA de sarcină și cele medicamentoase la HTA endocrină. Noi am considerat necesar să urmăm recomandările experților OMS

și să evidențiem grupele 5 și 6 separat, ca având particularități distinctive sub aspect de patogenie și evoluție clinică;

- numai o parte din HTA secundare sunt curabile;
- diversele forme de HTA secundară se întâlnesc cu o frecvență diferită, unele din ele fiind foarte rare.

1.3 Clasificarea hipertensiunii arteriale în baza datelor clinice și a unor parametri paraclinici

A fost deja menționat faptul că, în afară de criteriul etiologic, o serie de alte criterii pot fi puse la baza clasificării hipertensiunii arteriale. Spre exemplu, unele forme de HTA se manifestă prin creșterea atât a TA sistolice, cât și a celei diastolice, iar alteori se observă o HTA sistolică izolată sau numai HTA diastolică (mult mai rar). Cunoașterea acestor variante de hipertensiune arterială are o importanță practică mare, deoarece poate îndrepta în direcția corectă procesul de diagnostic diferențial chiar din momentul măsurării TA.

Tabelul 1.4

FORMELE ETIOLOGICE DE HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ CARE EVOLUEAZĂ CU HTA SISTOLICĂ IZOLATĂ

- atheroscleroza aortei (HTA "sclerotică")
- sindromul hiperkinetic beta-adrenergic
- hipertiroidism
- anemie
- fistula arteriovenoasă
- insuficiență aortică
- boala Paget
- beri-beri

HTA "sclerotică" constituie una dintre cele mai frecvente forme de hipertensiune arterială la persoanele în vîrstă, la fel cum sindromul hiperkinetic la tineri (*tabelul 1.5*). Alte forme de HTA sistolică izolată se întâlnesc rar (insuficiență aortică) sau foarte rar (fistula arteriovenoasă). Clasificarea HTA după criteriul frecvenței prezintă un deosebit interes din punct de vedere practic.

Evident că frecvența formelor de HTA este în funcție de vîrstă pacienților, de selecția lor, de metodele de diagnosticare pe care le posedă instituția medicală. Datele din tabelul 1.6 ilustrează importanța ultimilor doi factori. Se poate observa că în formele HTA, la care tabloul clinic are trăsături destul de specifice (sindrom Cushing, feocromocitom), numărul cazurilor depistate în populația generală și la contingentele preselecționate este aproape

același. În ceea ce privește formele de HTA secundară, a căror confirmare cere metode specializate, cifrele din tabel se deosebesc semnificativ (HTA renovasculară, sindrom Conn).

Tabelul 1.5

CLASIFICAREA HIPERTENSIUNII ARTERIALE DUPĂ CRITERIUL FRECVENTEI

| <i>Forme frecvente</i> | <i>Forme rare</i> | <i>Forme foarte rare</i> |
|---|--|--|
| HTA esențială Glomerulonefrita cronică Pielonefrita cronică HTA sclerotică | Feocromocitom | Tumori renale (reninoame) |
| HTA renovasculară Sindrom hiperkinetic | Aldosteronism primar Mic rinichi unilateral Colagenoze (PAN, LES) | Tumora Wilms Hipoplazie renală |
| Rinichi polichistic | Tuberculoza renală | Enzimopatie corticosuprarenală Hipertiroïdism Hiperparatiroidism Acromegalie HTA "neurogenă" HTA medicamentoasă Hematom pericapsular Fistula arteriovenoasă |
| Coarctație aortică | Nefropatie gravidică Insuficiență renală terminală Insuficiență aortică Bloc atrioventricular complet | |
| Sindrom Cushing | | |

Unul dintre cele mai simple și mai evidente criterii ce se pot folosi în clasificarea HTA îl constituie gradul elevării valorilor tensiunii. În cercetările epidemiologice, de exemplu, se recurge mai des la divizarea (conform valorilor TA diastolice) în HTA ușoară (TAd 95 - 104 mm Hg), medie (TAd 105 -114 mm Hg) și severă (TAd mai mare de 114 mm Hg). În experiența noastră în circa 70% din cazurile de HTA din populație valoarea TAd este de până la 105 mm Hg, în 20% HTA are forma medie, iar în 10% TAd-ul depășește 115 mm Hg (61). O repartiție similară a fost observată și în unul din cele mai mari studii populatională, pe un eșantion de aproape 160 mii locuitori din SUA - Hypertension Detection and Follow-Up Program (HDFP): 70%, 20% și 10%, folosind aceleași criterii de HTA ușoară, medie și severă (26,27). Aceste rezultate ar putea servi pentru orientarea medicului generalist în vederea structurării programului de depistare și tratare a HTA la fiecare sector.

Clasificarea HTA conform nivelului TA este foarte convențională (au fost propuse și alte valori-limită ale TAd pentru definirea formei grave, medie și ușoare de HTA: respectiv 115, 105 și 100 mm Hg) și are mai mult valoare de prognoză, dacă se are în vedere faptul că proporțional cu creșterea TA

sprește riscul complicațiilor. Experții OMS recomandă utilizarea termenilor de HTA ușoară, gravă (severă) și medie numai în sens descriptiv.

Tabelul 1.6

**FRECVENȚA FORMELOR DE HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ÎN CONDIȚII DE TESTĂRI POPULATIONALE ȘI ÎN CLINICI DE SPECIALITATE
(după G. Williams, E. Braunwald, 1987)**

| <i>Diagnostic</i> | <i>Populația generală, (%)</i> | <i>Clinici de specialitate, (%)</i> |
|----------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| HTA esențială | 92 - 94 | 65 - 85 |
| HTA renală | | |
| parenhimatoasă | 2 - 3 | 4 - 5 |
| renovasculară | 1 - 2 | 4 - 16 |
| HTA endocrină | | |
| aldosteronism primar | 0,3 | 0,5 - 12 |
| sindrom Cushing | 0,1 | 0,2 |
| feocromocitom | 0,1 | 0,2 |
| contraceptive orale | 2 - 4 | 1 - 2 |
| Diverse | 0,2 | 1 |

Întrucât în practică se pot întâlni cazuri, în care valorile tensiunii sunt mari, acestea comportând un risc cardiovascular sporit, fără manifestări organice evidente și viceversa, o importanță practică deosebită o are clasificarea în dependență de leziunea organelor-țintă a HTA (preconizată de fapt pentru HTA esențială) (3).

Stadiul 1. În acest stadiu nu există semne obiective că ar fi afectate organele-țintă

Stadiul 2. Se depistează cel puțin unul din următoarele semne de afectare a organelor-țintă:

- hipertrofia ventriculului stâng (radiologic, ECG, ecografic);
- îngustarea generalizată sau locală a arterelor retinei;
- proteinurie lejeră și/sau o ușoară creștere a creatininei plasmaticice (1,2 - 2,0 mg/dl);
- plăci aterosclerotice demonstrate angiografic sau la ultrasonografie (în arterele carotide, iliace, femorale și în aortă)

Stadiul 3. Afecțiunile organelor-țintă devin simptomatice, ele includ:

- *Cord:*
 - * angina pectorală;
 - * infarctul miocardic;
 - * insuficiența cardiacă;

- Creier:
 - * atacul ischemic tranzitoriu;
 - * ictusul;
 - * encefalopatia discirculatorie hipertensivă avansată;
- Retină:
 - * hemoragiile și exudatele cu sau fără edem papilar;
- Rinichi:
 - * hipercreatinemia mai mare de 2,0 mg/dl;
 - * insuficiența renală;
- Vase:
 - * anevrismul disecant de aortă;
 - * afecțiunile arteriale ocluzive simptomatice.

O importanță practică deosebit de mare o are clasificarea HTA în baza criteriului curabilității deoarece evidențiază formele la care pacienții pot fi vindecați în urma unui tratament radical. Printre acestea se pot enumera: feocromocitomul, aldosteronismul primar, sindromul Cushing, tumoarea secretantă de renină, HTA renovasculară, coarctarea de aortă, micul rinichi unilateral, hipertiroidismul.

În baza tipului hemodinamic se evidențiază forme hiperkinetice, normo- și hipokinetice ale HTA. La cele hiperkinetice se referă în special formele HTA secundare care evoluează cu HTA sistolică izolată (sindrom hiperkinetic beta-adrenergic, anemie, hipertireoză, fistule arteriovenoase etc.), deși în unele forme de HTA esențială se observă, de asemenea, hemodinamică de tip hiperkinetic (debit cardiac crescut și rezistență periferică totală joasă). Se consideră, că în stadiile inițiale ale HTA primară are loc aproape permanent o creștere disproportională a DC față de RTP scăzută. Cu progresarea bolii în urma modificărilor peretelui vascular și creșterii RTP hemodinamica trece prin normokinetică și devine hipokinetică în majoritatea absolută a formelor avansate de HTA esențială.

Sunt foarte utile încercările de a aprecia tipul hemodinamicii pacientului înainte ca acesta să fie supus aparatelor medicale speciale (reografia cu impudență, ecocardiografia), chiar la patul bolnavului. Depistarea TA pulsative mari, a tendonței spre o tahicardie, a tonului Traube la compresia arterei, deseori în asociere cu un suflu sistolic în toată aria precordială, dar mai pronunțat deasupra aortei, denotă o stare hiperkinetică marcată, ce se poate observa și la HTA esențială, dar mai des la sindromul hiperkinetic beta-adrenergic, hipertireoză sau anemie.

Pentru a clasifica HTA se poate folosi și nivelul plasmatic al unor substanțe esențiale pentru apariția și perpetuarea bolii. Se evidențiază forme hiper-, normo- și hiporeninice ale HTA, ca și forme normo- și

hiperadrenergice. Deși interesul inițial pentru semnificația reninemiei a scăzut, dozarea ARP poate avea, totuși, o importanță deosebită pentru orientarea etiologică (tabelul 1.7) și prognozare, dată fiind evoluția mai gravă, cu un numar mare de complicații precoce la HTA hiperreninemică.

Tabelul 1.7

FORMELE DE HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ÎN RAPORT CU NIVELUL ACTIVITĂȚII RENINEI PLASMATICE

| Nivelul ARP | Ponderea | Caracteristici | Formele etiologice |
|-------------|----------|---|--|
| Scăzut | 30 % | volum extracelular scăzut, diureticile au efect bun, evoluție mai puțin severă | HTA esențială, aldosteronism primar, sindrom mineralocorticoid |
| Înalt | 15 % | TAd crescută, retinopatie avansată (3-4), adesea complicații cardiovasculare, evoluție severă, beta-blocantele eficiente, IECA eficienți | HTA malignă (esențială sau simptomatică), tumori reninsecreante, HTA renovasculară, tumoră Wilms, insuficiență renală acută, feocromocitom (uneori) |
| Normal | 55 % | fără semnificație deosebită | |

Dozarea nivelului catecolaminelor plasmatice, reninei, aldosteronului necesită un utilaj medical complicat, este o operație costisitoare și, prin urmare, poate fi făcută doar în unele centre specializate. De aceea pare a fi destul de argumentată și rațională evidențierea formei hiperadrenergice și a formei volumdependente (hiporeninice) de HTA numai în baza semnelor clinice. La persoanele cu forma hiperadrenergică a HTA se depistează semne clinice de hipersimpaticotonie cu dermografism alb pronunțat, cu tendință spre tachicardie, extrasistolie, cu TA pulsativă înaltă, cu proba clino-ortostatică pozitivă. Deseori pacientul acuză dureri în regiunea cordului, palpitații, pulsării în regiunea capului și hiperemia feței, transpirații, anxietate și senzația de încordare psihemoțională. La aceste persoane sunt frecvente crizele neurovegetative, iar TA poate atinge valori destul de ridicate, dar cu evoluție labilă. În urma aplicării terapiei cu beta-blocanți se obține un efect pozitiv. Evoluția labilă a valorilor tensionale nu trebuie interpretată ca un indice al evoluției ușoare deoarece complicațiile, în special cerebrovasculară, se dezvoltă

frecvent în cazurile netratate.

Forma volum-dependentă a HTA, cu inițierea terapiei cu diuretice, se poate depista chiar în urma primului examen medical pe baza semnelor de retenție a apei: *habitus pletoricus*, edeme perioculare matinale și “rotunjirea” feței dimineață, edemarea degetelor, parestezii, oligurie tranzitorie. La aceste persoane se observă o tendință spre obezitate, dermografismul roșu pronunțat, bradicardia. Este caracteristică relația dintre creșterile de tensiune și episoadele de consum abuziv de lichid și/sau sare.

1.4 Hipertensiunea arterială malignă

La capitolul clasificare este imposibil să nu menționăm hipertensiunea arterială malignă, care este forma clinică a bolii, cu o evoluție rapidă spre cele mai serioase complicații (insuficiență renală progresivă, insuficiență ventriculară stângă și accidente cerebrale vasculare) și sfârșitul nefast (în perioada premergătoare apariției medicamentelor antihipertensive efective circa 80 % din bolnavi decedau în timp de un an (36)).

Sindromul HTA maligne se poate dezvolta atât în cazul HTA esențiale (2-3 %), cât și în cazul formelor secundare (în aproximativ 10 - 20% cazuri, conform unor autori (60, 63, 68), deși date epidemiologice clare, referitoare la incidența HTA maligne nu sunt (35). În ultimii ani în Occident se observă o reducere a numărului de cazuri de HTA malignă, explicabilă, probabil, prin ameliorarea depistării și tratamentului antihipertensiv.

Criteriile de recunoaștere a sindromului HTA maligne sunt:

- retinopatie hipertensivă de gradul III sau IV;
- valori ale tensiunii extrem de mari (TAd mai mare de 130 mm Hg), susținute, cu rezistență relativă la medicația convențională;
- alterare funcțională renală relativ rapidă;
- manifestări variabile, dar de obicei foarte pronunțate, din partea celorlalte organe-țintă.

Leziunea morfologică caracteristică HTA maligne este *necroza fibrinoidă* a arterelor mici și arteriolelor. Ea constă într-o intensă exudare a proteinelor plasmatici în peretele arterial, fenomen ce se produce, probabil, în urma permeabilității crescute și a leziunilor endoteliale. De asemenea, se observă necroza celulelor musculare, tromboza lumenului, modificări inflamatorii ale peretelui vascular (în terminologia adoptată de unii autori - endarterita proliferativă sau microangiopatia trombotică). Vindecarea procesului duce la o îngroșare fibroasă exterană a vasului. Depunerea difuză a fibrinei în vase poate provoca fragmentarea eritrocitelor și duce la aşa-numita anemie hemolitică microangiopatică. Necroza fibrinoidă are loc în toate vasele și determină leziunea ischemică severă a creierului, cordului, retinei și a celorlalte organe. Ea este deosebit de pronunțată în rinichi, unde sunt afectate în spe-

cial arteriolele glomerulare aferente și arterele interlobulare mici, producând atrofia nefronilor și conducând la insuficiență renală progresivă. Deopotrivă cu arteriolita și glomerulita necrotizantă, în unele vase renale se observă îngroșarea și stratificarea pronunțată a peretelui, imprimându-i aspectul “foițelor de ceapă” secționate. Se consideră că astfel de modificări apar în urma rezolvării leziunilor necrotice.

Actualmente se consideră că gradul de afectare a rinichilor determină prognоза într-o măsură mai mare cōparativ cu gradul majorării TA. Totodată, în unele cazuri, tratamentul efectiv al HTA maligne aplicat bolnavilor care inițial necesitau hemodializă (4, 15, 28) conduce la îmbunătățirea considerabilă a funcției renale.

Modificările fundului ocular sunt specifice HTA maligne și constau în apariția hemoragiilor (lineare sau în formă de flacără), exudatelor, petelor sub formă de “nourași de bumbac” și a edemului papilei nervului optic. Hemoragiile existente într-un singur ochi nu sunt suficiente pentru a stabili diagnosticul de HTA malignă și pot apărea și în urma unui accident vascular retinian (spre exemplu ocluzia unei ramuri a venei retinale, care de asemenea se întâlnește mai frecvent la bolnavii de HTA).

Petele cu aspectul de “nourași de bumbac” se datorează ariilor de infarct al stratului de fibre nervoase ale retinei, iar așa-numitele exudate “dure” sunt cauzate de plasmoragii - ieșirea plasmei din vasele mici lezate, cu formarea de depozite refractare ce au un conținut sporit de lipide. “Exudatele dure” tend să se formeze mai des paramacular, creând o imagine cunoscută sub denumirea de stea maculară. Hemoragiile, petele “nourași de bumbac” și edemul papilar pot dispărea în câteva săptămâni de la declanșarea tratamentului antihipertensiv efectiv, pe când exudatele “dure” persistă timp de câteva luni.

Semnele clinice ale HTA maligne nu sunt specifice și variază de la caz la caz. Tulburările de vedere și cefaleia pronunțată sunt considerate drept semne clinice precoce și constituie deseori motivul pentru care pacientul se adresează medicului. Printre simptome se mai pot observa vertigile, vomă, crampele abdominale, convulsiile și tulburările de cunoștință, stările de leșin, mai rar hemoptizia și edemul pulmonar, mai des dispneia nocturnă paroxistică. Este important să nu se treacă cu vederea cauzele mai rare dar curabile ale HTA maligne (care pot fi fatale) ca de exemplu, feocromocitonul, în care anamnesticul deseori sugerează diagnosticul.

Până nu demult se încerca diferențierea HTA maligne de variantele foarte apropiate, considerate faze premergătoare ale HTA maligne și denumite HTA accelerată, singura deosebire dintre ele constând în lipsa edemului papilar pe lângă hemoragii și exudate (retinopatie de gradul III). Ulterior s-a demonstrat că edemul papilar reflectă edemul cerebral (fig.3.12) și că prezența papiloedemului (retinopatie de gradul IV) nu modifică prognоза, comparativ cu bolnavii ce prezintă numai hemoragii și exudate (1). De aceea în prezent

nu se consideră necesară contrapunerea HTA maligne și HTA accelerate, ca fază premergătoare a acesteia. Un argument suplimentar în acest sens, pe lângă lipsa semnificației prognostice, îl constituie subiectivismul diagnosticării edemului papilar. Nu considerăm productive nici încercările de a substitui termenul de hipertensiune arterială malignă cu "HTA cu evoluție accelerată" (54) sau cu termenul de "HTA progresivă", încercări făcute din cauză că actualmente proghnoza acestui sindrom s-a îmbunătățit considerabil.

Prognosă depinde și de etiologia HTA maligne: progresarea spre insuficiență renală terminală este mai rapidă în cazurile de etiologie renală. În schimb, atunci când dializa a început, pacienții cu afecțiuni renale o duc mai bine decât cei cu HTA esențială: 100% șanse de supraviețuire pe o perioadă de 5 ani, comparativ cu 79% în cazul hipertensiunii esențiale (33).

Ponderea formelor de etiologie renală a sporit la 70-80% în seriile recente, comparativ cu 45-50% din cazurile de HTA malignă observate în anii 50-60 (35), fapt ce se datorează, probabil, largirii posibilităților de diagnosticare. Se depistează mai des glomerulonefrita cronică primară (până la 25-30% din cazurile de HTA malignă) sau secundară (15-20%). Ultima este provocată frecvent de LES, PAN, sclerodermă. Hipertensiunea renovasculară este considerată printre cauzele frecvente ale HTA maligne (10-25% în serii diferite), fiind potențial curabilă prin angioplastie transluminală sau operație chirurgicală. Printre cauzele frecvente de HTA malignă unii consideră și feocromocitomul. În aldosteronismul primar și în sindromul Cushing malignizarea hipertensiunii arteriale se observă destul de rar.

Capitolul 2. PRINCIPII GENERALE ÎN DIAGNOSTICUL POZITIV ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL HIPERTENSIUNII ARTERIALE

2.1 Examenul clinic al pacientului cu hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială are, de obicei, o evoluție îndelungată de zeci de ani de zile. La început boala are un caracter pur funcțional, fără nici o modificare nici la nivelul vaselor, nici la nivelul organelor-țintă. Cu timpul însă, modificările organice provoacă manifestări clinice, în funcție de schimbările survenite în organele-țintă, de complicațiile apărute, de asocierile morbide prezente.

Pacientul cu HTA poate apărea în câmpul de vedere al medicului la diferite etape de evoluție a bolii. De multe ori HTA este descoperită întâmplător la persoanele fără nici un simptom. Alteori, pacientul solicită doctorul în urma apariției manifestărilor unei complicații serioase a HTA.

Examenul clinic al unui hipertensiv poate furniza informație importantă pentru determinarea:

- posibilului factor etiologic;
- gradului de avansare a bolii și a variantei de evoluție clinică;
- antrenării organelor-țintă;
- prezenței factorilor de risc asociați;
- factorilor importanți pentru decizia tactică terapeutică.

În **anamneză** se va acorda atenție următoarelor aspecte:

- prezența HTA sau a altor afecțiuni cardiovasculare la membrii familiei;
- boli cardio-vasculare, cerebro-vasculare sau renale în antecedente;
- durata cunoscută a HTA la pacientul concret și nivelele tensionale;
- eficiența și efectele secundare ale medicației antihipertensive precedente;
- semne de HTA secundară (de exemplu, crampe musculare și slăbiciune

marcată la aldosteronismul primar sau palpitații, sudorație excesivă și cefalee periodică în feocromocitom);

- factorii psihico-emocionali și de alimentare (spre exemplu, consumul abuziv de alimente sărate);

- medicamente folosite, deoarece multe din ele au acțiune prohipertensivă sau influențează eficiența preparatelor antihipertensive (sterioizi, contraceptive orale, antiinflamatorii nesteroidi, antidepresante triciclice, inhibitorii MAO, decongestante nazale etc.).

Examenul obiectiv la un pacient cu HTA va include neapărat următoarele aspecte:

- măsurarea repetată (peste 10-15 min) a TA;

- măsurarea TA la brațul contralateral;

- determinarea înălțimii și masei corporale;

- în regiunea cervicală: turgescența venelor, dimensiunile glandei tiroide, suflurile vasculare;

- cordul: aprecierea frecvenței contracțiilor, dimensiunilor, prezența suflurilor și zgomotelor supraadăugate, ritmul;

- abdomenul: sufluri, mărirea rinichilor, mase suplimentare, dilatarea aortei;

- extremitățile: pulsajie diminuată, sufluri, edeme;

- examen neurologic;

- funduscopie.

Informație foarte utilă, uneori decisivă, se poate obține chiar la inspecție.

Obezitatea trunculară poate semnala un sindrom Cushing, în special dacă este însoțită de manifestările cutanate respective. Paloarea tegumentelor este o manifestare frecventă a oricărei afecțiuni însoțite de insuficiență renală. Hirsutismul ar putea indica o HTA endocrină, în special din glucorticism suprarenalian sau din bloc enzimatic congenital cu exces de mineralocorticoizi.

Atrofia pielii este un fenomen frecvent în cazul HTA din sindromul Cushing, la fel ca și striile rozacee. Sclerozarea pielii, în special însoțită de sindrom Raynaud, conduce procesul de diagnosticare a unui hipertensiv spre sclerodermia sistemică. Tromboflebitele superficiale și profunde, însoțite de manifestările de arteriolită (ulcerații digitale, *livedo reticularis*) și de capilarite (teleangiectazii) pot semnala afectarea cutanată dintr-o patologie de sistem, îndeosebi LES.

Turgescența marcată a venelor jugulare în cazul pacientului cu HTA atestă decompensarea gravă biventriculară, mai ales dacă se observă și ortopneea sau dispnea nocturnă paroxistică. Ralurile de stază sunt un element important și indică majorarea presiunii telediastolice în ventriculul stâng până la un nivel suficient pentru a provoca acumularea lichidului în alveole, orienteză spre reducerea urgentă a valorilor tensionale ridicate.

Diferența de puls între membrele superioare și inferioare sugerează

coarctarea aortică, deși se poate întâlni și la arterita Takayasu. La un hipertensiv în stare critică poate semnala o disecție de aortă.

Aprecierea pulsării și auscultarea vaselor periferice în porțiunile accesibile constituie un element important al examinării hipertensivului. Depistarea leziunilor stenozante ale membrelor inferioare și ale arterelor brachiocefalice în cazul unui bărbat peste 50 ani, mărește mult probabilitatea HTA renovasculară prin ateroscleroză de artere renale. Suflul sistolic în proiecția arterelor renale, în special cu componentă diastolică, confirmă această presupunere.

Prezența zgomotului IV la auscultare reflectă complianța ventriculară afectată în cardiopatia hipertensivă, precede la o diferență mare de timp mărirea ariei matității cardiaice.

Auscultația suflului diastolic al insuficienței aortale poate contribui substanțial la aprecierea etiologiei unei hipertensiuni arteriale sistolice. Dar la pacienții cu HTA îndelungată și gravă, acest suflu poate semnala disecția aortică cu extenție proximală spre valva aortală.

Durerile abdominale pot reflecta ischemie abdominală, care poate apărea în urma:

- 1) leziunii atherosclerotice a arterelor mezenterice la un hipertensiv cu atheroscleroză avansată;
- 2) leziunii arteriale din vasculite de sistem;
- 3) leziunii arteriolare în HTA malignă.

De cele mai multe ori, însă, ele sunt nespecifice sau reflectă afectarea renală (colică renală, rinichi polichistic, rinichi flotant etc.).

Oliguria poate însemna progresarea rapidă a insuficienței renale, iar poliuria se poate observa în stadiul inițial al insuficienței renale, la diabet zaharat sau hiperaldosteronism primar.

Prin palparea abdomenului se pot depista masele suplimentare, rinichiul mărit (polichistoza, hidronefroză), rinichiul flotant sau ectopic. La toți pacienții mai în vîrstă se va efectua palparea aortei în scopul depistării anevrismelor atherosclerotice de aortă, care rareori pot implica și arterele renale.

Examinarea fundului ocular este parte inherentă a consultărilor clinice la care este supus pacientul cu HTA, furnizează informații extrem de importante în fiecare caz. Gradul modificărilor vasculare permite aprecierea severității HTA, duratei și complicațiilor ei.

2.2 Complicațiile hipertensiunii arteriale

Modificările vaselor în urma HTA sunt difuze, observându-se în diferite grade în întreg sistemul arterial, dar cu precădere în creier, inimă, ochi și rinichi, organe care au căpătat denumirea de "organe-țintă" ale HTA.

2.2.1 Creierul

a) Accidentul cerebral vascular major (ictusul)

Actualmente este de netăgăduit creșterea graduală a frecvenței ictusului odată cu creșterea valorilor TA. Printre predictorii ictusului HTA este cel mai puternic, deși au fost identificați și alți FR independenți ca fumatul, nivelul CS plasmatic și, posibil, nivelul fibrinogenului plasmatic.

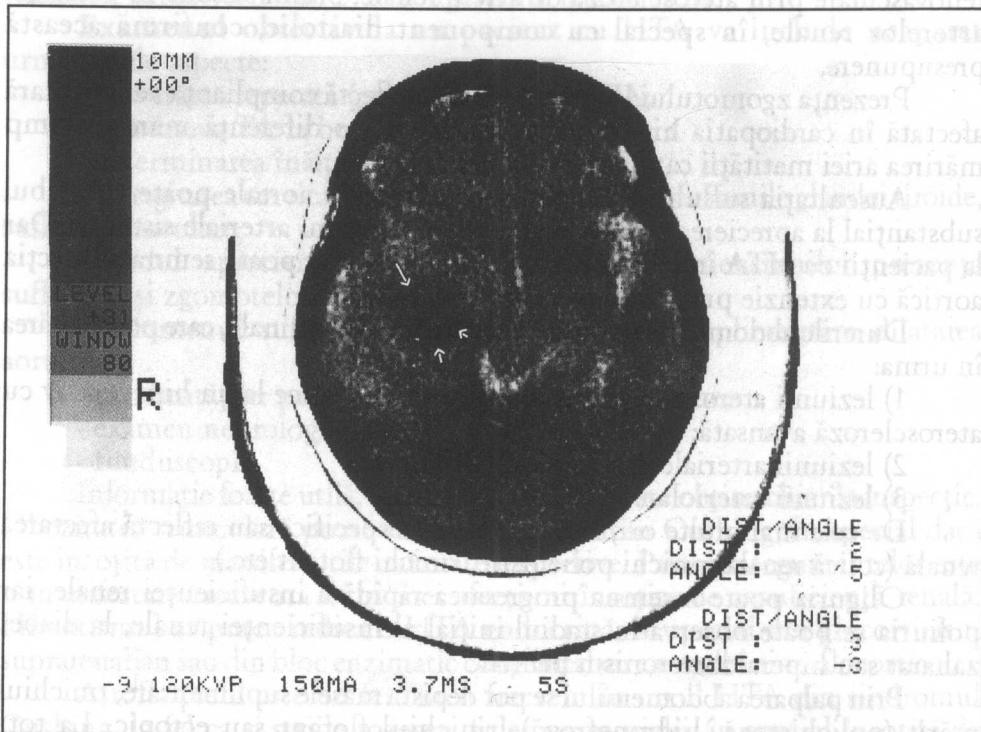


Fig. 2.1 Tomografia computerizată a creierului la o pacientă cu hematom intracerebral. Leziunea este localizată în lobul parietal, este înconjurată de o zonă de edem cerebral, care comprimă coarnele anterioare ale ventriculului lateral. (Centrul de diagnosticare medicală Chișinău; Dr. Conțrev M.)

Aproximativ 10 % din toate cazurile clinice de ictus sunt **hemoragii cerebrale**. De obicei ele apar în urma rupturii anevrismelor mici saculare, care se formează în HTA la nivelul arterelor cerebrale perforante. (Pentru prima dată acest tip de leziune anevrismatică vasculară a fost descris în 1889 de către Charcot și Bouchard, depistat în arterele perforante la examinarea microscopică a țesutului cerebral comprimat între 2 lame de sticlă). Aceste anevrisme se formează și în vasele foarte mici (au fost demonstreate în artere cu diametrul 50-200 microni) în special la bifurcație și cu predilecție în

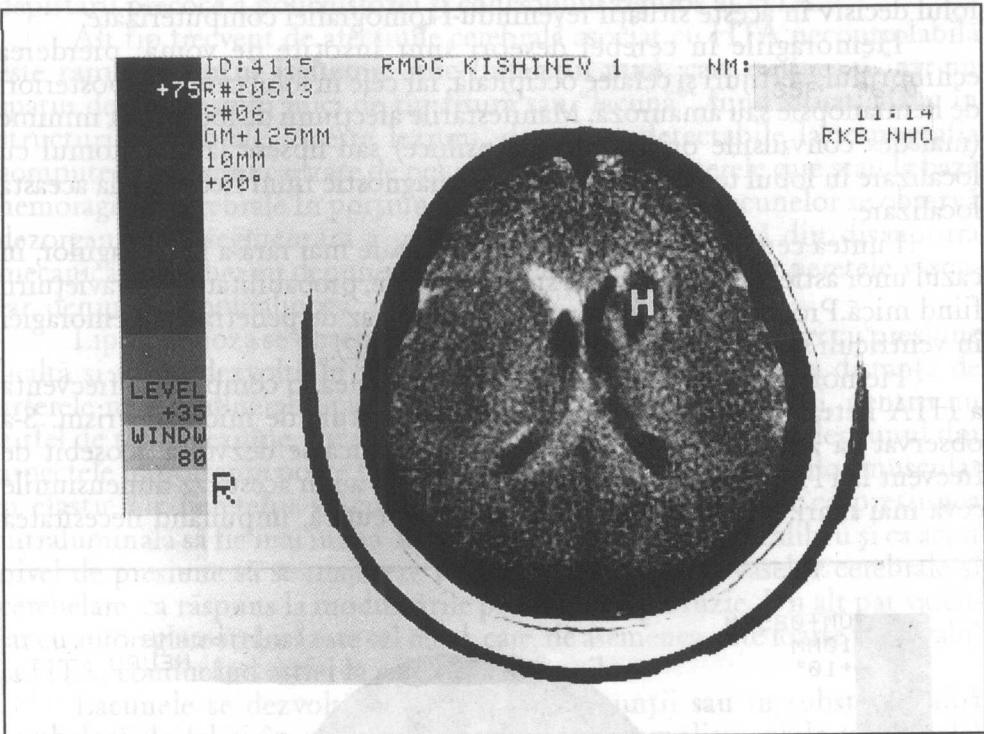


Fig.2.2 Tomografia computerizată a creierului. Hematom intracerebral paraventricular stâng cu invadarea ventriculilor laterali. (Dr. Conîrev M.)

ramurile laterale ale arterelor striate și în arterele perforante ale cortexului. Densitatea maximă a acestor anevrisme este în *putamen*, *globus pallidus*, *nucleus caudatus*, *talamus* și *capsula externa*. În ordinea frecvenței afectării, regiunile creierului se repartizează în felul următor:

- *putamenul și capsula interna* (50% din cazuri);
- diferite părți ale substanței albe ca, spre exemplu, lobul frontal, *corona radiata*;
- *talamusul*;
- emisferile cerebelare;
- puntea.

Comparat cu infarctul (ramolimentul) cerebral, tabloul clinic al hemoragiei se caracterizează printr-un început de obicei brusc, cefalee pronunțată, vomă și tulburări de cunoștință, semnele și simptomele fiind de cele mai multe ori progresive. În infarctul cerebral pierderea cunoștinței se întâlnește rar, numai în caz de afectare extensivă sau de leziune trunchiulară. De menționat că diferențierea ictusului hemoragic de cel ischemic, numai în baza datelor clinice, este dificilă chiar și pentru neurologii experimentați,

rolul decisiv în aceste situații revenindu-i tomografiei computerizate.

Hemoragiile în cerebel deseori sunt însoțite de vomă, pierderea echilibrului, vertiguri și cefalee occipitală, iar cele în lobii cerebrali posteriori de hemianopsie sau amauroză. Manifestările afectiunii de focar sunt minime (mai des convulsiile ori tulburările psihice) sau lipsesc la hematomul cu localizare în lobul temporal, greșelile de diagnostic fiind frecvente la această localizare.

Puntea cerebrală este un loc de dezvoltare mai rară a hemoragiilor, în cazul unor astfel de leziuni coma survine repede, probabilitatea supraviețuirii fiind mică. Prognoza este foarte serioasă și în caz de penetrare a hemoragiei în ventriculi sau în spațiul subarahnoidal (fig. 2.2).

Hemoragia subarahnoidală este, de asemenea, o complicație frecventă a HTA nefratate, dezvoltându-se la fel din ruptura de microanevrism. S-a observat că anevrismele cauzate de HTA cronică se dezvoltă deosebit de frecvent la HTA în urma polichistozei renale și au în acest caz dimensiunile ceva mai mari. Acest fapt are implicare terapeutică, impunând necesitatea

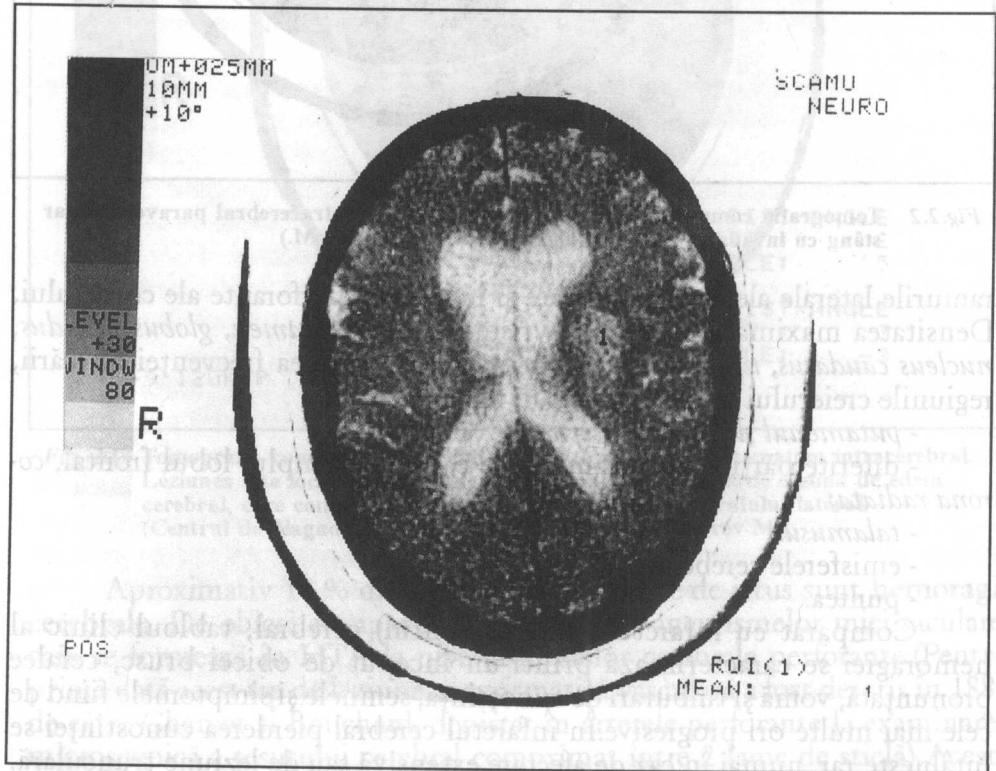


Fig.2.3 Ictus ischemic pe stânga în bazinul arterelor lenticulo- și palidostrate. (Tomografie computerizată)

depistării precoce a polichistozei și controlului riguros al HTA.

Alt tip frecvent de afecțiune cerebrală asociat cu HTA necontrolabilă este **ramolismentul ischemic mic** (infarctul mic), care evoluează într-un spațiu de dimensiuni mici de tip fisură sau "lacună", fiind situat adânc în structurile cerebrale. Aceste leziuni, deseori nedetectabile la tomografia computerizată, sunt cauzate de ocluzia uneia dintre arterele care stau la baza hemoragiilor cerebrale. În porțiunea de artere proximală lacunelor se observă dezorganizarea segmentară a peretelui vascular, provenită din disruptura mecanică a intimei cu depunerea constituentelor plasmei în peretele vascular, denumită lipohialinoză.

Lipohialinoza se observă în vasele adiacente arterelor mari cu presiune înaltă și nu se dezvoltă în vasele de calibră identic, situate la distanță de arterele mari. Vulnerabilitatea acestor artere mici ale creierului, pentru un astfel de tip de leziune, încă nu și-a găsit explicația definitivă, deși unul din aspectele importante poate fi dezvoltarea relativ slabă a straturilor muscular și elastic ale peretelui vascular. De asemenea, este posibil ca presiunea intralumină să fie mai înaltă decât în alte artere de același calibră și ca acest nivel de presiune să se majoreze în timpul autoreglării vaselor cerebrale și cerebelare, ca răspuns la modificările presiunii de perfuzie. Un alt pat vascular cu autoreglare strânsă este cel renal, care, de asemenea, este foarte vulnerabil la HTA, conducând astfel la pierderea nefronilor.

Lacunele se dezvoltă mai des la baza punții sau în substanța albă cerebelară, la fel și în regiunea subcapsulară. Ramolismentele (infarctele) lacunare în urma afecțiunilor arterelor mici sunt responsabile de aproximativ 1/4 din toate ictusurile ischemice și, de obicei, se prezintă ca episoade de hemipareză, deficit senzorial pur sau de necordonare unilaterală. Este caracteristică lipsa semnelor de disfuncție corticală ca disfazia, agnozia sau apraxia. În stadiile foarte avansate, lacunarismul progresiv se poate manifesta prin demență (demență multiinfarctică). Acest tip de leziune a vaselor mici poate fi responsabil pentru o parte din atacurile ischemice tranzitorii (AIT). În prezent există suficiente dovezi pentru a afirma că atât hemoragiile, cât și infarctele lacunare pot fi prevenite prin tratamentul efectiv al HTA.

Majoritatea ictusurilor la hipertensiivi sunt însă datorate aterosclerozei vaselor extracraniene (cel mai frecvent la originea arterei carotide interne, probabil, din cauza fluxului turbulent care are loc la bifurcație). Ocluzia arterei carotide interne provoacă **ramoliția** (infarctul) în bazinul arterei cerebrale medie sau anterioare (uneori în ambele) (fig. 2.3, 3.11). Uneori se poate întâmpla ca infarctul să devină hemoragic. Cel mai frecvent ocluzia vasului are loc dintr-o placă aterosclerotica complicată (ruptură, hemoragie subintimală, tromboză superpozitionată) și numai uneori poate avea loc embolia din arteră în arteră cu material din placă sau din tromb.

Epișoadele de ischemie cerebrală repetată, care tend să fie stereotipice

ca prezentare clinică sunt, de obicei, hemodinamice și nu embolice și provin din stenoza strânsă (mai mult de 90 %) a arterei carotide interne. În vasele stenozate viteza circulației sanguine este majorată și această creștere a vitezei în arterele carotide se depistează ușor prin dopplerografie. În cazul în care dopplerografia se folosește concomitent cu prezentarea ultrasonografică bidimensională a imaginii structurale, această metodă ultrasonografică se numește duplex-dopplerografie.

Episoadele repetitive de ischemie cerebrală provenite din embolie au o prezentare neurologică mai variabilă. Pierderea tranzitorie a vederii la un singur ochi (*amaurosis fugax*) poate să apară din embolia cu material din placă, uneori embolul putând fi observat ca un depozit, eventual mai multe, în arteriolele retinei.

Datorită unor trialuri terapeutice mari, în prezent se cunoaște faptul că *tratamentul medicamentos al HTA reduce incidenta ictusului fatal și nefatal cu aproximativ 40 % și că beneficiile par a se obține după o perioadă relativ scurtă de reducere a TA*. De menționat că în aceste trialuri nu se făcea deosebirea dintre hemoragie, ramolimentul mic lacunar și cel cauzat de ateroscleroza vaselor extracraiene. Există opinii potrivit cărora ultima categorie ar fi cel mai greu de prevenit.

Medicația antihipertensivă poate fi benefică și în profilaxia secundară a accidentelor cerebrovasculare (ictusului repetat), dar la pacienții cu stenoza marcată a arterei carotide se cere o atenție deosebită: este incontestabil faptul că, coborârea TA sistemice la un pacient cu stenoza de arteră carotică poate provoca un accident ischemic. Actualmente, pentru profilaxia secundară a ictusului ischemic se recurge la aspirină, dar ea prezintă riscul de a agrava eventualul accident hemoragic.

b) *Atacul ischemic tranzitoriu*

Pe lângă accidentele cerebrale vasculare majore (ictusul ischemic sau hemoragic) descrise mai sus, o altă complicație frecventă a HTA o constituie **atacurile ischemice tranzitorii** sau, în terminologia altor autori, ischemia acută tranzitorie. Tabloul clinic este determinat de localizarea vasului în care a apărut tulburarea acută a circulației - în sistemul carotic sau vertebral-robazilar. Pentru diagnosticul acestei forme de insuficiență cerebrovasculară acută este importantă apariția bruscă și menținerea pe parcursul unei perioade scurte de timp (minute sau ore, însă nu mai mult de 24 ore) a semnelor afectării neurologice de focar în bazinul vascular respectiv. Cazurile de persistență a simptomelor mai mult de 24 ore se referă la ictus.

Pentru un AIT cu localizarea în sistemul carotic sunt caracteristice hemipareze sau hemiplegii în asociere cu hemihipezii și cu afazie (de obicei motorie) în cazul afectării emisferei dominante, mai rar convulsiile de tip Jackson și sindromul optico-piramidal alternant. Pentru AIT în sistemul

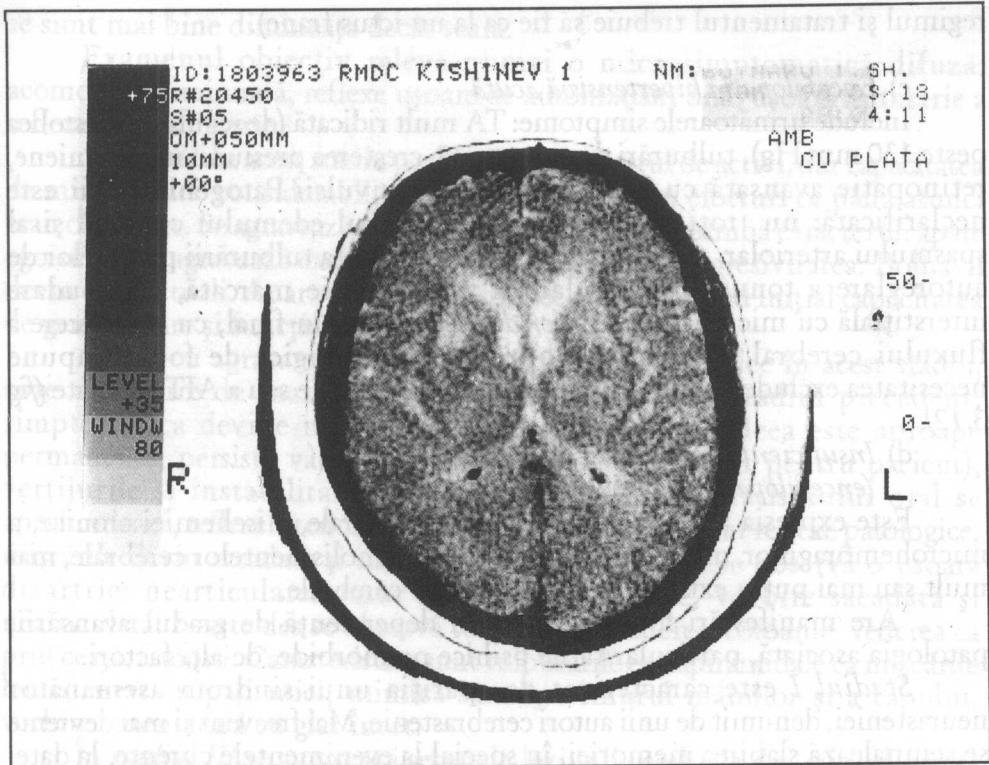


Fig. 2.4 Tomografia computerizată a creierului. Pe fond de atrofie cerebrală se observă bilateral focare ischemice mici în structurile profunde (subcorticale).

vertebrobazilar sunt caracteristice tulburării tranzitorii de vedere (întuneric în fața ochilor, fotopsii, metamorfopsii, diplopie), vertiguri sistemică (adesea însotite de vomă), tulburări de echilibru asociate cu nistagm. Mai rar se observă dizartria, disfagia, disfonia, accesele de cădere nemotivată sau amnezia retrogradă tranzitorie.

Mai sus a fost deja menționat faptul că o parte din AIT au la bază formarea lacunelor (fig. 2.4), alteori sunt provocate de spasme vasculare, microhemoragii, tulburări ale irigației survenite prin tulburări rapide de ritm, hipotensiune (ortostatică, medicamentoasă, posthemoragică), prin anemie sau intoxicație.

Este discutabilă părerea unor specialiști de a referi la AIT toate crizele hipertensive (63,67), printre care ei evidențiază variante cu semiologia afectării neurologice difuze și variante de crize cu manifestări tranzitorii de afectare neurologică în focal. Mai argumentată pare a fi poziția autorilor care consideră necesară interpretarea crizelor cu semne neurologice de focal trecătoare drept atacuri ischemice tranzitorii cu urmările terapeutice respective (în AIT

regimul și tratamentul trebuie să fie ca la un ictus franc).

c) *Encefalopatia hipertensivă acută*

Include următoarele simptome: TA mult ridicată (de regulă cu diastolica peste 130 mm Hg), tulburări de cunoștință, creșterea presiunii intracraiene, retinopatie avansată cu edem papilar și convulsii. Patogenia stării este neclarificată: nu toți specialiștii recunoscrolul edemului cerebral și al spasmului arteriolar, majoritatea susțin importanța tulburării proceselor de autoreglare a tonusului vascular cu vasodilatație marcată, transsudare intersticială cu microhemoragii *per diapedesum* și, în final, cu o reducere a fluxului cerebral. Prezența tulburărilor neurologice de focar împune necesitatea excluderii ramolișiei, hemoragiei cerebrale sau a AIT repetate (fig. 3.12).

d) *Insuficiența cerebrovasculară cronică
(encefalopatia discirculatorie hipertensivă)*

Este expresia arteriosclerozei vaselor cerebrale, a ischemiei cronice, a microhemoragiilor, microemboliilor și microramolismelor cerebrale, mai mult sau mai puțin extinse pe anumite zone cerebrale.

Are manifestări foarte variate, în dependență de gradul avansării, patologia asociată, particularitățile psihice premorbide, de alți factori.

Stadiul I este caracterizat de apariția unui sindrom asemănător neurasteniei, denumit de unii autori cerebrastenie. Mai frecvent și mai devreme se semnalează slabirea memoriei, în special la evenimentele curente, la date, nume. Pacienții încep să noteze lucrurile pe care trebuie să le efectueze (ceea ce anterior nu era necesar), deseori se prezintă la medic cu o listă de simptome. Memoria profesională în acest stadiu încă nu este afectată.

Se consideră tipică scăderea capacitatei de muncă intelectuală, de concentrare îndelugată a atenției, de trecere rapidă de la o activitate la alta.

Deseori apar cefaleea apăsătoare, fără o localizare concretă, mai ales la încordare intelectuală sau emoțională, amețelile, vâjăiturile în urechi. Deregăriile de somn sunt foarte frecvente: bolnavii adorm cu greu, dorm neliniștit cu treziri multiple, ziua sunt somnolenți.

Apare excitabilitatea crescută: la evenimentele plăcute, ceremoniile festive, scenele tulburătoare din filme apare un "nod în gât", și podidesc lacrimile. Chiar și cele mai nesemnificative neplăceri din familie sau de la serviciu pot să "strice dispoziția" pe un timp îndelungat. Apar acuze nemotivate, ipohondrice, anxietatea. Mai frecvent bolnavii manifestă euforie, agitație, agresivitate, conflictualitate și tulburări vegetative marcate.

Manifestările pseudoneurastenice menționate apar în acest stadiu mai frecvent în circumstanțe care solicită o activitate funcțională sporită a creierului (activitate prea încordată, stare conflictuală). Spre deosebire de bolnavii de neurastenie, în acest stadiu al encefalopatiei discirculatorii pacienții

se simt mai bine dimineața decât seara.

Examenul obiectiv relevă numai o microsimptomatică difuză: acomodare diminuată, reflexe ușoare de automatism oral, ușoară asimetrie a reflexelor tendinoase.

Stadiul II. În acest stadiu pacienții rămân destul de activi, dar capacitatea de muncă scade considerabil, ei obosesc când depun eforturi ce până atunci erau obișnuite. Se agravează tulburarea memoriei, se schimbă caracterul: apare egoismul, se agravează excitabilitatea, impulsivitatea, agresivitatea. Bolnavii devin conflictuali. Apar tulburări ale intelectului, afectând inițial capacitatea de generalizare și funcția asociativă.

Odată cu agravarea tulburărilor structurale, organice în acest stadiu, spre deosebire de manifestările neurodinamice din stadiul precedent, simptomatica devine mai severă și mai diversă. Cefaleea este aproape permanentă, persistă vâjâitul în urechi (uneori obsedant pentru pacient), vertijurile și instabilitatea la mers. Reflexele automatismului oral se aprofundează, reflexele tendinoase devin mai înviorate, apar reflexe patologice, mișcările devin sacadate și mai puțin precise. Deseori se observă o usoară dizartrie: nearticularea unor îmbinări de sunete, vorbire sacadată și nearticulată. Foarte des se observă tulburări de vedere: scotoame, vederea ca prin ceată, fotopsii. Caracteristice sunt tulburările extrapiramidale că mișcările lente, mers cu pași mici, mimică săracă, tremurul mâinilor și a capului, vorbirea monotonă cu glas încet.

În *stadiul III* se agravează semnele leziunii cerebrale din stadiul precedent, deseori încep să predomină simptomele afecțiunii unei regiuni anumite: disfuncție cerebelară, tulburări de vorbire, pareze. Tulburările psihice pot să ajungă la gradul de demență și la manifestări psihotice, dar manifestările psihice nu se dezvoltă întotdeauna paralel cu cele neurologice.

Pe lângă cele enumerate, o manifestare frecventă a encefalopatiei discirculatorii de gradul II sau III este sindromul pseudobulbar, apariția căruia este determinată de afectarea bilaterală a fibrelor ce conectează cortexul și nucleele motorii ale trunchiului cerebral. (Uneori acest sindrom poate fi consecința accidentelor cerebrovasculare majore repetitive). Trăsăturile de bază ale prezentării clinice sunt dizartria, disfonia și disfagia. Mișcările limbii și buzelor devin limitate, vorbirea dificilă, întinsă, cu glas încet și cu timbru nazal, făcând-o aproape neînțeleasă în cazurile grave. Apar tulburări de masticație și de deglutiție, reflexele automatismului oral sunt foarte pronunțate, caracteristice sunt râsul și plânsul forțate.

De menționat că în practică este dificilă diferențierea insuficienței cerebrovasculare cronice cauzate de HTA de cea provenită din ateroscleroza vaselor cerebrale sau extracraniene, din angiopatia diabetică sau din afectarea vertebrelor cervicale, dată fiind asocierea foarte frecventă a HTA cu ateroscleroza, cu diabetul zaharat și cu procesele degenerative vertebrale. În

CLASIFICAREA RETINOPATIEI HIPERTENSIVE

| <i>Gradul</i> | <i>Raport AV*</i> | <i>Spasm focal**</i> | <i>Hemora</i> | <i>Exudate</i> | <i>EPNO</i> | <i>Reflexul arteriolar</i> | <i>Defectele la încrucișarea AV***</i> |
|---------------|-----------------------------|------------------------------|---------------|----------------|-------------|--|--|
| Norma | 3:4 | 1:1 | 0 | 0 | 0 | Liniile galbenă subțiri, stâlp sanguin | Lipsă |
| I | 1:2 | 1:1 | 0 | 0 | 0 | Liniile galbenă puțin lărgite, stâlp sanguin | Comprimare ușoară a venelor |
| II | 1:3 | 2:3 | 0 | 0 | 0 | Liniile galbenă largă, "fir de cupru", stâlpul sanguin lipsă | Comprimarea venelor |
| III | 1:4 | 1:3 | + | + | + | Liniile largă albă, "fir de argint", stâlpul sanguin lipsă | Devierea unghiului drept, dispariția venelor. Dilatarea distală a venelor |
| IV | fire subțiri fibroase | Obliter circuit distal | + | + | + | Fire fibroase, stâlpul sanguin lipsă | Identic cu gradul III |

* - raportul diametrelor arteriolelor și venelor ** - raportul diametrelor arteriolelor în regiunea spasmului și în partea proximală *** - lungimea și torsionarea arteriei crește proporțional graviției A - arteria V - venă

astfel de cazuri, se formulează de obicei diagnosticul de encefalopatie discirculatorie mixtă, uneori enumerând în paranteze factorii etiologici.

2.2.2. Retina

Retina este singurul ţesut în care prin oftalmoscopie pot fi observate nemijlocit arterele, arteriolele și venele, de aceea, prin retinoscopii repetitive, se poate observa progresarea modificărilor vasculare odată cu evoluția HTA (*tabelul 2.1*). Aplicare largă a căpătat clasificarea Kieth-Wagener-Barker a retinopatiei hipertensive (34).

Progresarea HTA cauzează spasmarea locală sau îngustarea generalizată a arteriolelor retinei, dilatarea venelor, obliterarea parțială sau totală a arteriolelor, apariția venelor comprimate local de către arterele torsionate în locul încrucișării lor (semnul Salus-Gunn, "simptomul încrucișării"). În cazurile cele mai grave (HTA malignă) apar hemoragii lineare, în formă de flacără sau ovale, exudate moi și dure, edemul retinei și edemul difuz al papilei nervului optic (*vezi compartimentul 1.4*). Retinopatia de gradul III și IV este denumită *neuroretinopatie hipertensivă*. Asemenea afectare a retinei deseori provoacă scotome, vedere ca prin ceată, iar în unele cazuri, îndeosebi la hemoragiile în regiunea maculară sau la edemul papilar marcat, duce la pierderea vederii. Afecțiunea hipertensivă gravă a retinei se poate dezvolta repede și tot aşa de repede dispără la tratamentul antihipertensiv efectiv - edemul papilar, hemoragiile și "exudatele moi" pot dispărea peste 15-20 zile. Exudatele dure pot persista câteva luni.

Degenerarea hialină a pereților arteriolelor retinei și arterioscleroza, care cauzează reflecția sporită a luminii la oftalmoscopie, se dezvoltă atât în urma HTA, cât și în funcție de vîrstă. Ele nu dispar în urma tratamentului efectiv al HTA.

Depistarea modificărilor minore ale retinei de obicei nu are valoare mare în aprecierea pacienților cu HTA.

Hipertensiunea mai severă face ca arterele retinei să semene cu niște fire de argint care comprimă venele în punctele de intersecție. Prezența simptomului "încrucișării" denotă de obicei o HTA mai severă sau mai îndelungată. O atenție deosebită necesită prezența retinopatiei avansate la persoanele tinere. Pe de altă parte, sunt cazuri cu valori tensionale mari, documentate timp de mulți ani, cu modificări marcate în alte organe-țintă, care se prezintă cu schimbări modeste la fundul ocular.

2.2.3. Modificări din partea rinichiului

Afectarea rinichiului este foarte severă în cazul HTA malignă (*vezi compartimentul 1.4*), determinând prognoza într-o măsură mai mare decât

gradul de creștere a valorilor tensionale. În HTA benignă insuficiența renală se observă în ultimul timp mai rar, probabil, din cauza eficienței medicației antihipertensive.

În faza inițială a HTA nu se constată tulburări funcționale renale, cu atât mai mult nu există manifestări clinice. Arterioloscleroza arteriolelor aferente și eferente, a rețelei capilare provoacă reducerea fluxului renal, scăderea filtrajiei glomerulare și diminuarea capacitatei secretorii a tubilor.

Odată cu avansarea nefropatiei hipertensive poate apărea o proteinurie redusă, sub 1 g/zi, microhematuria, nicturia. Apoi se instalează hipostenuria și poliuria compensatorie. Substratul morfologic al insuficienței renale cronice terminale la HTA este substituirea nefronilor prin țesut conjunctiv, micșorarea rinichilor în dimensiuni cu aspect exterior microgranular, adică nefroscleroza. De menționat că în HTA esențială tratată progresarea nefropatiei hipertensive spre nefroscleroză este, de regulă, lentă, astfel IRC decompensată se întâlnește rar, sub 7-10%.

Prezența IRC mărește probabilitatea existenței unei afecțiuni renale primare sau asocierei aterosclerozei de arteră renală, pentru depistarea cărora este necesar un șir de metode complicate de diagnosticare, inclusiv angiografia și punția bioptică renală.

Actualmente se consideră că tratamentul adecvat al TA ridicate în majoritatea formelor de boli renale cronice este capabil să reducă viteza deteriorării funcției renale. Controlul eficient al HTA este important în special la pacienții cu polichistoză renală, la care ea poate fi un semn precoce al maladiei și cauza adresării, și care au un risc înalt de formare a microanevrismelor intracraniene (10-40%).

În diabetul zaharat insulin-dependent apariția HTA este un semn precoce al nefropatiei diabetice cu evoluție ulterioară spre insuficiență renală cronică. Tratamentul antihipertensiv micșorează proteinuria în stadiul inițial al nefropatiei diabetice, dar nu se știe dacă se atinge încetinirea progresării spre insuficiență renală. Mari speranțe în acest aspect sunt legate de IECA.

2.2.4 Complicațiile cardiace

La etapele inițiale ale HTA primare se observă mai des debit cardiac crescut, RTP mai scăzută și absența hipertrofiei ventriculului stâng. Creșterea RTP, de obicei, marchează faza de stabilizare a HTA esențiale. Sporirea rezultantă a lucrului VS cauzează o hipertrofie compensatorie a lui, îndreptată spre micșorarea stresului telesistolic al peretelui cardiac (un anumit rol în apariția și progresarea HVS îl dețin și catecolaminele, renina și alți metabolici). De la o anumită etapă creșterea adaptivă a masei VS devine excesivă, patologică și se numește mai des în literatură **cardiopatie hipertensivă** sau **cord hipertensiv**. Masa cordului crește considerabil, uneori depășind 500 g și rareori

PT: [REDACTED]
ID: 625
MA 3.00 MHZ
50DB C3 E1
DUT 31.62/
MAG 1.000X
FR 18 Hz

21 FEB 96

15:26

CINELOOP (TM) REVIEW

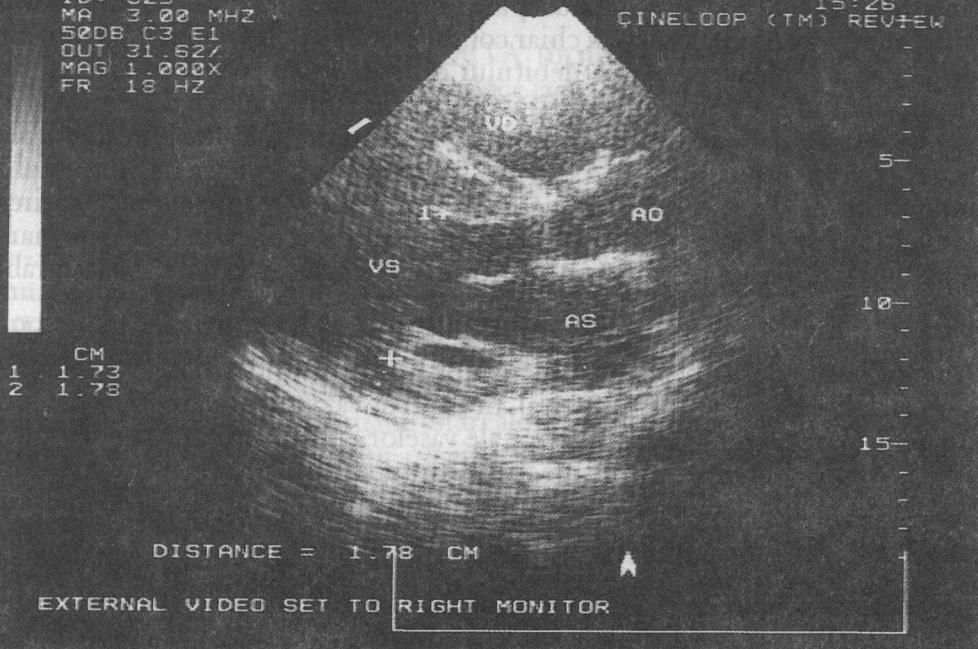


Fig.2.5 Ecocardiograma bidimensională în secțiune longitudinală parasternală la un pacient cu hipertrofie ventriculară stângă concentrică pronunțată. Peretii ventriculului stâng sunt îngroșați (septul interventricular 17 mm, peretele posterior al ventriculului 18 mm) în egală măsură. AO - aorta, AS - atriu stâng, VD - ventriculul drept, VS - ventriculul stâng. (Clinica de cardiologie Chișinău, doctor în medicină Tcaciuc L.)

atingând cifra de 900 g, grosimea peretelui VS crește la 15-20 mm, iar uneori și 25-30 mm. Scade considerabil performanța diastolică, iar ulterior și sistolică, are loc dilatarea VS, apare insuficiența cardiacă congestivă.

În HVS pronunțată are loc o reducere relativă a densității capilarelor și mărire a distanței de difuzie a gazelor. Crește necesitatea de oxigen a miocardului hipertrofiat. Scade rezerva coronariană (diferența dintre fluxul înregistrat în condiții normale și cel în condiții de dilatare maximă), iar în regiunile subendocardiale fluxul este și mai compromis. Arterioscleroza hipertensivă în vasele coronariene mici înrăutățește mai departe fluxul coronarian, între miocardiocite se depune colagenul și se formează țesut conjunctiv (cardioscleroză difuză), care mărește și mai mult rigiditatea miocardului și scade complianta. Asocierea frecventă a atherosclerozei vaselor coronariene subepicardiale compromite și mai mult circuitul coronarian, conducând la formarea fibrozei sau necrozei locale.

Manifestările clinice ale cardiopatiei hipertensive se reduc la semnele de insuficiență ventriculară stângă de diferit grad uneori în asociere cu

insuficiență coronariană (relativă sau absolută), modulate de asocierea altor boli (diabet zaharat etc). Cardiopatia hipertensivă poate rămâne timp îndelungat subcompensată sau chiar compensată, în pofida unui grad avansat de HVS. Alterarea serioasă a debitului cardiac poate apărea în situații de suprasolicitare a cordului (efort fizic neobișnuit, infecții intercurente, intoxicații, tahiaritmii) sau atunci când fibrilația atrială duce la pierderea fazelor active de umplere a VS. Asocierea insuficienței coronariene, în special a infarctului miocardic, de asemenea poate provoca decompensarea. Mărirea dimensiunilor atriului stâng de obicei are loc înainte de dilatarea VS, ca urmare a disfuncției diastolice marcate și, provocând fibrilația atrială, poate grăbi decompensarea.

Insuficiența coronariană se poate manifesta în toate formele clasice (angină pectorală *de novo*, agravată, stabilă; infarct miocardic, tulburări de ritm și de conducere; moarte subită). În astfel de cazuri coronarografia deseori nu depistează leziuni atherosclerotice ale vaselor inimii, deși mai des are loc o superpozitie a atherosclerozei precoce. Anumite dificultăți se întâlnesc în diagnosticul infarctului subendocardic, având în vedere modificările marcate de ST-T pe traseul ECG în HVS pronunțată.

Se acumulează tot mai multe date ce demonstrează importanța prognostică a HVS. În studiul Framingham a fost demonstrat pentru prima oară că HVS este un FR independent al morții subite. La o observare de peste 12 ani, prezența semnelor de HVS la ECG mărește mortalitatea cu 16%, iar dacă era însoțită de semnele de "suprasolicitare" - cu 60%. De aceea, prezența HVS se consideră un factor suplimentar de inițiere a terapiei antihipertensive (chiar la valori tensionale nu prea înalte) și de selectare a drogului, având în vedere influența diferitor medicamente asupra miocardului hipertrofiat.

La examenul obiectiv se poate observa lărgirea ariei matității cardiace, deplasareașocului apexian în jos și în stânga, accentuarea zgomotului doi aortic (care este determinat de fapt de HTA și nu de HVS), uneori un suflu ușor de regurgitare aortică. Alte semne obiective ca apariția zgomotului III (galop presistolic, atrial) sau IV (galop protodiastolic, ventricular), a ralurilor de stază, hepatomegaliei, edemelor etc. atestă decompensarea, și nu prezența cardiopatiei hipertensive.

Dintre modificările ECG se pot menționa criteriile de voltaj crescut în derivațiile precordiale și standard (ultimele mai sensibile la hipertensivii cu obezitate) și tulburările de repolarizare. Ecocardiografia s-a dovedit o metodă mult mai sensibilă în detectarea HVS, dar necesitatea efectuării ei în toate cazurile de HTA ușoară și moderată nu este recunoscută unanim. Se poate măsura grosimea peretilor, aprecia tipul HVS (globală sau septală asimetrică), evidenția tulburărilor funcției de umplere sau ale performanței sistolice, depista dilatarea camerelor sau apariția tulburărilor locale de motilitate în urma BIC

asociate. În majoritatea cazurilor HVS este concentrică, deși s-au observat variante de asimetrie septală foarte marcată, chiar cu obstrucție sistolică a tractului de ejeție.

Complicațiile cardiace ale HTA (insuficiența cardiacă și infarctul miocardic) constituie cauza care conduce la deces pentru majoritatea absolută a bolnavilor cu HTA.

2.2.5 Alte complicații vasculare

Expunerea cronică la TA crescută provoacă hipertrofia mediei arteriale, mai pronunțată în arterele mici și în arteriole, în arterele mari apar miocite poliploide. Creșterea raportului dintre grosimea peretelui vascular și diametrul lumenului este însotită de sporirea răspunsului presor la stimulii de vasoconstricție. În stratul mediu al peretelui arterial colagenul înlocuiește celulele musculare. Aceste manifestări ale arteriolosclerozei au loc și în funcție de vîrstă, dar HTA le accelerează și le agravează. Arterele mici ale anumitor organe sunt supuse masiv procesului sclerotic: rinichiul, creierul, cordul și retina. Nu se știe cu certitudine dacă aceste modificări structurale compromisă circulația în condiții obișnuite, însă rezerva circulatorie este, probabil, redusă.

Aorta și arterele mari se dilată, se alungesc și își pierd complianta. Radiografic aorta se prezintă derulată, alungită și indurată, dar importanța clinică a radiografiei toracale în HTA necomplicată nu este mare. Pierderea elasticității arterelor mari stă la baza creșterii relativ mai mari a valorilor TAs decât a celor TAd cu vîrstă.

Deopotrivă cu hipercolesterolemia, fumatul și diabetul zaharat HTA este un FR major al cardiopatiei ischemice și morții subite. Însă, în majoritatea trialurilor mari de tratament în HTA nu a fost înregistrată o reducere semnificativă a incidenței infarctului miocardic. Pentru explicarea deosebirii dintre efectele tratamentului antihipertensiv asupra incidenței ictusului și asupra bolii ischemice a cordului au fost înaintate mai multe ipoteze. Spre exemplu, realizarea efectelor terapiei antihipertensive asupra vaselor mici și asupra evoluției aterosclerozei ar putea necesita timp diferit. Într-adevăr, majoritatea trialurilor au avut o durată relativ scurtă (3-5 ani) și au fost încheiate în momentul atingerii micșorării semnificative a incidenței ictusului. În majoritatea studiilor mari se observă o tendință de micșorare a incidenței BIC, care însă nu era semnificativă statistic și care, posibil, putea deveni semnificativă la o eventuală continuare a trialului. O metaanaliză a rezultatelor trialurilor mai mari în HTA ușoară și moderată a indicat o reducere semnificativă a ratei evenimentelor coronariene cu aproximativ 14%. Este posibil faptul, că acțiunea adversă a medicamentelor antihipertensive asupra altor FR principali să diminueze efectul benefic al reducerii TA asupra progresării aterosclerozei. Spre exemplu, actualmente se știe bine că la terapia

de durată unele beta-blocante pot modifica spectrul lipidelor plasmatice în direcția aterogenă, că diureticile măresc concentrația CS în sânge, micșorează toleranța la glucide și pot mări uricemia. Se discută semnificația aritmilor cauzate de hipopotasemia în urma tratamentului îndelungat cu diuretice. Totuși, efectele adverse ale terapiei îndelungate cu diuretice asupra mortalității cardiovasculare nu au fost dovedite convingător.

Evident că HTA accelerează dezvoltarea atherosclerozei nu numai în vasele coronariene, ci în toate păturile vasculare. Arteriopatia obliterantă simptomatică este considerată complicație caracteristică pentru stadiul III al HTA, iar pentru evidențierea leziunilor atherosclerotice în arterele brahiocefalice ale membrelor sau în aortă se aplică metodele angiografice sau ultrasonografia. Sunt în curs de efectuare studii terapeutice care au drept scop controlarea potențialului unor antihipertensiive de a încetini progresarea atherosclerozei (rezultat demonstrat pe unele modele experimentale) și în care, în calitate de punct final se folosesc dimensiunile plăcii (ultrasonografic), și nu manifestările ei clinice (infarctul miocardic fatal sau nefatal, angina pectorală etc.).

Printre alte complicații vasculare ale HTA mai trebuie menționate rupturile vasculare (cu hemoragii exteriorizate consecutive, de obicei

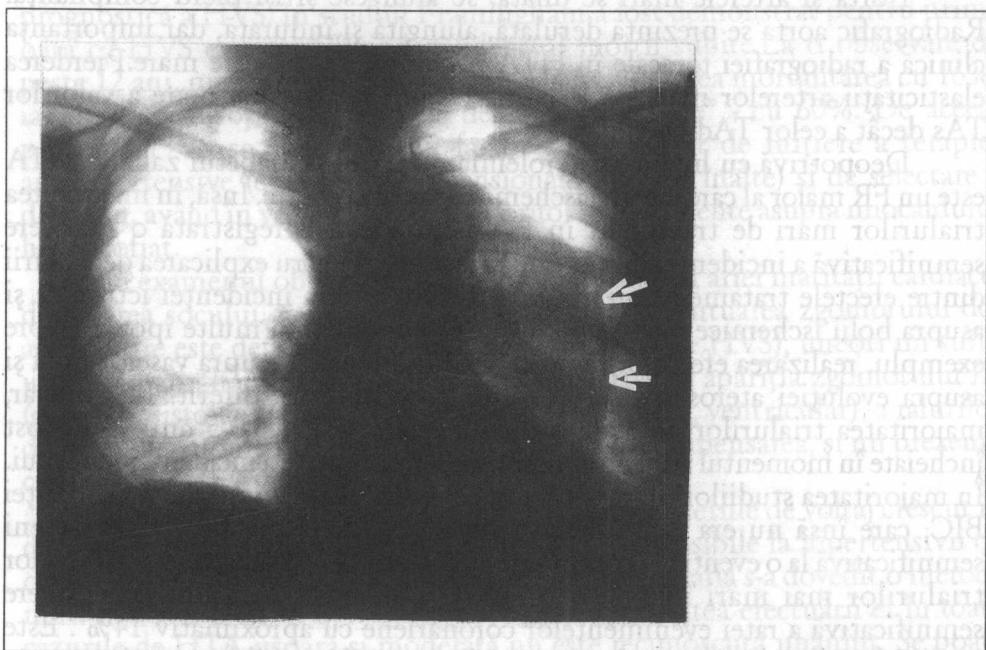


Fig. 2.6 Radiografia toracelui la pacientul S., 58 ani cu disecție de aortă. Se observă dilatarea extremă a mediastinului spre stânga, cauzată de săngele din anevrismul peretelui aortal. (Clinica de cardiologie, doctor în medicină Volneanschi V.)

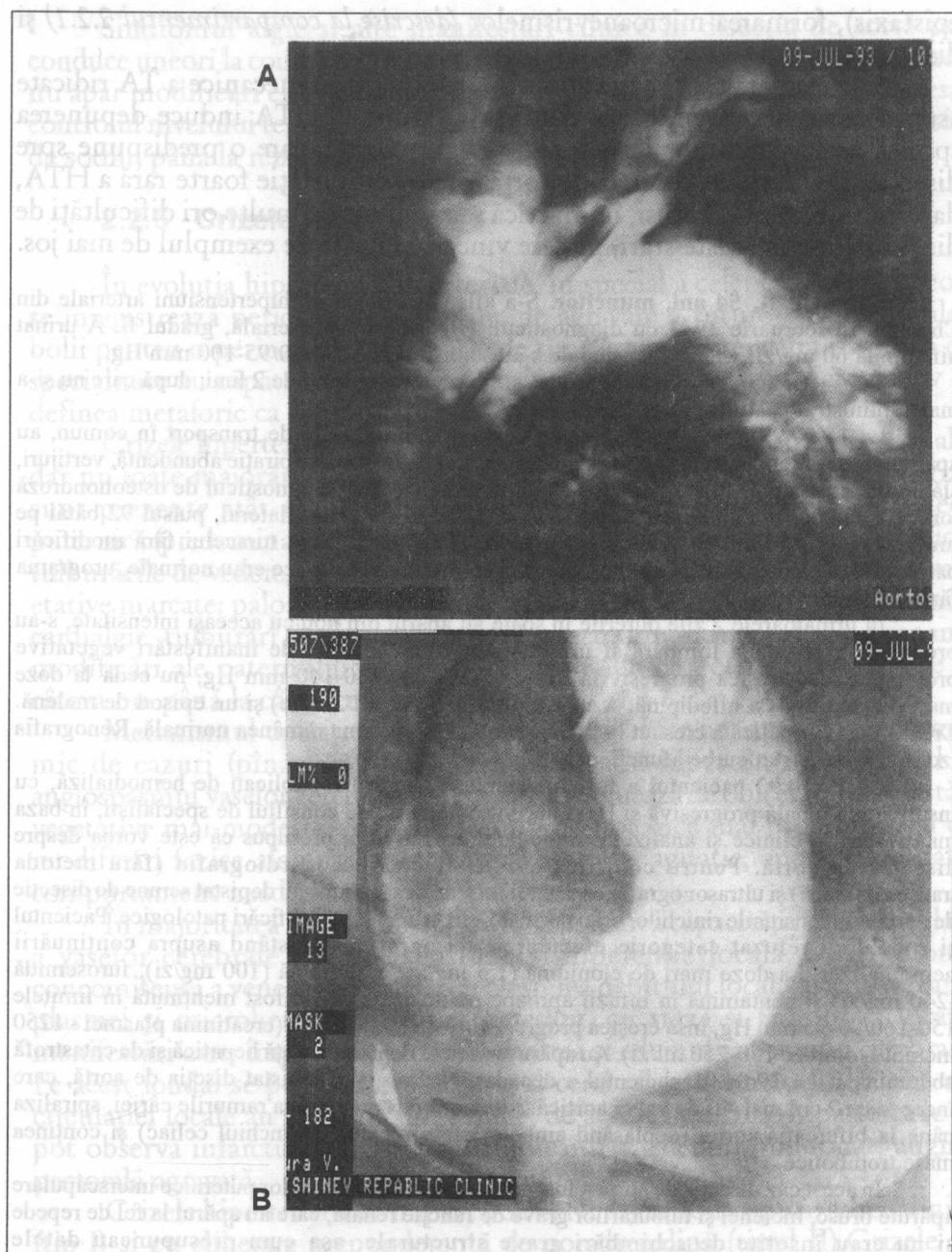


Fig.2.7 Aortogramă aceluiși pacient efectuată cu 10 luni înainte. Se poate observa anevrismul disecant al aortei, care era evident mai mic și care implica aorta abdominală(B), arcul aortic și ramurile lui (A).

epistaxis), formarea microanevrismelor (*descrise la compartimentul 2.2.1*) și disecția de aortă.

Se consideră că disecția apare în urma acțiunii mecanice a TA ridicate asupra peretelui aortal, cât și datorită faptului că HTA induce depunerea sporită a glucozaminoglicanelor în peretele aortal, care o predispune spre disecție. Din fericire, disecția de aortă este o complicație foarte rară a HTA, dar binecunoscută. Totuși, în practică se întâlnesc de multe ori dificultăți de diagnosticare în aceste stări, pe care vine să le ilustreze exemplul de mai jos.

Bolnavul T., 54 ani, muncitor. S-a aflat în Clinica de hipertensiuni arteriale din Chișinău în februarie 1993 cu diagnosticul: Hipertensiune arterială, gradul II. A urmat nifedipină 60 mg/zi, valorile tensionale s-au stabilizat la 160-170/95-100 mm Hg.

După externare, a urmat medicația antihipertensivă timp de 2 luni, după care nu și-a mai administrat pastile și nu și-a măsurat TA.

La 15.10.93 brusc, în timp ce se deplasa în mijloacele de transport în comun, au apărut dureri puternice în regiunea interscapulară, însوjite de transpirație abundantă, vertiguri, slăbiciune marcată. A fost internat la Spitalul de urgență cu diagnosticul de osteohondroză toracală cu sindrom algic pronunțat. TA era 180/110 mm Hg bilateral, pulsul 92 bătăi pe minut, regulat, traseul ECG indică semne de HVS, radiografia toracelui fără modificări patologice. Parametrii hemogrammei, ureea și creatinina plasmatică erau normale, urograma fără particularități.

În următoarele 2 zile durerile în spate au apărut din nou cu aceeași intensitate, s-au propagat în regiunea lombară și în abdomen, fiind însоjite de manifestări vegetative pronunțate. TA creștea progresiv la 220-240-270/120-130-140 mm Hg, nu ceda la doze mari de clonidină și nifedipină. A apărut oliguria (300 ml/24 ore) și un episod de melenă. Creatinina plasmatică a crescut la 750 mcмол/l, hemograma rămânea normală. Renografia izotopică a depistat curbe afuncționale bilaterale.

La 22.10.93 pacientul a fost transferat la Centrul republican de hemodializă, cu insuficiență renală progresivă și HTA necontrolabilă, unde consiliul de specialiști, în baza manifestărilor clinice și analizelor biologice respective, a presupus că este vorba despre disecția de aortă. Pentru confirmare s-au efectuat ecocardiografia (fără metoda transesofagiană) și ultrasonografia organelor interne, la care nu s-au depistat semne de disecție de aortă. Dimensiunile rinichilor erau normale, structura fără modificări patologice. Pacientul și rudele au refuzat categoric efectuarea aortografiei, insistând asupra continuării hemodializei. La doze mari de clonidină (1,5 mg/zi), nifedipină (100 mg/zi), furosemidă (240 mg/zi) și pentamină în infuzii aproape permanente, TA a fost menținută în limitele 150-160/90-95 mm Hg, însă creștea progresiv insuficiența renală (creatinina plasmei - 1250 mcмол/l, diureză 150-250 ml/zi). Au apărut semnele de insuficiență hepatică și de catastrofă abdominală. La 29.04.93 pacientul a decedat. Necropsia a depistat disecția de aortă, care începea cu 2 cm mai sus de valva aortică. Lumenul fals nu antrena ramurile cárjei, spiraliza până la bifurcația aortei (deplasând ambele artere renale și trunchiul celiac) și conținea mase trombotice.

În acest caz disecția de aortă a fost presupusă în baza durerilor puternice interscapulare apărute brusc, melenei și tulburărilor grave de funcție renală, care au apărut la fel de repede și nu erau însоjite de schimbări grave structurale, aşa cum presupuneau datele ultrasonografiei. S-a operat numai cu simptome și semne indirekte deoarece nici ecografia abdominală (fără dopplerografie), nici ecocardiografia transtoracală nu au vizualizat anevrismul disecant, iar aortografia nu a fost efectuată.

Sindromul algic și alte manifestări clinice în disecția de aortă pot conduce uneori la confundarea cu infarctul miocardic. Spre deosebire de acesta, nu apar modificări electrocardiografice, iar TA rămâne ridicată. Este necesar controlul nivelului tensional, preferabil cu labetolol sau infuzie de nitroprusiat de sodiu, până la rezolvarea definitivă prin operație.

2.2.6 Crizele hipertensive

În evoluția hipertensiunii arteriale, în special a celei esențiale, deseori se înregistrează perioade de acutizare, de agravare a tuturor manifestărilor bolii pentru o perioadă relativ scurtă de timp, care în literatura rusofonă de specialitate au căpătat denumirea de **crize hipertensive**. A. Measnickov le definea metaforic ca fiind o "chintesență a bolii" (64).

Crizele hipertensive se dezvoltă pe fundalul creșterii valorilor tensionale, dar nu toate majorările marcate ale acestora sunt considerate crize. În criză sunt prezente atât manifestările suferinței difuze a creierului - cefaleea puternică (predominant occipitală, agravată la aplecări), vertijurile nesistemice, tulburările de vedere, zgomotul în urechi, cât și manifestările disfuncției vegetative marcate: paloare sau hiperemie marcată, hiperhidroza, grețuri, vomă, cardialgie, tulburări de ritm cardiac, parestezii, hiperkineză de tip frisoane, modificări ale paternului respirator, poliurie. Durata crizelor variază de la câteva ore până la câteva zile.

Mecanismul apariției crizelor este diferit. Într-un număr relativ mai mic de cazuri (pînă la 10-15%) la bază se află hipertonul regional și angiospasmul vaselor cerebrale. Aceste crize evoluează de obicei cu manifestări vegetative mai modeste, dar cu tulburări neurologice mai pronunțate și cu modificări fazice ale proceselor psihice (euforie, agitație, apoi iritabilitate, comportament neadecvat, uneori somnolență).

În majoritatea crizelor, însă, are loc epuierea capacității de autoreglare a vaselor cerebrale cu hipertensiune și hiperemie locală, cu hipotonie concomitentă a venelor cerebrale, cu creșterea debitului local, cu extravazarea plasmei și microhemoragii *per diapedesum*, cu stază și tromboză locală, manifestări care, împreună, provoacă lezarea și edemul substanței cerebrale. Pe acest fond se poate dezvolta ictusul cerebral hemoragic. Tulburări ale circulației locale au loc și în alte organe, de aceea, în crizele hipertensive se pot observa infarctul miocardic, astmul cardiac, edemul pulmonar, angina pectorală agravată.

Crizele hipertensive se împart (Ratner N., 65) în două tipuri: adrenalinice (tip I) și cu eliberare preponderentă de noradrenalină (tipul II). Crizele de tipul I au o evoluție rapidă și relativ benignă, se asociază cu manifestări vegetative pronunțate (cefalee, anxietate, tremor, tachicardie). Hemodinamica este de tip hiperkinetic (TAs mult mărită, iar TAd puțin ridicată; creștere

marcată a DC în criză cu RTP neschimbată sau în slabă dinamică negativă). De obicei se rezolvă în 1-3 ore cu poliurie. Mai des se observă în fazele inițiale de evoluție a HTA.

Evoluția crizelor de tipul II este mult mai grea, predomină semnele neurologice difuze, iar uneori și semnele tranzitorii de afecțiune neurologică locală. Hemodinamica este de tip hipo- sau eukinetic, crește deosebit de mult TAd, iar TA pulsativă este redusă. Aceste crize au o durată mai mare, deseori apar complicațiile serioase, de aceea uneori se mai subdivizează în formele: cerebrală, cardială (astmatică), coronariană și vegetativă.

Kušakovski M. (63) evidențiază următoarele variante de crize hipertensive: 1) neurovegetativă; 2) hidro-salină; 3) convulsivă (encefalopatie hipertensivă).

La unii pacienți se dezvoltă crize cu tablou clinic desfășurat la valori tensionale relativ nu prea înalte, deși alteori ei pot avea TA mult mai ridicate, dar fără nici un fel de manifestări. Cauza înrăutățirii hemodinamicii cerebrale în aceste situații nu este complet elucidată. Totuși, majorarea TA este criteriu obligatoriu pentru diagnosticarea unei crize hipertensive, astfel că paroxismele vegeto-vascular pe fond de TA normală nu pot fi interpretate drept crize hipertensive.

Pe de altă parte, în practică se întâlnesc pacienți care au valori tensionale extrem de înalte (240-260/140-150 mm Hg) pe parcursul a mai multor ani și care nu prezintă nici un fel de acuze. Se presupune că pentru declanșarea cascadei de fenomene sistemice și locale, care ar conduce la epuierea autoreglării circulației cu tulburări funcționale din partea organelor-țintă caracteristice crizei, important este nu atât nivelul absolut de creștere a TA, cât viteza cu care se întâmplă acest fenomen, adică timpul în care a avut loc majorarea tensiunii.

La unii pacienți, crizele hipertensive sunt singura manifestare a HTA (în perioada dintre crize pacienții se simt bine și TA rămâne normală). Aceste cazuri, de obicei, prezintă mari dificultăți în ajustarea tratamentului. Alteori crizele indică un tratament antihipertensiv neefectiv sau lipsa oricărui tratament la hipertensivul cu valori tensionale stabil majorate.

Este caracteristică ciclicitatea apariției crizelor. În practică se poate observa legătura cu stresul psihosocial, deregularile hormonale la femei (ciclul menstrual, menopauza), consumul abuziv de sare, cu factorii meteorologici. Printre factorii endogeni pot fi uneori acutizarea CPI, accidentele cerebrovasculare, tulburările urodinamicii provenite din adenomul de prostată, influențele reflectorii viscerale în patologia renală și intestinală, dar mai ales fibromiomul uterin. Cauza crizelor hipertensive poate fi feocromocitomul, iar printre cauzele exogene e necesar să fie menționată întreruperea bruscă a tratamentului cu clonidină (de obicei în doze mari) sau cu beta-blocanți (se dezvoltă mult mai rar și aproape excepțional în cazul

administrării unor doze foarte înalte).

În literatura anglo-saxonă este promovată o altă concepție a crizelor. **criza hipertensivă** este arbitrar definită ca *majorare acută și severă a TA cu tensiunea arterială diastolică peste 120 mm Hg sau cu valori tensionale mai joase, dar care prezintă semne de hipoperfuzie acută sau rapid progresivă a organelor*. De menționat că în această definiție este vorba și despre hipoperfuzia, care poate să nu fie legată direct de HTA. Din această cauză în definiția crizelor hipertensive se introduc noțiuni nu neapărat legate de HTA. La crize se referă urgentele hipertensive extreme (adevărate) și urgentele simple (relative).

Urgențele extreme (adevărate) comportă risc vital și de aceea necesită reducerea TA în maximum o oră (deci, prin tratament parenteral I.V.). Se definesc ca TAd extrem de ridicată (peste 120 mm Hg) cu semne de afectare acută sau progresivă a organelor-țintă, sau în asociere cu oricare din următoarele stări:

- encefalopatie hipertensivă;
- hemoragie cerebro-meningee;
- traumă cerebrală;
- urgențe cardiovasculare:
 - * edem pulmonar acut;
 - * anevrism disecant de aortă;
 - * infarct miocardic acut;
 - * angină pectorală nestabilă;
- insuficiență renală acută;
- graviditate;
- arsuri întinse;
- criză din feocromocitom, în special, manipulată chirurgical fără blocadă farmacologică prealabilă;
- *rebound*-efectul după stoparea antihipertensivelor.

Urgențele simple (relative) sunt definite ca stări cu majorări potențial periculoase de TA (de obicei TAd peste 120 mm Hg), dar fără semne de disfuncție a organelor-țintă. Este necesară reducerea TA în circa 24 ore și, de obicei, este rezolvabilă prin tratament *per os*. Includ:

- HTA malignă;
- preclampsia;
- HTA perioperatorie;
- asocierea cu:
 - * insuficiență cardiacă moderată;
 - * angină pectorală stabilă;
 - * atac ischemic tranzitoriu;
 - * insuficiență renală din altă cauză.

Capitolul 3. METODE IMAGISTICE ÎN DIAGNOSTICUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE

3.1 Metodele ultrasonografice

Metodele de cercetare cu folosirea ultrasunetului dețin un loc important în investigarea pacientului cu hipertensiune arterială. Ele contribuie substanțial la stabilirea formei etiologice de HTA și la aprecierea gradului de afectare a organelor-țintă. Datorită caracterului neinvaziv, ușurinței de executare și a lipsei efectelor adverse, ecografia poate fi folosită în mod repetat, chiar și în cazul gravidelor și al altor grupuri de pacienți pentru care metodele invazive de vizualizare comportă un risc sporit de complicații serioase.

Principiul acestei metode este, de fapt, principiul sonarului: ultrasunetele sunt emise și recepționate de un transductor (cristal piezoelectric care poate transforma impulsurile electrice în vibrații mecanice ultrasonorile în cazul emisiei și invers, vibrațiile mecanice sunt transformate în impulsuri electrice în cazul receptiei).

Impedanța acustică a țesuturilor organismului viu este diferită în dependență de conținutul în apă, grăsimi, substanțe minerale, colagen etc. Ca urmare, la nivelul suprafetei țesuturilor se reflectă cantități diferite de energie ultrasonoră. Aceste reflecții se înregistrează sub formă de semnal electric și pot fi vizualizate în mai multe moduri. Cel mai des se folosește modularea intensității sclipirii punctului respectiv pe ecranul osciloscopului: semnalele eco se reprezintă sub forma unor puncte sclipitoare pe ecranul osciloscopului, care au coordonatele corespunzătoare cu punctele respective ale provenienței lor în zona de locație, iar intensitatea sclipirii este proporțională cu amplitudinea acestor semnale. Scanările repetitive la intervale scurte de timp produc impresia unei imagini continue.

O altă metodă ultrasonografică cu aplicare largă este dopplerografia, care are mai multe variante. La baza ei stă efectul descoperit de Doppler: orice unde reflectate sau emanate de o sursă în mișcare își schimbă frecvența direct proporțional cu viteza mișcării. În contextul clinic are loc modificarea

frecvenței undelor sonore datorită mișcării săngelui prin vase și, măsurând intensitatea acestei modificări a frecvenței, se poate afla viteza fluxului sanguin. Se poate determina și direcția mișcării obiectului locat: dacă el se mișcă spre sursa de ultrasunet, atunci frecvența undelor reflectate crește, și invers, frecvența undelor descrește în mișcarea orientată de la sursa de unde emanate.

Același transductor se poate folosi și ca emițător de ultrasunete (o perioadă de timp) și ca receptor de ultrasunete (alt interval de timp), sau se pot folosi emițător și receptor separate (tipurile de dopplerografie se vor numi respectiv pulsatil și continuu).

Dacă în porțiunea respectivă a sistemului cardiovascular, mișcarea săngelui este laminară, atunci se vor înregistra aceleași viteză de mișcare a tuturor particulelor generatoare de eco, cu alte cuvinte spectrul vitezelor va fi uniform. La scanarea unui segment cu mișcare turbulentă a săngelui (în urma unei modificări semnificative de calibră) se înregistrează curenți cu diferite viteză și direcții, adică are loc o largire semnificativă a spectrului vitezelor. (Aparatele contemporane sunt dotate cu procesoare capabile să efectueze rapid analiza spectrală prin transformarea Fourier).

În unele aparate se folosește un procedeu special de reprezentare a direcției deplasării săngelui: la mișcarea spre transductor el este reprezentat pe ecran prin umbre roșii și galbene, iar ecourile de la săngele care se mișcă de la transductor, se prezintă sub formă de puncte de nuanță albastră. Metoda a căpătat denumirea de **doppler-color** și are aplicare largă în cercetarea vaselor și, în special, în ecocardiografie.

Metoda de **duplex-dopplerografie** combină imaginea bidimensională a vasului localizat cu analiza doppler a fluxului sanguin în segmentul cercetat.

Printre cele mai noi realizări ale ecografiei se pot enumera reconstrucția tridimensională a structurilor examineate, inclusiv și a structurilor în mișcare cum este cordul, și încercarea de a reda în imagine diferite proprietăți ale țesuturilor cum ar fi, spre exemplu, miocardul ischemizat și miocardul cu un aport sanguin normal.

3.1.1 Examenul aparatului uroexcretor

Ecografia permite delinierea maseriginilor renale și aprecierea dimensiunilor longitudinale (11-12 cm) și transversale (33-24 mm). Aparatele cu rezoluție bună permit diferențierea cortexului și medulei, a piramidelor renale. Ureterele se pot evidenția numai în cazul în care sunt dilatate semnificativ.

Principalele indicații pentru ecografie renală la pacienții cu hipertensiune arterială sunt:

- rinichiul mut la urografie intravenoasă sau scintigrafic (se poate descrie

gradul de dilatare a sistemului pielocaliceal, prezența litiazei cu posibila sa localizare intrarenală sau ureterală, indicele parenchimatos, variațiile de poziție, formă, mărime a rinichiului mut);

- intoleranța la iod;

- graviditatea;

- diabetul zaharat complicat și alte stări care comportă un risc înalt de reacții adverse la substanțele de contrast;

- suspecția clinică sau screening-ul familial pentru polichistoza renală;

- suspecția la hipertensiune renovasculară (se poate depista rinichi retractat vascular, uneori sechele după infarct renal; uneori se reușește depistarea leziunii de arteră renală prin duplex-dopplerografie);

- urolitiază, macrohematuria, alte semne clinice de afectare a aparatului uroexcretor;

- necesitatea determinării dimensiunilor renale.

Altfel spus, datorită simplicității efectuării, securității și informativității înalte în anumite afecțiuni uroexcretorii și datorită necesității excluderii patologiei renale la toți pacienții cu hipertensiune arterială, cercetarea ecografică a aparatului uroexcretor poate fi recomandată ca metodă de investigare pentru toți bolnavii din această categorie. În unele afecțiuni

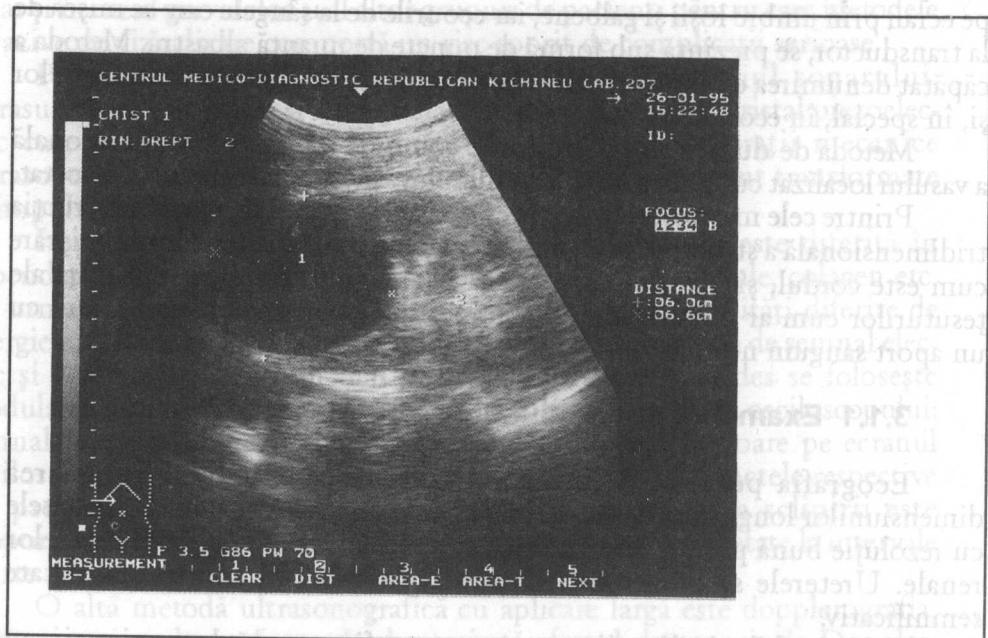


Fig.3.1 Ecograma rinichiului drept în secțiune longitudinală. În regiunea polului se observă o formătire (1) cu caracter de chist (diametrul 6 cm). (Din colecția doctorului Estiodi M.)

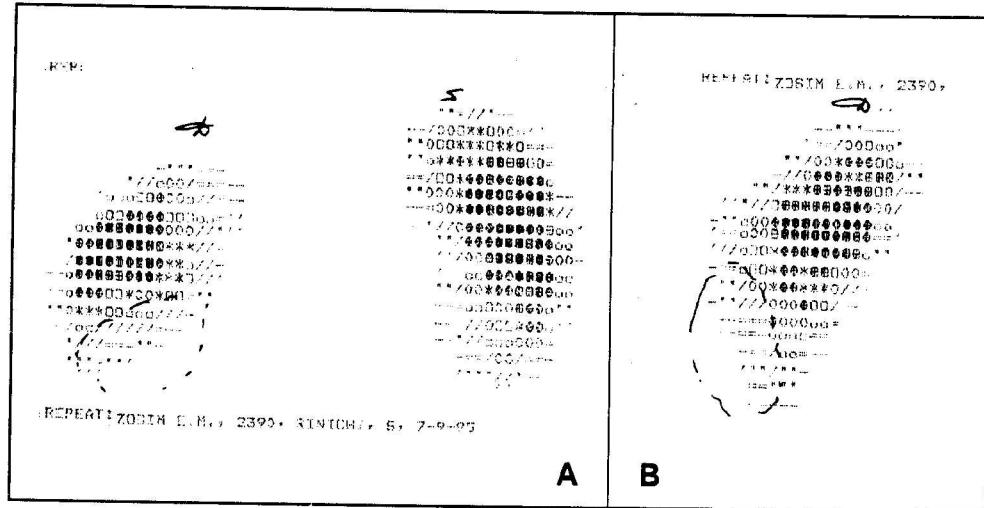


Fig.3.2 Scintigrama renală statică la același pacient. În poziția antero-posteroară (A) se observă micșorarea dimensiunilor rinichilului drept și un defect de acumulare a radiotrasorului în lobul inferior. Scintigrama rinichilului drept în poziție laterală (B) atestă o rotație complexă a lui.

ecografia renală are o valoare diagnostică mare, rezultatul ei fiind decisiv, însă altele nu sunt suficiente de precise și se impune necesitatea investigațiilor suplimentare.

În anomaliiile renale la adulții (agenezie unilaterală, rinichi în potcoavă, rinichi ectopic, anomalii de rotație) valoarea diagnostică a ultrasonografiei este destul de înaltă și examinarea ulterioară, de obicei, nu este necesară. Anomaliiile cu reducerea dimensiunilor renale ca **hipoplazia unilaterală** (rinichi mici, fără alte anomalii, raport parenhimă/pielocalice normal) și **displazia unilaterală** (rinichi mici cu număr redus de piramide, cută tipică între porțiunea normală și cea hipoplazică) creează probleme de diagnosticare la pacienții cu hipertensiune arterială. Pentru a exclude atrofia renală în primul rând vasculară, dar și inflamatorie, la pacienții hipertensiivi cu astfel de modificări ecografice se va recomanda urografia excretorie și angiografia (fig.4.8).

Ultrasonografia are o aplicație largă și eficientă în evaluarea proceselor înlocuitoare de spațiu în rinichi. Chisturile cu diametrul de peste 1,0-1,5 cm pot fi depistate, dar aprecierea veridică a conținutului se poate face, de obicei, la un diametru de peste 2,5 cm. Caracteristicile ultrasonografice permit aprecierea conținutului formațiunii depistate ca lichid, solid sau complex (fig.3.1, 3.4). Peretele chistului este neted, bine conturat, se însoțește de fenomenul "eco-plus" de la peretele posterior. Leziunile solide au marginile

slab conturate, prezintă semnale suplimentare în interior cauzate de vase, ţesut conjunctiv sau zone de hemoragie.

Chisturile mari pot prezenta artefacte și ecouri în portiunea superioară, iar cele calcificate au fenomene de stratificare acompaniate de con de umbră. Pe de altă parte, o serie de leziuni solide pot avea aspectul ecografic de formațiuni chistice: melanome, limfome, metastaze ale anumitor tumorii. În legătură cu aceasta, formațiunile depistate ar trebui descrise ca leziuni cu caracteristici de chist sau de leziune solidă. Uneori ariile localizate de hidronefroză se prezintă ca formațiuni chistice. Chistul polar superior necesită diferențierea de bazinetul dublu (fig. 3.3) cu atrofie parenhimatoasă sau de chistul de suprarenală.

Chisturile renale simple și cele infectate adesea nu pot fi diferențiate ecografic. Pe de altă parte, ecografic se pot decela chisturi care scapă diagnosticului urografic, în special cele situate în cortex, subcapsular, anterior sau posterior.

Chistul renal simplu este o patologie foarte răspândită: mai mult de jumătate din persoanele care au peste 55 ani prezintă chisturi renale. De obicei se depistează întâmplător la o ecografie abdominală, foarte rar provoacă hematurie, dureri lombare, prin aceasta impunând necesitatea excluderii malignizării în interiorul chistului (în 1-2% cazuri din peretele chistic se



Fig.3.3 Duplicitate incompletă a rinichiului.

dezvoltă un adenocarcinom). Chisturile de dimensiuni mari sau cu caracteristicile ultrasonografice dubioase (contur neclar etc.) necesită investigații suplimentare - tomografia computerizată. Ultima metodă a înlocuit cu succes punctia chistului în vederea excluderii malignizării.

Uneori chisturile simple, cu caracteristici instrumentale benigne, provoacă dureri în flanc sau se asociază cu hipertensiune arterială renin-dependentă. În astfel de cazuri se poate recomanda punția cu ghidaj ecografic, drenarea și sclerozarea chistului prin instilare de alcool.

Ecografia este de un real folos în observarea chisturilor renale la pacienții cu insuficiență renală terminală (fig.3.4). Incidența semnalată a formării acestor chisturi (la bolnavii care nu le aveau până la dezvoltarea insuficienței renale avansate) este de 40 -100 la sută (aproape în exclusivitate la dializați) și sporește odată cu termenul aflării la dializă. În majoritatea cazurilor, aceste chisturi nu se manifestă clinic. La unii pacienți ele pot provoca hemoragii (retroperitoneale, intrarenale sau pelviocaliceale cu hematurie), alteori însă, în ele se dezvoltă tumori (mai des adenome și rareori carcinome). Episoadele de hematurie pot fi interpretate eronat ca manifestare a polichistozei renale. Hematuria severă recurrentă se poate opri prin embolizare de arteră renală,

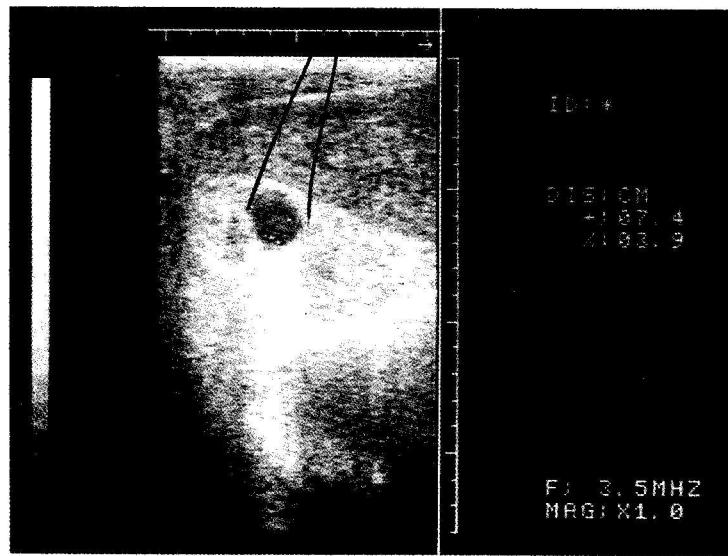


Fig.3.4 Ecograma rinichiului la un pacient care se află la hemodializă timp de 6 ani. Se poate observa rinchiul de dimensiuni mici (7,4 x 3,9 cm), sclerozat (ecogenitate mult sporită), în care s-a format un chist (diametrul 2,5 cm).

deoarece pierderea implicită a parenhimului renal nu are importanță mare la pacienții dializați. Apariția tumorii indică tomografia computerizată, având în vedere diametrul de cele mai multe ori mic al chisturilor și dimensiunile renale de obicei micșorate mult la dializați.

Ultrasonografia abdominală are o valoare mare în depistarea și observarea dinamică a pacienților cu **polichistoza renală** (Fig.4.6), care este boala ereditară cea mai răspândită (se întâlnește în populație 1-2 : 1000). Ecografic rinichii se prezintă măriți, bilateral neregulați, cu zone hipoeogene de mărimi diferite, parenhim segmentat, delimitare dificilă a sistemului pielocaliceal, uneori calcificări și lacuri sanguine (ecogene). Frecvent se asociază cu chisturile hepatice și cu cele pancreatiche. Metoda ecografică se folosește pentru screening-ul familial și pentru observarea dinamică în vederea depistării complicațiilor (infectarea chisturilor, hemoragii în chist, formarea carcinomelor renale). Se va ține cont de faptul că într-un rinichi polichistic hemoragiile și carcinoamele se disting greu. Totuși, în majoritatea absolută a cazurilor pentru diagnosticarea și observarea polichistozei renale este suficientă metoda ecografică.

O altă patologie, în depistarea căreia ultrasonografia joacă un rol decisiv, este **hidronefroza** (sensibilitatea examinării este de 98%). Pentru stabilirea cauzei obstrucției postrenale este nevoie și de alte investigații, inclusiv a micului bazin, a vezicii urinare (de obicei urografie, rareori nefrostomie percutană, sondaj retrograd). Tabloul ecografic în hidronefroza bilaterală avansată poate aminti modificările în polichistoza, însă zonele transsonice sunt mai puține și mai mari.

În cazurile de afecțiuni inflamatorii cronice ale rinichilor ecografia are numai un rol complementar. La **glomerulonefrite** ea servește pentru aprecierea dimensiunilor renale în vederea explicării eventualei insuficiențe renale. Încercările de a aprecia gradul nefrosclerozei după ecogenitatea organului încă nu s-au dovedit a fi utile. Semnele de **pielonefrită cronică** (modificarea modelului structural al parenhimului renal, pielectazie, modificări caliceale, de contur, cicatrici) au o importanță diagnostică redusă prin sensibilitatea și specificitatea joasă.

În caz de suspecție la **hipertensiune arterială renovașculară** ecografic se poate aprecia gradul de micșorare a rinichiului afectat. În cazurile certe informația referitoare la dimensiunile micului rinichi unilateral vascular poate contribui la deciderea momentului nefrectomiei. Doppler-duplexografia poate evidenția stenoza importantă de arteră renală (de obicei în 60% cazuri), dar numai în localizările proximale. Rezultatele obținute la doppler-duplexografie au numai un rol de orientare, efectuarea ulterioară a angiografiei fiind obligatorie pentru decizia tactică terapeutică (corecție chirurgicală, endovasculară sau tratament conservator).

3.1.2 Examenul glandelor suprarenale

Metoda ecografică deține un rol important în investigarea pacienților cu hipertensiune arterială endocrină.

Tumoarea din medulara suprarenalei mai des are dimensiunile mari (de la peste 2 cm în diametru până la 25-30 cm în cazuri rare), dar se întâlnesc și tumori sub 2 cm. Formațiunile mai mari se evidențiază ușor ultrasonografic, deși uneori se confundă cu formațiuni hepaticе sau ale polului renal superior (fig.3.9). Deoarece numărul hipertensivilor, la care clinic se suspectează feocromocitomul, este impunător (vezi capitolul respectiv), ultrasonografia suprarenalelor constituie metoda de investigare necesară în cazul majorității pacienților cu hipertensiune. Rezultatul negativ al ecografiei nu exclude prezența tumorii de dimensiuni mici, dar cu activitate hormonală înaltă. De aceea, în cazul pacienților cu tabloul clinic sugestiv se va efectua tomografia computerizată.

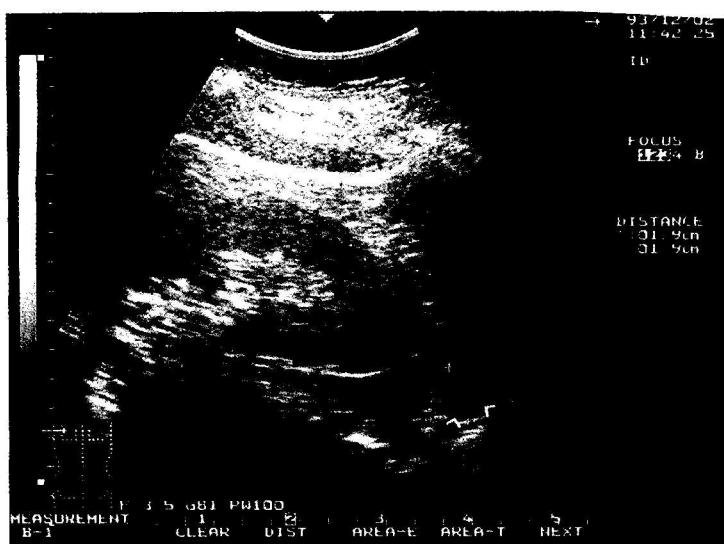


Fig.3.5 Imaginea ultrasonografică în tumoarea de suprarenală (feocromocitom). Confirmată operator.

În hipertensiunea arterială din excesul de glucocorticoizi ultrasonografia suprarenalelor se efectuează la toți pacienții, deși numai în 10-15% din cazuri hipercortisolismul provine din tumora corticosuprarenalei. În momentul

depistării, aceste tumori au, de asemenea, dimensiunilede cele mai multe ori peste 2 cm și de aceea se vizualizează ușor ecografic. Programul examenului ecografic la acești pacienți trebuie să fie mai larg în vederea excluderii cauzelor potențiale ale unui sindrom Cushing paraneoplazic (carcinom pancreatic, ovarian, cancer al tiroidei).

În hipertensiunea arterială provenită din excesul de mineralocorticoizi, rolul ultrasonografiei este foarte mic din cauză că aldosteromele sunt, de regulă, mici (sub 1 cm în diametru). Chiar nici tomografia computerizată nu este destul de sensibilă, dintre metodele imagistice în depistarea acestei patologii rolul principal revenindu-i rezonanței magnetice nucleare.

3.1.3 Ecocardiografia

Este folosită la pacienții cu hipertensiune arterială în primul rând pentru a evidenția schimbările cordului. S-a dovedit a fi mai sensibilă decât electrocardiografia în depistarea hipertrofiei ventricolului stâng, permite și documentarea hipertrofiei asimetrice (care este mai des de sept interventricular, iar uneori avansată până la obstrucția tractului de ejeție). Permite

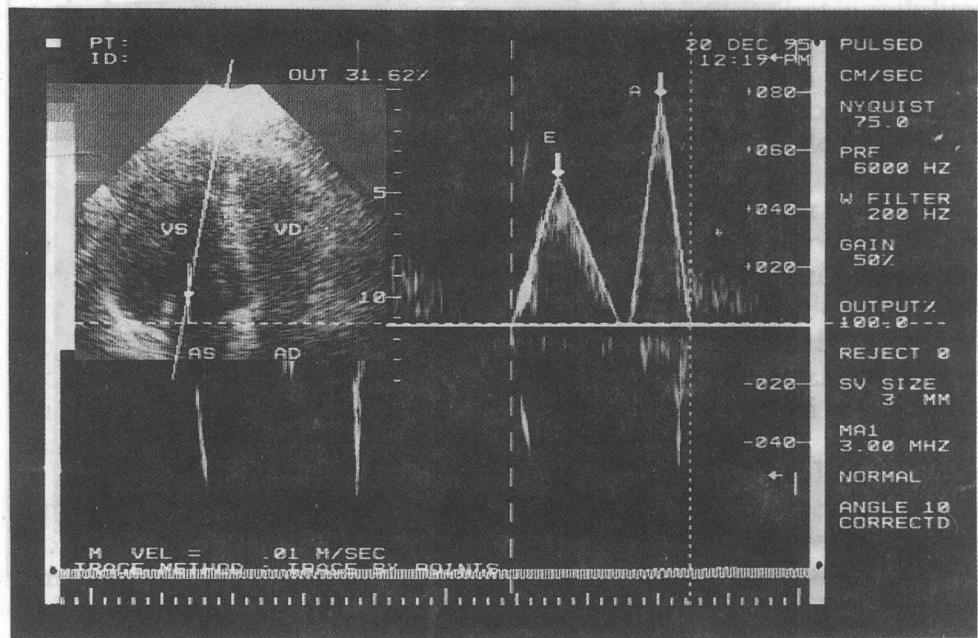


Fig.3.6 Ecocardiogramma combinată în mod bidimensional și doppler pulsat. Determinarea raportului integralelor vitezei lineare a circuitului la nivelul valvei mitrale în fază umplericii rapide (E) și a contracției atriale (A). (În normă valoarea raportului E/A mai mare ca 2). (Dr. Tcaciuc L.)

aprecierea destul de precisă a mașei ventriculului stâng și monitorizarea evoluției ei în procesul tratamentului antihipertensiv îndelungat (creștere, stabilizare sau regresie). Prin aprecierea fracției de ejeție și a velocității scurtařii fibrelor circumferențiale se caracterizează funcția sistolică a ventriculului stâng. Investigařiiile repetitive permit observarea evoluției performanřei sistolice de la începutul hipertrofiei ventriculare până la hipertrofie avansată și la dilataře ventriculară cu insuficienřă cardiacă manifestă.

Ecocardiografia a permis înțelegerea mecanismelor apariřiei semnelor de insuficienřă cardiacă pronunřată la hipertensivii care nu prezintă o dilataře câtuři de semnificativă a ventriculului stâng și nici reducerea fracției de ejeție. Analiza specială a parametrilor ecografiei bidimensionale și ai dopplerografiei (fig.3.6) permite depistarea modificărilor serioase ale performanřei diastolice în cardiopatia hipertensivă (insuficienřă cardiacă diastolică), care, de fapt, stau la baza manifestărilor clinice grave în lipsa dilatařii cordului.

Ecocardiografia reprezintă metoda necesară în cercetarea unui pacient cu suspecřie la **disecție de aortă**. În tipurile I și II de disecție (formă proximală) prezenřa faldului intimal se poate demonstra în 70-80% cazuri prin ecografie bidimensională. (Unii consideră că scanarea din spařiu intercostal doi pe dreapta sporește acurateștea diagnostică). Ecografic se pot depista și unele complicařii asociate - insuficienřă aortică, apărută acut, revărsatul pericardic (hemopericard).

Dopplerografia permite depistarea vitezei diferite de o parte și de alta a faldului intimal (în cazul în care lumenul fals nu este trombat și se menține circulařia prin el). Ecocardiografia transesofagiană sporește sensibilitatea metodei la 95-97%.

Ecocardiografia este utilă nu numai pentru evidenřierea complicařiilor hipertensiunii arteriale, dar în unele cazuri poate avea un rol decisiv în stabilirea diagnosticului etiologic. Exemplul clasic este hipertensiunea hemodinamică în **insuficienřă aortică**.

În **coarctařia de aortă** din poziřie subclaviculară sau suprasternală uneori se poate obřine imaginea segmentului coarcăt în locul tipic (fig.4.23). Dopplerografic se poate aprecia gradul stenozării. În plus, ecografia permite depistarea unor afecřuni, frecvent asociate cu coarctařia de aortă.

3.1.4 Ultrasonografia vaselor magistrale

Ecografia vaselor magistrale, inclusiv și duplex-dopplerografia (vezi *compartimentul 3.1*) la pacienřii cu hipertensiune arterială are mai multe indicařii:

- coarctařia de aortă (permite confirmarea reducerii circulařiei în membrele inferioare, detectată prin valorile tensionale reduse la picioare);
- suspectarea stenozei proximale de arteră renală (locarea satisfăcătoare

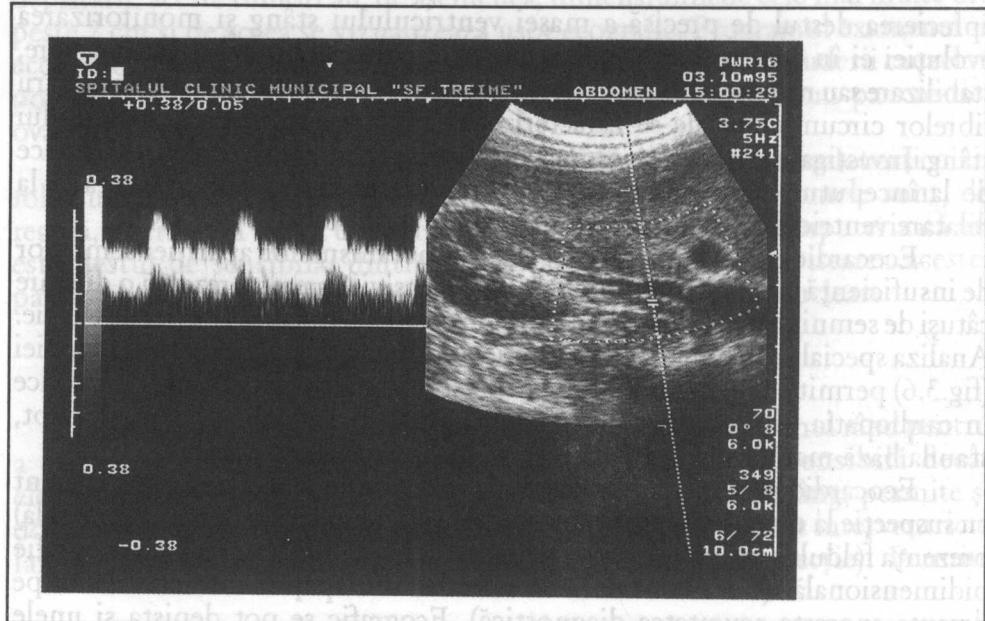


Fig.3.7 Duplex-dopplerograma arterei renale. Pe dreapta imaginea bidimensională a rinichiului și vaselor lui cu marcherul dopplerului pulsat în lumenul arterei renale. Pe stânga dopplerogramma circuitului în artera renală.

se obține în aproximativ 60% cazuri; rezultatul negativ nu exclude afecțiunea distală sau a vaselor accesoriilor, care se întâlnesc destul de frecvent);

- anevrismul de arteră renală (se vizualizează satisfăcător anevrismele de dimensiuni considerabile - de regulă cu diametrul mai mare de 1 cm - localizate în porțiunea proximală sau medie);

- anevrismul, inclusiv disecant, al aortei abdominale (se poate determina întinderea și coraportul cu arterele viscerele, inclusiv arterele renale);

- arterita Takayasu (permite aprecierea neinvazivă a circulației în paturile vasculare accesibile);

- accidentul cerebrovascular ischemic (în vederea depistării stenozării de carotidă ca o cauză potențială a ramolismului și pentru decizia posibilității corecției chirurgicale);

- observarea postoperatorie a transplantului renal în vederea diferențierii necrozei tubulare acute de reacția de rejecție.

3.2 Metodele radiologice

Metodele radiologice de examinare constituie o parte importantă a investigării pacientului cu hipertensiune arterială în vederea stabilirii etiologiei afecțiunii și gradului de avansare. Din arsenalul de tehnici existente se vor

indica cele care au o sensibilitate și o specificitate mai înaltă pentru afecțiunea concretă suspectată, care comportă un risc mai redus și care pot da informație importantă, nedetectabilă prin explorările premergătoare.

3.2.1 Examenul cardiovascular

Radiografia toracelui furnizează informație importantă pentru aprecierea gradului de avansare a HTA, apariția complicațiilor ei, iar uneori și pentru diagnosticul etiologic.

Folosirea suplimentară a incidențelor oblică și laterală permite aprecierea destul de exactă a dilatării ventriculului și atrialui stâng în urma hipertensiunii arteriale.

Semne radiologice de hipertensiune pulmonară venoasă (accentuarea desenului pulmonar pe contul componentului vascular, dilatarea venelor pulmonare, în special a celor ce drenează câmpurile superioare) se pot evidenția atât la pacienții cu dilatarea inimii stângi, cât și în lipsa acesteia (insuficiență cardiacă de tip diastolic).

La dezvoltarea **edemului pulmonar interstitional** desenul vascular devine și mai pronunțat, apar opacități lineare interstitionale bine delimitate, lungi de 1-2 cm, dispuse orizontal în regiunea laterobazală a câmpului pulmonar (liniile Kerley), care traduc imbibitia edematoasă a septelor interlobulare și staza limfatică. **Edemul pulmonar alveolar** produce imagini opace confluente cu un contur estompat, care se extind progresiv de la baze și perihilar spre câmpurile pulmonare perihilare. Se consideră tipic aspectul radiologic de fluture. Ocazional edemul pulmonar poate fi predominant unilateral.

Pentru diagnosticul etiologic radiografia toracelui joacă rolul cel mai important în caz de **coarctație de aortă**.

Edificatoare sunt "imaginea cifrei trei" (dubla convexitate) și eroziunile costale. "Imaginea cifrei trei" este dată de umbra arterei subclaviculare stângi dilatate (convexitatea superioară) și de porțiunea poststenotică a aortei (convexitatea inferioară). Amprentele costale, care pot fi unice sau multiple, sunt cauzate de uzurarea marginilor inferioare costale de către arterele intercostale dilatate. Eroziunile costale se observă preponderent la coastele III - IV și prin exclusivitate la arcul posterior (deoarece în partea anteroară arterele nu mai trec prin sulcusurile costale). Eroziunile costale permit uneori localizarea coarctației: dacă amprentele costale sunt prezente numai pe dreapta, atunci se poate decide localizarea segmentului coarcat proximală subclaviculari stângi.

În HTA sistolică cauzată de **insuficiență aortică** apar următoarele modificări radiologice:

- în proiecția postero-anteroară arcul inferior stâng apare alungit, deplasat inferior și extern, uneori până la peretele lateral toracic;

- proieminența aortei ascendențe prin alungire și dilatare;
- staza pulmonară este cu atât mai mare cu cât ventriculul stâng este mai insuficient și ventriculul drept mai eficient; decompensația inimii drepte reduce semnele radiologice de stază pulmonară;
- radioscopic cordul prezintă mișcări de balansare.

În diferențierea opacităților cauzate de anevrismele disecante enorme ale aortei toracice (fig. 2.6) de cele provenite din tumori mediastinale un rol important îl poate avea **radiochimografia**.

3.2.2 Examenul aparatului uroexcretor

Cea mai simplă metodă de explorare a aparatului uroexcretor este **radiografia abdominală pe gol** (sau **radiografia reno-vezicală simplă**), care poate permite aprecierea dimensiunilor renale (dacă nu se suprapun gazele din intestin), iar uneori și a marginilor și structurii renale. În unele cazuri **tomografia** poate fi de folos în determinarea contururilor renale. Radiografia abdominală poate depista calculi radioopaci renali, ureterali sau vezicali și foarte rar calcificări arteriale.

Urografia excretorie

(urografia intravenoasă, pielografia intravenoasă)

Metoda își păstrează și astăzi un foarte important loc, atât în aprecierea morfologiei, cât și a funcției renale.

Se injectează într-o venă periferică substanță de contrast (produși triiodați), care se filtrează în glomerule și se concentrează în lumenele tubulare și în sistemul colector prin reabsorbția renală a lichidului (substanțele de contrast moderne nu se secretează). Expunerile radiologice se fac la diverse intervale pentru a vizualiza materialul de contrast în parenhimul renal (*nefrograma*) sau în interiorul sistemului urocolector (*pielograma*).

Nefrograma de obicei apare între minutele 1 - 3 de la injectarea contrastului. Permite aprecierea numărului rinichilor, dimensiunile lor, configurației și posibilelor defecte de umplere, a simultaneității și echivalenței opacifierii și "spălării" bilateral.

Pielograma se observă în normală în primele 5 minute de la injectarea contrastului, după ce dispare nefrograma. Se vizualizează sistemul caliceal, ureterele și vezica, ceea ce permite depistarea anomalieiilor de formă, de dimensiuni sau de drenare a acestor structuri. Obstrucțiile vasculare sau în căile urinare pot provoca întârzierea marcată a începutului nefrogramei și pielogramei.

Urografia intravenoasă (UIV) se aplică în mai multe modificări:

- UIV dirijată; (ritmul efectuării clișeelor și numărul lor este dictat de

interpretarea lor "pe ud" sau de tabloul de pe monitorul fluoroscopic;

- UIV cu reinjectare; se mai introduce suplimentar substanță de contrast cu noi expuneri, în cazul în care nu au fost obținute date semnificative la cercetarea standard;

- UIV în ortostatism; este necesară în diagnosticul ptozei renale;

- UIV prin perfuzie; constă în injectarea prin perfuzie (timp de 8 - 10 min) a unei cantități importante de radiocontrast (2 ml pe kilocorp) diluată într-un volum egal de dextroză 5%. Se aplică în cazurile de azotemie moderată;

- UIV minutată; injectarea se face mai repede (în 2 minute) după ce se execută expunerea la 30 de secunde și încă 4-5 radiografii din minut în minut, următe de filme standard.

Urografia minutată a fost propusă ca metodă indirectă de depistare a HTA renovascularare. Printre criteriile majore în favoarea afectării unilaterale de arteră renală sunt:

(1) dimensiunea longitudinală a rinichiului afectat semnificativ (mai mult de 15 mm) mai mică decât a celui contralateral;

(2) întârzierea (mai mult de 1 minut) ipsilaterală a nefrogramei și pielogramei;

(3) opacifierea crescută ("imagine prea frumoasă") pe clișeele tardive pe partea afectată, explicată prin întârzierea spălării contrastului. Alte semne radiologice ca:

- defect al marginii renale (posibil în urma infarctului segmentar);

- ancoșe pe marginea bazinetului și ureterului (amprentele colateralelor);

- aspect gracil al căilor urinare (în urma debitului urinar scăzut în rinchiul cu arteră stenozață);

- rinichi mut, dar vizualizat prin urografie ascendentă sau ecografic; sunt considerate criterii minore de afectare renovasculară datorită sensibilității și specificității lor mai reduse.

În studiu cooperativ al hipertensiunii renovascularare, efectuat pe 2442 bolnavi cu HTA (8), urografia minutată a permis diagnosticarea leziunii vaselor renale cu o precizie de 80% comparativ cu angiografia. UIV oferea date utile chiar și la afectarea ambelor artere (care are loc în aproximativ o patrime cazuri de HTA renovasculară), deoarece uneori leziunea bilaterală anatomic este unilaterală funcțional.

Pe lângă afecțiunea vasculară UIV este foarte utilă în depistarea altor leziuni. În urolitiază ea permite localizarea calculului, depistarea posibilelor tulburări de urodinamică (hidronefroză, hidrocalicoză) și modificări ale aparatului uroexcretor. În pielonefritele nespecifice și tuberculoza renală urogramale prezintă modificări evidente ale rinichilor și structurilor urocolectoare, permit aprecierea gradului de ratatinare. Chistul și tumoarea renală pot provoca majorarea și deformarea opacitatății renale, deformarea calicelor și bazinetelor, neuniformitatea opacifierii în nefrogramă.

Contraindicație pentru UIV și alte tehnici cu injectarea contrastelor este intoleranța la iod.

Se va ține cont de faptul că la aceste metode de investigare (UIV, angiografia, tomografia computerizată cu contrastare) **efectele adverse** sunt de două tipuri.

- Primul este expunerea la rădăție, care în totdeauna se asociază cu un risc anumit de alterare a ADN-ului. De aceea când e vorba de gravide sau de examinări repetitive în contextul clinic concret se pot aplica alte metode de vizualizare (ultrasonografia).

- Al doilea tip de reacții adverse este legat de acțiunea toxică a substanțelor de contrast iodinate. Ele apar în aproximativ 5% cazuri la populația generală și la mai mult de 10% în subgrupa persoanelor cu diferite manifestări alergice. De obicei ele sunt ușoare (grețuri, urticarie), dar fiecare al zecelea caz de alergie la contrast poate fi cu pericol pentru viață: hipotensiune, edem laringeal, aritmii cardiace. Incidența reacțiilor adverse la contrast este foarte redusă la persoanele practic sănătoase și crește gradual odată cu avansarea afectării renale, fiind deosebit de semnificativă la nefropatia diabetică, mielomul multiplu (precipitarea iodului cu paraproteină în tubii renali), ateroscleroza avansată de aortă și de artere renale (multiple microembolii renale cu mase ateromatoase și insuficiență renală ireversibilă), la vârstnici, la hiperuricemie și la o dehidratare marcată. În vederea preîntâmpinării se va recomanda folosirea metodelor alternative de vizualizare, hidratarea optimă și folosirea cantităților minime de substanță de contrast la astfel de bolnavi.

Pielografia retrogradă (ascendentă)

Presupune introducerea cistoscopică a unei sonde ureterale până la nivelul bazinetului cu injectarea substanței de contrast și expuneri radiologice. Poate necesita o oarecare formă de anestezie. Anterior era folosită mai larg, actualmente, însă, în multe cazuri este înlocuită de cercetări mai puțin invazive, dar și-a păstrat aplicarea în diagnosticul tumorilor renale, anumitor tipuri de litiază renală și a bolilor vasculare renale cu rinichi mut la UIV.

3.2.3 Alte investigații

În anii precedenți un element obligatoriu al programului de investigare a unui hipertensiv, chiar și cu evoluție ușoară și fără semne clinice sugestive, îl constituia **craniografia**. Actualmente se cunoaște bine că până și în formele certe de Cushing hipofizar modificările radiografice ale regiunii selare nu se pot observa decât în mai puțin de 10% cazuri. În tumorile hipofizare fără hipertensiune arterială sau cu HTA ușoară (craniofaringeome, adenome)

semnificația diagnostică a craniografiei este, la fel, foarte joasă. Alte leziuni cerebrale de volum potențial prohipertensive se manifestă la craniografie numai în stadiile avansate, când se asociază cu calcificări sau destrucții osoase. De aceea se poate concluziona că radiografia craniului este lipsită de semnificație diagnostică la pacienții cu hipertensiune arterială.

A cedat pozițiile și metoda tomografică de investigare a suprarenalelor cu amplificare prin introducerea de oxigen în paranefru (**retropneumoperitoneum**). Metoda permite vizualizarea satisfăcătoare a tumorilor suprrenaliene, dar de dimensiuni mari.

3.3 Tomografia computerizată

Un fascicol de raze X este emis de o cameră rotativă, care efectuează o rotație completă de 360 grade în jurul zonei investigate. În partea opusă, concomitent cu tubul, se rotește sistemul de detectare, care primește razele modificate de trecerea lor prin structurile organismului. Computerul analizează imaginea primită de detectori, sintetizând-o într-o secțiune radiologică, afișată pe monitorul alb-negru în 2000 de nuanțe de gri, care

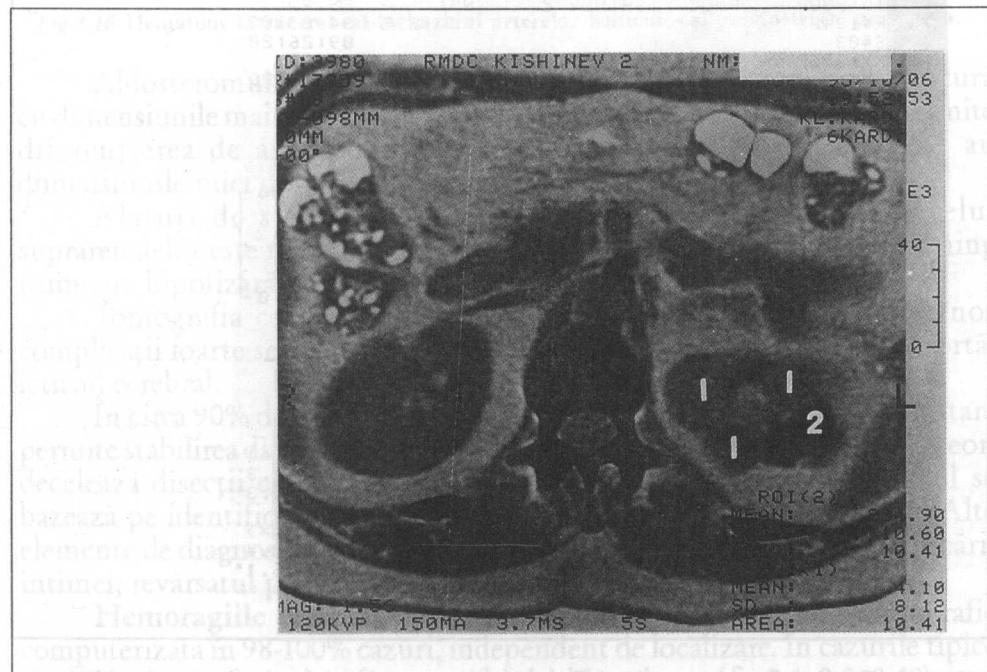


Fig.3.8 Chisturi solitare multiple (1) ale rinichului stâng la tomografie computerizată, unele din ele calcificate (2).

corespond diferitor densități ale structurilor străbătute. Cea mai mică densitate (a aerului) corespunde - 1000 HU (unități Hounsfield), iar cea mai mare densitate umană (compacta osoasă) corespunde + 1000 HU. (De menționat că ochiul uman poate distinge numai 18-20 nuanțe de gri). De fapt, tomografia computerizată reprezintă extinderea sofisticată a radiografiei și se poate folosi, la fel, cu sau fără administrare de radiocontrast.

În examenul renal se aplică în special ca metodă terțiară (după ultrasonografie și UIV) în detectarea și localizarea leziunilor înlocuitoare de spațiu renal (mase renale). Tomografia computerizată poate depista mase chistice cu diametrul de peste 5 mm. Este utilizată în depistarea și aprecierea obstrucțiilor și dilatărilor în aparatul urocolector renal la pacientii care au alergie la produși iodinați și la care ultrasonografia este neconcludentă pe motive tehnice (interferențe osoase, de gaz sau calcificări).

În examenul suprarenalelor este deosebit de utilă în detectarea feocromocitomului intrasuprarenalian (fig. 3.5, 3.9, 4.17) cu o precizie de 95%. În plus, aspectul tomografic permite presupunerea preoperatorie a caracterului malign al feocromocitomului și vizualizarea metastazelor.

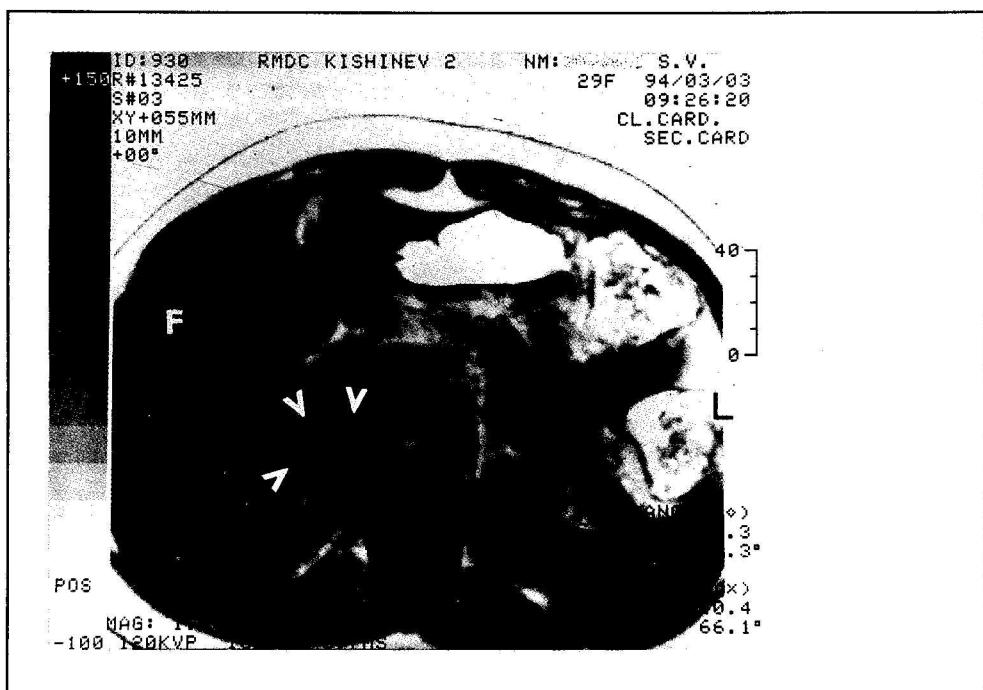


Fig.3.9 Tomografie computerizată.Tumoare (feocromociton) în glandă suprarenală pe dreapta (indicată cu săgeți) confirmată operator. Ecografic fusese interpretată ca proces expansiv hepatic. (F- ficatul)

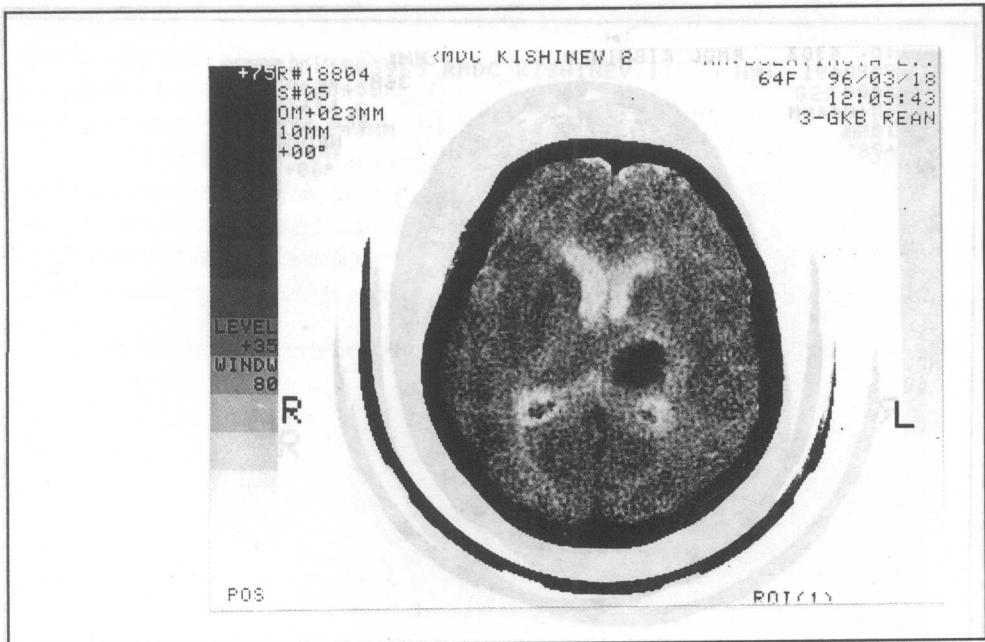


Fig.3.10 Hematom intracerebral în bazinul arterelor lenticulo- și palidostriate pe stânga.

Aldosteromul este diagnosticat tomografic în 80% cazuri în legătură cu dimensiunile mai mici față de feocromocitom (fig. 4.20). Metoda nu permite diferențierea de așa-zisele "tumori nefuncționale", care mai des au dimensiunile mici de 2-3 mm, dar uneori pot atinge și 2-3 cm.

Alături de studiul la nivelul hipofizei, tomografia la nivelul suprarenalelor este metoda de bază în stabilirea formei de sindrom Cushing (tumoare hipofizată sau corticosuprarenală).

Tomografia computerizată este de un real folos în depistarea unor complicații foarte serioase ale HTA, cum ar fi anevrismul disecant de aortă, ictusul cerebral.

În circa 90% de cazuri de anevrism disecant tomografia cu contrastare permite stabilirea diagnosticului și determinarea extinderii procesului. Uneori decelează disecții care nu au fost vizualizate aortografic. Diagnosticul se bazează pe identificarea faldului intraluminal și a celor două lumene. Alte elemente de diagnostic pot fi largirea conturului aortic, deplasarea calcificării intimei, revărsatul pleural sau hemopericardul.

Hemoragiile cerebrale parenchimatoase se evidențiază la tomografie computerizată în 98-100% cazuri, independent de localizare. În cazurile tipice se prezintă prin focar (sau focare multiple) hiperdense (fig 2.1, 2.2, 3.10), care pot să persiste de la 1-2 săptămâni (hematomele de dimensiuni foarte mici)

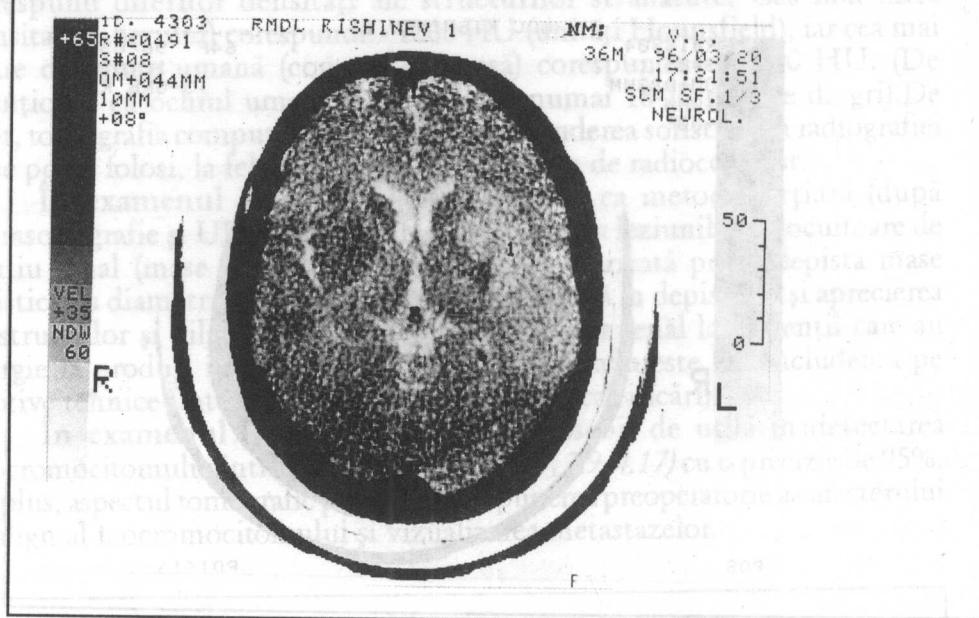


Fig.3.11 Ictus ischemic în bazinul arterei cerebrale medii pe stânga. (Dr. Alexandra Botnaru)

până la 3-4 luni (hemoragiile masive). Foarte important este că studiul tomografic permite depistarea erupției în ventricule (fig. 2.2) și a dinamicii edemului cerebral, care poate fi fatal din cauza dislocării trunchiulare. Se mai poate observa și creșterea hematomului în dimensiuni, care are loc între zilele 2-14 de la debut în aproape o treime cazuri. Metoda tomografică are rolul decisiv în diferențierea ictusului ischemic de hemoragic și acest fapt determină importanța ei practică.

Ramolimentul (infarctul) cerebral se prezintă prin focare hipodense (fig. 2.3, 2.4, 3.11). Precizia tomografiei în depistarea infarctelor cerebrale este în funcție de localizarea și întinderea procesului, timpul de la debut până la investigare. Astfel, în primele 24 ore infarctul de emisferă se poate vizualiza la mai puțin de 50% bolnavi, iar în zilele următoare sensibilitatea metodei se ridică la 80-90%. Ramolimentele trunchiulare se pot vizualiza în fază acută numai în 30-35% cazuri. De menționat că în 10-15% cazuri de infarct cerebral se asociază și un component hemoragic în funcție de întinderea focalului ischemic și de timpul de la debut.

Precizia tomografiei în diagnosticarea hemoragiilor subarahnoidale este influențată de volumul de sânge trecut în spațiul subarahnoidal și de termenii efectuării investigației. Ea variază între 30-80%. Optimale se consideră zilele 3-4 de la debut, deși confirmarea tomografică se poate obține uneori și în zilele 8-11. Metoda poate să contribuie la determinarea

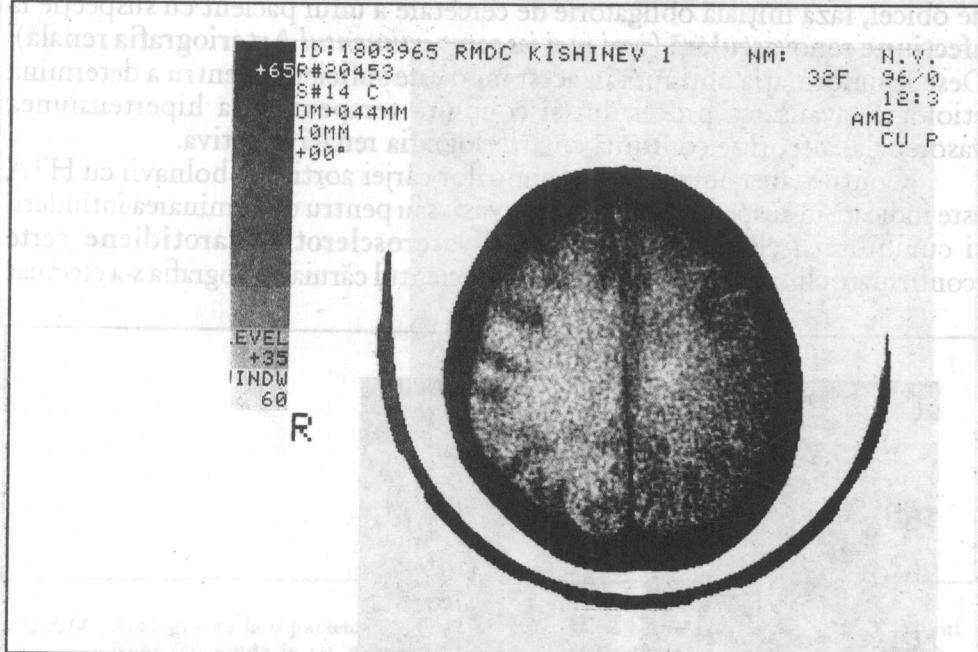


Fig.3.12 Edem cerebral la un pacient cu hipertensiune arterială malignă. (Dr. Conîrev M.)

anevrismului cu erupție sanguină, în caz de anevrisme multiple angiografic.

În **hipertensiunea arterială malignă** tomografia computerizată cerebrală poate demonstra edemul substanței albe, îngustarea ventriculilor, spațiilor cisternale și a sulcusurilor (fig. 3.12). Mai mult, tomografia permite excluderea afecțiunilor cerebrale înlocuitoare de spațiu, care deseori produc HTA : hematom subdural, tromboză cerebrală, neoplasme. De aceea, suspecția clinică la aceste leziuni este o indicație suplimentară pentru examenul tomografic, pe lângă accidentul cerebro-vascular și HTA malignă.

3.4 Metodele angiografice

3.4.1 Aortografia

Substanța de contrast se introduce (prin sondă specială trecută prin punția arterei femorale) în aorta ascendentă, descendenta, abdominală sau în căra aortică, în dependență de localizarea afecțiunii vasculare suspectate. Expunerile radiologice se imprimă pe pelicula Roentgen, pe video sau, în formă prelucrată electronic, în memoria computerului.

Introducerea substanței de contrast la nivelul arterelor renale constituie,

de obicei, faza inițială obligatorie de cercetare a unui pacient cu suspecție la **afecțiune renovasculară** (vezi mai jos *compartimentul Arteriografia renală*). Deseori informația obținută în acest mod este suficientă pentru a determina etiologia, avansarea procesului și conduită terapeutică la hipertensiunea vasorenală, alteori se continuă cu arteriografia renală selectivă.

Contrastarea neselectivă a ramurilor cărței aortice la bolnavii cu HTA este indicată în suspecția la **boala Takayasu** sau pentru determinarea întinderii și curabilității chirurgicale a **leziunii atherosclerotice carotidiene** certe (confirmate clinic și ultrasonografic) la pacientul căruia aortografia s-a efectuat

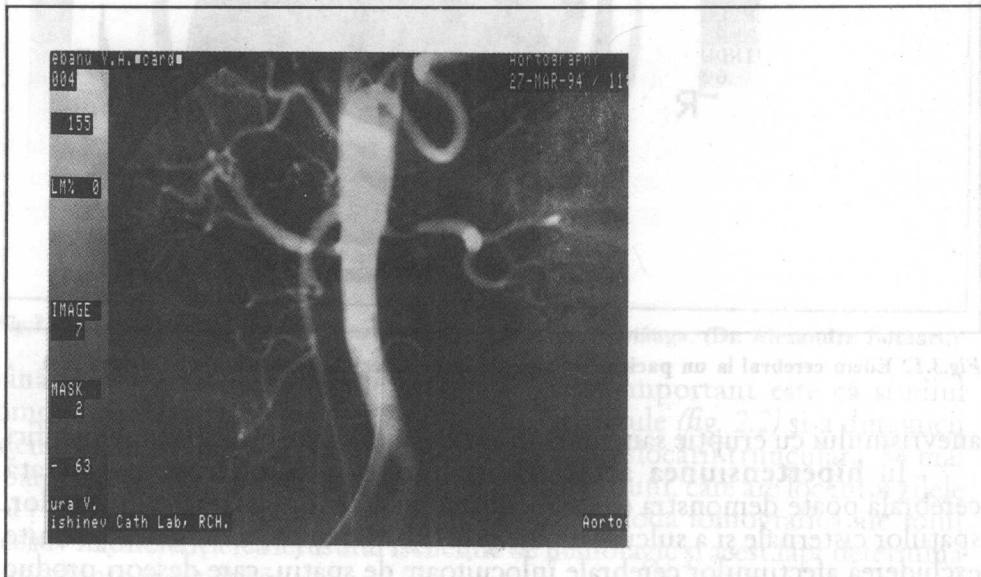


Fig.3.13 Aortograma la un pacient cu hipertensiune renovasculară severă. Se observă stenoza bilaterală a arterelor renale, care este predominant ostială. (Centrul republican de angiografie, doctor în medicină Putilin S., dr. Gura V.)

din cauza suspecției la ateroscleroză obliterantă a arterelor renale.

Coarctarea de aortă în cazurile tipice la fel nu necesită neapărat studiul aortografic (numai dacă nu se preconizează corecția prin dilatare cu balon), fiind suficientă informația primită la vizualizarea ecografică. În caz de localizare atipică a segmentului coartat (abdominală, în aorta toracală descendenta etc.), de asociere cu alte afecțiuni cardiace congenitale și de suspecție serioasă la stenoze arteriale asociate (renale, coronariene) se va efectua aortografia (9).

Anevrismul disecant de ortă, forma proximală (tipurile DeBakey I și II) actualmente se poate diagnostica ecografic (la un studiu în M-mod și



Fig.3.14 Aortograma la o pacientă cu disecție de aortă. Se observă lumenul fals și lumenul franc (cu sonda în el), precum și propagarea disecției pe ramurile arcului aortic.

bidimensional, dar mai ales la un studiu transesofagian), prin tomografie computerizată sau prin rezonanță magnetică nucleară. Totuși, aortografia continuă să rămână cea mai importantă metodă de investigare a acestor pacienți.

Anterior, contrastarea aortei se efectua prin introducerea substanței de contrast în artera pulmonară în vederea reducerii riscului procedurii. Imaginile obținute în acest fel (după pasajul contrastului prin venele pulmonare) sunt rareori de calitate bună, de aceea actualmente se practică contrastarea retrogradă. Riscul este minim la trecerea atentă a sondei în aortă, cu condiția că substanța de contrast nu este injectată în lumenul fals.

La pacienții cu disecție aortică aortografia are trei obiective:

- 1) stabilirea diagnosticului definitiv;
- 2) determinarea locului de începere a disecției;
- 3) aprecierea extinderii disecției și a circulației distale în organele vitale.

Un obiectiv suplimentar ar fi aprecierea opacifierii lumenului fals, deoarece se consideră că la bolnavii cu lumenul fals neopacificat pronosticul este ceva mai bun (se pare că în urma organizării trombilor). Au fost descrise și cazuri de nedetectare aortografică a anevrismelor disecante, tocmai la pacienții cu opacificare slabă a lumenului fals.

3.4.2 Arterografia renală

Până la implementarea tehniciilor neinvazive era foarte pe larg aplicată în diagnosticarea nu numai a leziunilor vasculare, dar și a celor parenchimatoase renale. Actualmente, ultrasonografia permite evaluarea neinvazivă a unor părți ale vasculaturii renale, fiind capabilă să depisteze unele stenoze severe, anevrismele de arteră renală. Afecțiunile serioase de arteră renală se pot observa uneori și la tomografia computerizată sau la tomografia cu rezonanță magnetică nucleară. Dar, totuși, nici una din tehniciile neinvazive nu are sensibilitatea necesară pentru evaluarea definitivă a arterei renale și a ramurilor ei în vederea deciderii necesității tratamentului chirurgical, endovascular sau medicamentos. De aceea, făcând abstracție de caracterul său invaziv, arteriografia continuă să ramână standardul de aur în diagnosticul HTA renovasculară și în evaluarea vasculară (*tabelul 3.1*) a rinichilor în general.

Tabelul 3.1

AFECȚIUNILE DETECTATE LA ANGIOGRAFIE RENALĂ

- Ateroscleroza**
- Displazia fibromusculară**
- Arteritele**
- Complicațiile transplantului (vascular)**
- Anevrisme sau pseudoanevrisme**
- Fistulele arteriovenoase**
- Tumorile**

Prin punție de arteră femorală o sondă specială radioopacă se plasează în aortă la nivelul arterelor renale. Se introduc 40-50 ml substanță de contrast (76%) în 2 sec, timp în care se efectuează o serie de expunerি radiologice obișnuite sau, dacă permite aparatul, cu subtracție computerizată (aortografie). Aceste filme permit aprecierea stării arterelor renale, poziția lor și numărul la fiecare rinichi, precum și starea aortei și a altor artere. În caz de necesitate a evaluării mai detaliate a arhitectonicii vaselor intrarenale se efectuează **angiografia selectivă** prin poziționarea sondei speciale în artera renală.

La angiografia renală pot apărea efecte adverse legate de acțiunea substanțelor iodinate (*vezi secțiunea Urografie excretorie*), complicațiile comune pentru orice procedură invazivă și modificări locale în vasculatura renală (*tabelul 3.2*).

COMPLICAȚIILE ANGIOGRAFIEI RENALE

| <i>Complicația</i> | <i>Incidența, %</i> |
|----------------------------------|---------------------|
| Disecție de intimă | 2,0 |
| Manifestări tromboembolice | 0,4 - 0,6 |
| Hematom în locul puncției | 0,25 |
| Pseudoanevrisme arteriale | 0,05 |
| Insuficiență renală din contrast | 1,5 - 5,0 |
| Deces | 0,03 - 0,06 |

Disecția subintimală de arteră renală nu apare la aortografie și este extrem de rară la persoanele cu vasele neafectate. La pacienții cu arterele renale stenozațate ea este mai frecventă, dar incidența scade la aplicarea unor sonde speciale. Embolia ramurilor intrarenale poate avea loc cu fragmente de placă aterosclerotica, dislocate de sondă, sau cu mici trombuși, formați la capătul sondei. Manipularea atentă a sondei poate reduce riscul complicațiilor tromboembolice. Complicațiile în locul puncției arterei sunt rare (hematom, pseudoanevrism arterial), uneori pot fi embolizări ale ramurilor mici distale

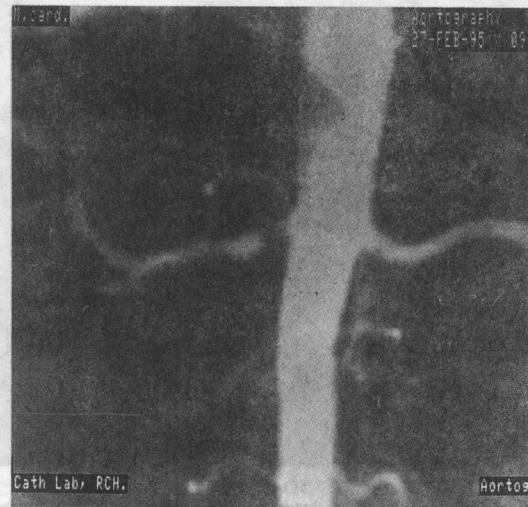


Fig.3.15 Aortogramă. Se observă stenozarea scurtă, focală, asimetrică a arterei renale principale. (Dr. Gura V.)

cu fragmente de aterom sau cu trombuși formați pe sondă sau pe intima lezată. Pentru a preveni aceste complicații se evită traumatismul local prin schimbare excesivă de sonde sau prin încercările de puncție arterială.

Insuficiența renală cauzată de substanța de contrast se definește ca o creștere a creatininei serice după procedură cu cel puțin 20% sau 0,3 mg/dl. Se întâlnește mai frecvent la pacienții cu funcția renală deja compromisă, cu diabet zaharat, mielom multiplu, hiperuricemie, dehidratare și vîrstă înaintată. În urma reacțiilor alergice sau hemoragiilor decesul este extrem de rar.

În general, în lumina informației unicale și detaliate care poate fi căpătată, rata complicațiilor este destul de mică și este considerată acceptabilă.

Cele mai frecvente cauze de **afectiune a vasului renal** sunt atheroscleroza și displazia fibromusculară. Leziunea atherosclerotică poate fi ostială și neostială. Leziunea ostială este, de obicei, parte componentă a afectiunii intra-aortice. Leziunea neostială se poate observa ca fenomen izolat sau în cadrul implicării vasculare difuze. În aproximativ 1/3 din cazuri, plăcile atherosclerotice se observă bilateral și în 93% are loc numai afectarea arterei

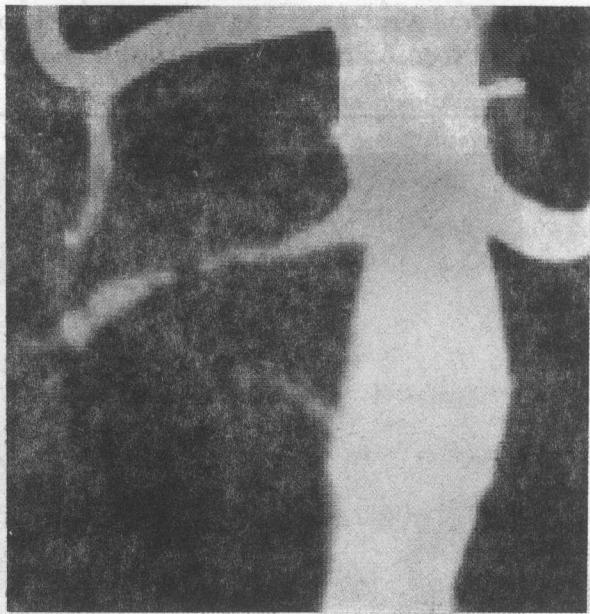


Fig.3.16 Aortogramă. Displazie fibromusculară de arteră renală pe dreapta. Se observă aspectul de “șirag de mărgele” dat de alternarea portiunilor îngustate și dilatate ale arterei.

principale, doar în 7% plăcile se formează și în artera renală principală și în ramurile ei. Stenozele pot fi atât scurte și locale, cât și mai lungi și segmentare (excentrice).

Displazia fibromusculară este o grupă de afecțiuni complexe, care pot implica unul sau mai multe straturi ale peretelui arterial. *Fibroplazia mediei* este cea mai frecventă formă a displaziilor fibromusculare (60-70%). Aspectul arteriografic tipic este cel al "șiragului de mărgele". Multiple corzi musculare și sectoare de subțiere a peretelui arterial conduc la formarea sectoarelor alternante de stenozare și de dilatare anevrismatică (fig.4.3).

A doua formă de displazie fibromusculară, după prevalență, este *fibroplazia perimedială*, întâlnită în aproximativ 15-25%. Fibroplazia părților exterioare ale peretelui vascular rezultă în stenoze multiple și în dilatări, dar fără formare de anevrisme. Angiografic poate aminti leziunea aterosclerotică cu stenozări multiple.

Celelalte 12-23% din cazurile de displazie fibromusculară le formează fibroplazia intimală, fibroplazia adventițială, hiperplazia și disecția mediei.

Displazia fibromusculară afectează tipic segmentul mediu și distal ale arterei renale principale, în majoritatea cazurilor (2/3) leziunea este bilaterală. La unul din cinci cazuri (17-20%) se observă afectarea ramificărilor, iar în aproximativ 5% are loc afectarea izolată a ramurilor arterei renale.

În unele vasculite de sistem, deși afectarea avansată a vaselor se poate evidenția și prin metode neinvazive, arteriografia este singura metodă capabilă să depisteze semne de afectare mai subtilă a vaselor mari (ca în boala Takayasu) sau medii și mici (ca în periarterita nodoasă). Arteriografia demonstrează rezultatele procesului inflamator în artere, evidențiind multiple anevrisme de arteră renală, îngustări, ocluzii și neregularități ale peretelui vascular.

În poliarterita nodoasă se poate observa distorsionarea, micșorarea opacifierii și reducerea numărului (în urma trombozelor) vaselor renale medii și mici, uneori și zone avasculare de infarct renal mic. Aproape patognomice pentru PAN sunt anevrismele multiple saculare de dimensiuni mici (până la 5 mm în diametru) în arterele renale (în 60-100% cazuri), hepatice (50%), pancreatic (40%), coronariene și pulmonare. Microanevrismele se observă mai des în fază activă a bolii.

În arterita Takayasu angiografia permite depistarea afectării arterelor renale, dar și a aortei și a altor ramuri ale ei (fig.4.16). Angiografia începe, de obicei, cu studiul arcului (aortografia superioară) pentru a determina gradul afectării ramurilor cărjei aortice. După aceea se efectuează aortografia abdominală în incidentă antero-posterioră și laterală pentru a vizualiza arterele renale și viscerale. Deseori mai este nevoie și de arteriografii selective pentru a preciza gradul leziunii în vederea operației sau dilatării angioplastice ulterioare. Arterele renale pot fi stenozate sau ocluzionate, uneori se pot forma anevrisme destul de mari.

Metoda angiografică este de un real folos în diagnosticul pozitiv și diagnosticul diferențial al complicațiilor vasculare ale transplantului renal (*tabelul 3.3*), care pot fi pre-, intra- și postrenale.

Tabelul 3.3

COMPLICAȚIILE VASCULARE ALE TRANSPLANTULUI RENAL

Prerenale

Tromboza arterei renale (acută)

Stenoza arterei renale (subacută, cronică)

Intrarenale

Rejectul imunologic

Necroza tubulară acută

Fistula arterio-venoasă

Anevrism (pseudoanevrism)

Postrenale

Tromboza venei renale

Tromboza arterei renale apare de obicei precoce în perioada postoperatorie. Pacientul este anuric și la cercetarea cu radionuclizi se atestă lipsa perfuziei transplantului renal. Arteriografia este necesară pentru a diferenția tromboza arterială de rejectul hiperacut. Tromboza de arteră renală se întâlnește în aproximativ 2% din cazuri și necesită reoperare imediată, deseori nefrectomia transplantului.

Stenoza arterei renale în locul anastomozei vaselor donorului și recipientului are loc în 5-25% din cazurile de transplant renal și în 3/4 din cazuri este de origine tehnică (trauma în timpul colectării allograftului, în timpul pregătirii locului pentru transplant sau traumă de clampare). Aproape toți pacienții au HTA, iar auscultativ se poate percepe un suflu sistolic. Depistarea stenozării este foarte importantă, deoarece uneori ea poate conduce la deteriorarea progresivă a funcției renale și, fiind diagnosticată la timp, se poate corecta chirurgical (mai des se încearcă dilatarea cu balon).

Cea mai frecventă complicație a transplantului renal este rejectul imun, care într-un anumit grad se observă la aproape toți bolnavii. Semnele arteriografice vor depinde de fază și de severitatea rejectului. Semnele rejectului acut includ: rinichi mărit, edematos; umplere nesatisfăcătoare a ramurilor periferice dincolo de arterele lobare; scăderea timpului de "spălare" arterială; înrăutățirea perfuziei corticale pe nefrogramă; șuntarea arterio-venoasă la nivel juxtamedular; umplerea proastă a venelor renale. La rejectul cronic se observă: rinichi mic sau de dimensiuni normale; număr redus de vase (în urma infarctelor); îngustarea și neregularitatea vaselor; prelungirea timpului de "spălare".

Necroza tubulară acută este cea mai frecventă cauză a insuficienței renale în primele zile după transplantare (se observă în aproximativ 10% din cazuri). Arteriografic se manifestă prin reducerea perfuziei corticale, prelungirea timpului de "spălare" și descreșterea excreției substanței de contrast. Este greu de diferențiat de rejectul acut.

Fistulele arterio-venoase pot apărea în urma traumei chirurgicale. Un grad înalt de șuntare a săngelui poate provoca ischemia renală și HTA. Anevrismele renale pot fi, de asemenea, urmare a leziunii chirurgicale, dar ca și fistulele pot fi o manifestare a rejectului.

Anevrisme de artere renale se observă în aproximativ 1% din arteriografii. Ele pot fi congenitale, atherosclerotice, micotice, inflamatorii, traumaticice, legate de abuzul de droguri și iatrogene.

Arteriografia permite, de asemenea, evidențierea fistulelor și malformațiilor arteriovenoase, care, la fel, pot provoca hipertensiune arterială (prin steel-efect în parenchimul renal). Pe lângă HTA, acești pacienți pot să prezinte hematurii. **Fistulele arteriovenoase congenitale** se întâlnesc rar (2-3 cazuri la 10.000 din populație) și mai des se localizează în medulară. Se depistează prin observarea îngroșării și întortocherii arterei ce o alimentează, contrastării precoce a venei ce o drenează (mai înainte de faza nefrogramicei) și dilatării (uneori anevrismale) a venei. Tratamentul este indicat numai la

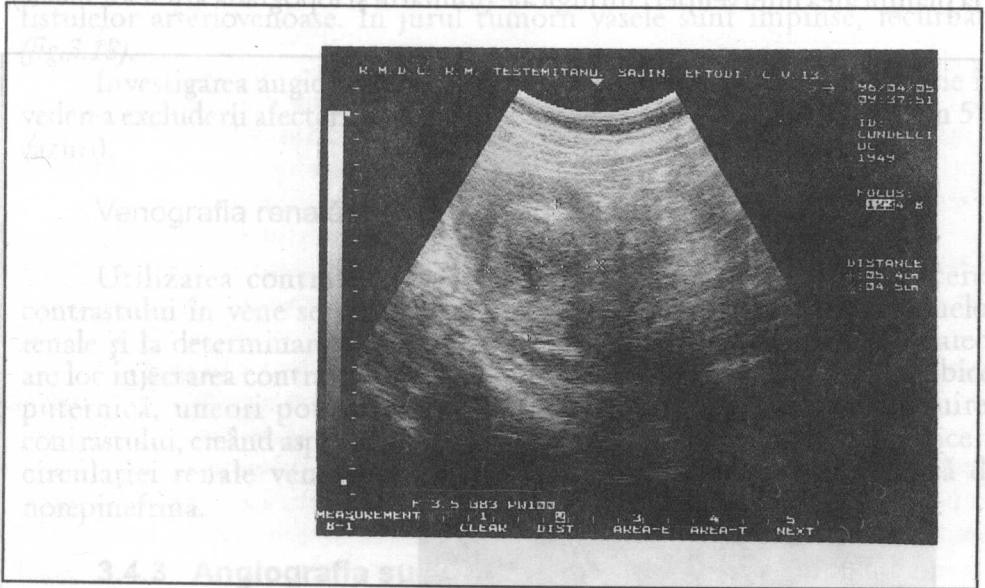


Fig.3.17 Ecogramă în tumoare renală (hipernefron, confirmare intraoperatorie). Se poate observa o formă neomogenă ($54 \times 45 \text{ mm}$) neomogenă cu sectoare hiper- și hipoeogene și cu un contur neregulat. (Dr. Eftodi M.)

bolnavii simptomatici și, de obicei, constă în embolizarea transcutană.

Fistulele arteriovenoase dobândite pot apărea în urma mai multor cauze, inclusiv traume renale (penetrante sau închise), rupturi de anevrisme, leziuni inflamatorii, tumori (carcinom renal) și influențe iatrogene (postbioptic sau după plasarea tubului nefrostomic). Odată cu creșterea numărului de transplante renale biopsia renală a devenit o cauză frecventă a formării fistulei arterio-venoase, care se observă la 4-16% cazuri de biopsii. Cel mai frecvent simptom al acestor fistule rămâne hematuria, iar o parte considerabilă din pacienți pot prezenta hipertensiune arterială.

Tumori renale. Tehnicile neinvazive (fig.3.17) în majoritatea cazurilor au substituit arteriografia ca metodă primară de evaluare a tumorilor benigne și maligne. Spre deosebire de angiografie, aceste metode nu numai că permit aprecierea gradului de implicare renală în proces, dar și furnizează informație referitoare la afectarea structurilor extrarenale (metastaze, afectarea nodulilor limfatici). Totuși, în anumite situații clinice, angiografia poate livra informație care nu se poate obține prin alte metode.

De regulă, arteriografia se aplică la evaluarea tumorilor maligne, în care rata detectării angiografice este înaltă deoarece majoritatea tumorilor renale maligne sunt hipervasculare. Arteriografia este utilă în special în sindromul von Hippel-Lindau, în care se pot dezvolta multiple bilaterale carcinome renale. Definirea anatomiei vascularizării renale este de neînlocuit la planificarea intervenției chirurgicale (numărul și topografia arterelor renale),

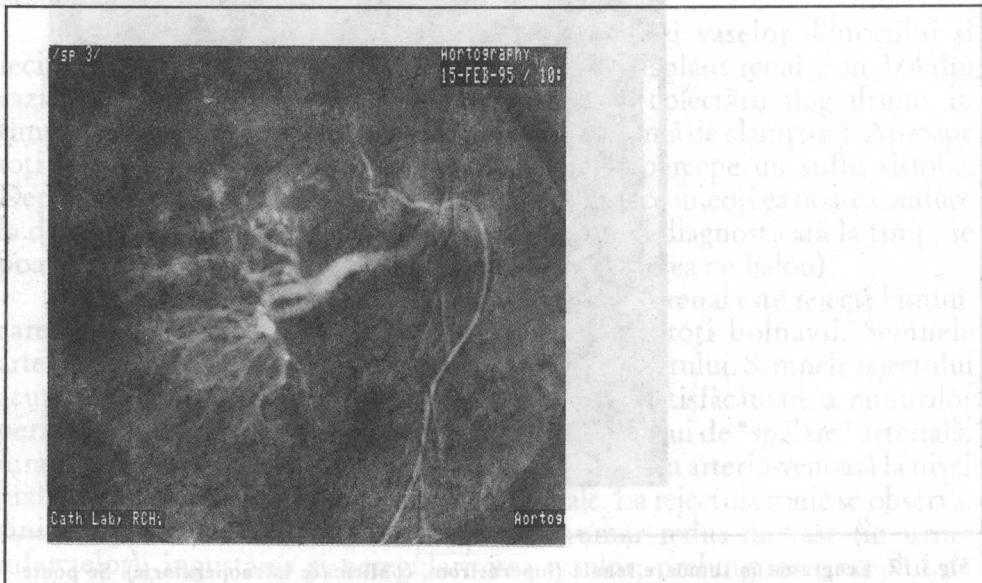


Fig.3.18 Arteriograma în tumoare renală.

dar în special în cazurile în care se preconizează nefrectomia parțială.

Angiografia se poate folosi concomitent cu embolizarea prin sondă în caz de hemoragie spontană din tumoare sau pentru devascularizare preoperatorie. Embolizarea preoperatorie a carcinomelor renale de dimensiuni mari micșorează riscul chirurgiei prin:

(1) minimalizarea pierderii de sânge din tumoare sau din vasele colaterale;

(2) permiterea ligaturii venelor renale înaintea arterelor;

(3) devitalizarea tumorii înainte de operație, ceea ce ar putea micșora şansele implantării celulelor tumorale în plagă.

Cea mai frecventă tumoare malignă renală este carcinomul renal, care constituie până la 80-90% din toate tumorile rinichiului. Printre factorii de risc se pot enumera fumatul, consumul excesiv de grăsimi și antigenul histocompatibilității HLA-BW17. Semnele de prezentare frecvente sunt scăderea ponderală, hematuria, anemia și hipertensiunea arterială. De regulă, se poate diagnostica folosind tehnici neinvazive, uneori biopsia renală aspirațională și mai rar angiografia. Majoritatea carcinomelor renale sunt hipervasculare și la angiografie se observă vase caracteristicedezorientate, întortochiante și neregulare (neovascularitate). Vasele tumorale sunt deseori îngroșate și nu se ramifică în mod obișnuit, unele au terminații bruste, vasele dilatate formează "lacuri". De asemenea, este caracteristică opacificarea precoce (în fază arterială) a circulației venoase de întoarcere, din cauza formării fistulelor arteriovenoase. În jurul tumorii vasele sunt împinse, recurbate (fig.3.18).

Investigarea angiografică a rinichiului contralateral este obligatorie în vederea excluderii afectării metastatice sau concomitente (aproximativ în 5% cazuri).

Venografia renală

Utilizarea contrastării sistemului venos renal prin introducerea contrastului în vene se rezumă în special la depistarea trombozei venelor renale și la determinarea expansiunii venoase a cancerului renal. Deoarece are loc injectarea contrastului împotriva circulației venoase renale, de obicei puternică, uneori pot apărea turbulențe care influențează distribuirea contrastului, creând aspectul de defect de umplere. Uneori în scopul reducerii circulației renale venografia se efectuează cu infuzie intravenoasă de norepinefrină.

3.4.3 Angiografia suprarenalelor

Relativ recent, metodele angiografice se aplicau destul de des în caz de suspectie la adenom suprarenalian, dar actualmente ele sunt rezervate cazurilor

în care toate celelalte metode nu permit depistarea tumorii, iar suspecția clinică este foarte serioasă. Aceasta se explică prin sensibilitatea destul de joasă a metodei (aproximativ 70%) și riscul sporit al complicațiilor, în special la pacienții cu hipercorticism (hemoragii, insuficiență suprarenaliană acută, infectare).

Arteriografia vizualizează bine tumorile cu dimensiuni relativ mari (3 - 4 cm) și bine vascularizate, dar glucosteromele și feocromocitomele sunt deseori foarte slab vascularizate, iar aldosteromele de obicei au dimensiuni mult mai mici.

Venografie (flebografia suprarenaliană selectivă sau venocavagrafia) se utilizează mai des pentru a defini preoperator raportul dintre tumoare și vasele adiacente. Nu întotdeauna permite diferențierea adenomului de o hiperplazie difuză a suprarenalei și nu este lipsită de riscuri (infarct suprarenal). Dozarea hormonilor în sângele recoltat selectiv din venele renale și din vena cavă la diferite nivele poate să contribuie la depistarea adenomului sau a tumorii cromafine extraadrenalice.

3.4.4 Angiografia subtracțională

Angiografia subtracțională, angiografia DSA (*DSA - digital subtraction angiography*) se folosește în practică din 1980. Substanța de contrast se introduce rapid intravenos în cantități mai mari, apoi se efectuează expunerii cu surse obișnuite de raze Roentgen, dar cu amplificatoare de imagini de înaltă performanță și cu imprimare pe video. Imaginele digitalizate, obținute într-o regiune vasculară anumită (spre exemplu, în rinichi) înainte de sosirea contrastului, se sustrag, se scad în mod electronic din imaginile digitalizate, obținute în aceeași regiune după contrastarea arterelor. Această procesare electronică permite mărirea contrastului dintre vase și alte țesuturi.

Imaginele tehnic satisfăcătoare sunt, de obicei, destul de sensibile pentru a depista leziunile semnificative de artere renale, dar rezultate fals-pozitive se întâlnesc până la 25-30%, astfel că exactitatea generală a angiografiei *subtractionale intravenoase în afecțiunile renovascularare nu depășește 70-75%*. Avantajul principal îl constituie vizualizarea la preț mai redus (nu necesită sonde speciale) și fără spitalizare (este lipsită de necesitatea puncției arteriale). Întrucât cantitatea substanței de contrast introduse este de aproximativ 2 ori mai mică decât în angiografia clasică, se micșorează efectul toxic al contrastelor, în primul rând asupra rinichilor. Înregistrarea electronică a imaginii permite manipularea ei electronică (spre exemplu mărirea dimensiunilor imaginii).

Procesarea electronică a imaginilor arteriografice prin subtracție se aplică și în arteriografia tradițională, adică la introducerea substanței de contrast în artera corespunzătoare. Prin aceasta sporește calitatea imaginilor obținute.

3.5 Investigații cu radionuclizi

La bolnavii cu hipertensiune arterială explorarea radioizotopică este aplicată în special în studiul rinichiului și glandelor suprarenale.

3.5.1 Examen renal

A căpătat popularitate datorită simplității, riscului minim de iradiere, posibilității de a fi repetat peste intervale mici de timp (24-48 ore), posibilității de apreciere morfo-funcțională separată a ambilor rinichi.

Scintigrafia renală statică

Se introduce intravenos o substanță care se acumulează în parenchimul renal și persistă câteva ore. În ultimul timp aceasta este, de obicei, glucoheptonatul marcat cu ^{99m}Tc , substanțele radiofarmaceutice marcate cu mercur (^{197}Hg -chlormerodrin) se aplică tot mai rar. Metoda permite aprecierea localizării, a dimensiunilor și contururilor țesutului renal funcțional cu o acuratețe inferioară UIV. Se pot vizualiza defecți de acumulare a preparatului radiofarmaceutic, cauzate de tumori sau chisturi.

Renografia și scintigrafia renală dinamică (funcțională)

Se introduce intravenos agentul radiofarmaceutic și se vizualizează trecerea lui prin rinichi cu ajutorul camerei de scintilare situate în regiunea rinichilor. De obicei se folosesc:

- ^{131}I -orto-iodo-hipurat (Hippuran), care se elimină prin secreție tubulară doar cu un mic component al filtrației;

- ^{99m}Tc -acid dietilentriamino-pentaacetic (^{99m}Tc -DTPA), care se elimină exclusiv prin filtrație glomerulară.

Înregistrând iradiația gama, camerele de scintilare urmăresc tranzitul radiotrasorului separat prin cei doi rinichi, prezentându-l sub forma unor curbe ale activității locale și, respectiv, imagini scintigrafice secvențiale.

La folosirea oricărui radiofarm-preparat, pe curbele funcționale se evidențiază trei segmente care reflectă faze discrete:

- *faza vasculară* (primele 16-60 secunde după injectare); ascendență abruptă a radioactivității reflectă pătrunderea radiotrasorului în sistemul arterial renal;

- *faza tubulară* de secreție durează 3-5 minute: ascendentă cu o pantă lină corespunde acumulării radiotrasorului în lumenul și celulele tubulare;

- *faza excretorie*; cu pantă descendente reflectă pasajul radiotrasorului prin sistemul pielocaliceal și uretere.

Modificări ale nefrogramei pot apărea din cauza reducerii fluxului

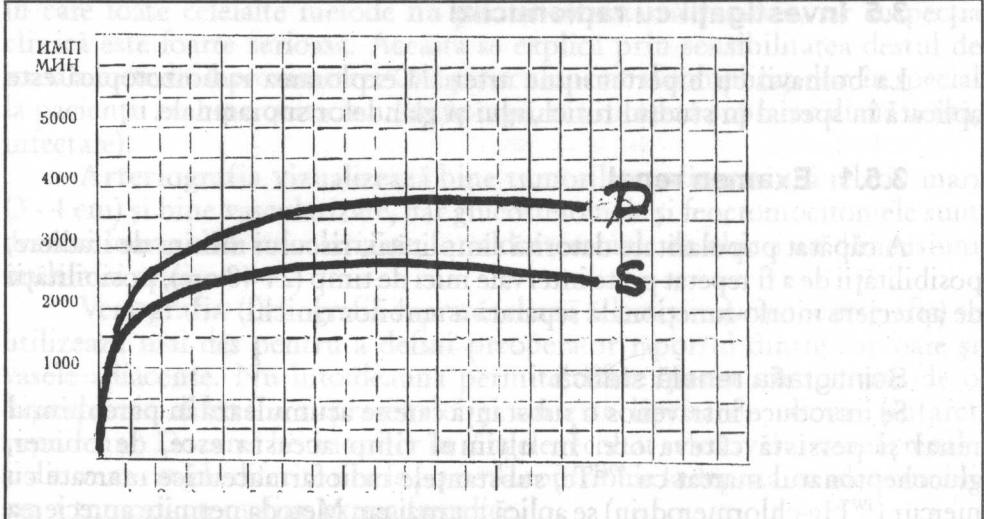


Fig.3.19 Renograma cu ^{131}I -hipuran la un pacient cu polichistoză. Se observă tulburări grave de secreție și de excreție care sunt simetrice.

sanguin renal, micșorării masei funcționale renale sau obstrucționării căilor urinare.

Asimetria curbelor celor doi rinichi (inegalitatea înălțimii, duratei și modificărilor diferitor segmente) poate plăda pentru afectarea vasculară sau intersticială unilaterală. Modificarea simetrică se observă în hipertensiunea arterială esențială, în glomerulonefrite și în alte afecțiuni bilaterale.

Modificări bilaterale importante, globale și ale fiecărui segment nefrografic se observă în stadiile avansate ale insuficienței renale cronice.

Scintigrafia dinamică renală cu captopril (sau cu alți inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei) se folosește uneori ca metodă neinvazivă de depistare a HTA renovasculară. La baza acestui raționament stă faptul că la un rinichi ischemiat rata filtrației glomerulare este dependență de acțiunea angiotensinei asupra arteriolelor glomerulare eferente, astfel ca IECA produc o scădere marcată a ratei filtrației glomerulare. Concomitent, modificările în circulația renală sunt mai puțin pronunțate. Deci, efectul caracteristic al captoprilului într-un rinichi cu arteră stenoza este de a cauza o descreștere a acumulării DTPA (care reflectă viteza filtrației glomerulare) cu schimbări minore în acumularea hipuranului (care reflectă circulația sanguină la rinichi).

În calitate de criterii de diagnostic pentru stenoza renală au fost propuse :

- procentul de acumulare a DTPA în rinichiul afectat mai mic de 40% din total;
- întârzierea timpului acumulării maxime a DTPA în rinichiul

cointeresat cu mai mult de 5 minute față de cel neafectat;

- retenția prelungită a DTPA, exprimată prin raportul indicelor de acumulare în ambii rinichi în minutul 15, care depășește cu mai mult de 20% radioactivitatea în rinichiul contralateral.

Scintigrafia dinamică renală de efort a fost înaintată ca test în diagnosticul diferențial al HTA renovascularare. Constanță în efectuarea renografiei cu hipuran înainte și după un efort fizic. La indivizii normali se observă o întârziere a acumulării hipuranului, probabil, în urma vasoconstricției renale, mediate prin sistemul nervos. În HTA esențială această retenție este mult mai marcată și poate reflecta dereglați tranzitorii de perfuzie corticală. Cauzele acestor modificări nu sunt clarificate definitiv, dar ele ar putea fi schimbările structurale în rinichi în urma HTA. La pacienții cu hipertensiune renovasculară se observă un răspuns normal la efortul fizic.

3.5.2 Investigarea suprarenalelor

Proprietatea adenomelor corticale suprarenale de a include colesterolul mai intens decât restul parenhimului glandular stă la baza metodelor scintigrafice de vizualizare a aldosteronelor. Anterior se folosea ^{131}I -colesterolul, actualmente, însă, se aplică ^{75}Se -colesterolul. Sensibilitatea testului crește la administrarea prealabilă a dexametazonului (pentru a inhiba secreția de ACTH). Din cauza sensibilității mai reduse, comparativ cu tomografia computerizată, a greutăților de producere a preparatului radiofarmaceutic și a prețului mare, are o aplicare restrânsă numai la unele centre medicale mari.

În vizualizarea feocromocitomelor și, într-o măsură mai mică, a tumorilor cromafine extraadrenalice de câțiva timp se folosește scintigrafia cu meta-iodo-benzilguanidină (^{131}I -MIBG). Metoda este utilă în depistarea metastazelor de tumoră malignă. Doze mai mari de acest radiofarm-preparat pot fi folosite uneori în tratamentul metastazelor datorită tropismului puternic față de țesutul adrenergic. Deoarece tumorile cromafine maligne metastazează deseori în oase, se efectuează uneori preoperator scintigrafia scheletului cu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -difosfat sau $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pirofosfat.

Capitolul 4. DIAGNOSTICUL UNOR FORME PARTICULARE DE HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ SECUNDARĂ

4.1 Hipertensiunea arterială nefrogenă (renală)

Hipertensiunea arterială se întâlnește la o serie întreagă de afecțiuni renale, începând cu leziunile arterelor renale extraorgane (aterosclerotice sau neaterosclerotice) sau intrarenale (nefroangioscleroza, arteriolita necrotizantă), continuând cu leziunile parenhimatoase variate (glomerulopatie, nefrita tubulointerstijială, rinichi polichistic etc.), compresiile extrarenale (fibroza retroperitoneală, tumora, hematom perirenal), și terminând cu stadiile finale ale unei boli renale (hipertensiunea renoprivă).

În realizarea HTA la afecțiunile renale se implică mai multe mecanisme presoare:

- 1) activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron;
- 2) micșorarea formării în rinichi a substanțelor depresoare (prostaglandine, kalicreine, lipide medulare);
- 3) retenția sodică și lichidiană;
- 4) disfuncția vegetativă cu hipersimpaticotonia marcată.

Ele se află într-o interconexiune complexă, ceea ce face dificilă evidențierea ponderii acestor mecanisme în fiecare caz concret. Cel mai bine argumentat teoretic și demonstrat experimental și clinic este impactul sistemului renină-angiotensină-aldosteron (fig.4.1, 4.9), declanșat de ischemia renală. Ultima se consideră capabilă să producă HTA prin hipersecreție de renină nu numai când este globală (hipertensiunea renovasculară clasică), ci și când este parțială (fig.4.1).

Pe de altă parte, hipertensiunea arterială primară poate duce la deteriorarea progresivă a funcției renale (nefroscleroză) până la insuficiență renală terminală (se consideră că în SUA hipertensiunea arterială se află la baza unuia din șase cazuri de insuficiență renală terminală, care necesită hemodializă sau transplant renal). Deci, *relația dintre hipertensiunea arterială*

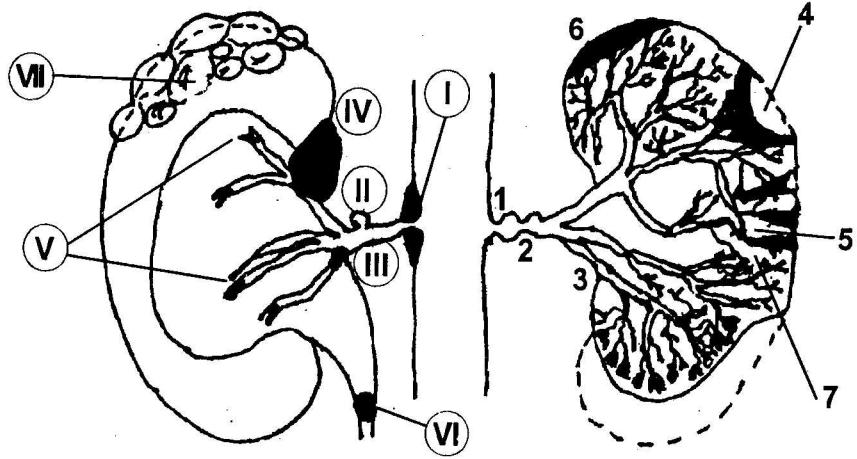


Fig.4.1 Reprezentarea schematică a celor mai importante posibilități etiologice ale unei ischemii globale sau parțiale renale.

I - Compresiunea arterei renale prin aterom al aortei; II - Anevrism al arterei renale; III - Tromboză sau embolie; IV - Compresiunea arterei renale sau a unui segment de arteră prin tumoare; V - Trombangita obliterantă; VI - Obstrucție prin calcul cu hidronefroză; VII - rinichi polichistic.

1 - stenoza arterei renale prin ateroscleroză; 2 - stenoza arterei renale prin displazie fibromusculară; 3 - stenoza unui segment de arteră; 4 - cicatricecă pieleonefritică; 5 - arterioloscleroza; 6 - perinefrita; 7 - ischemie glomerulară (glomerulonefrita). (Reprodus după C. Negoiță, 1991)

și afecțiunea renală este complexă, deoarece fiecare din ele poate cauza pe cealaltă și nu întotdeauna este ușor să stabilești căreia dintre ele îi revine rolul primar.

4.1.1 Hipertensiunea arterială renoparenhimatoasă

HTA renoparenhimatosă constituie una din cele mai frecvente forme simptomatice (tabelul 2.4), atingând 2-3% din toate hipertensiunile din populație. Creează dificultăți în diagnosticul diferențial din cauza evoluției deseori latente sau oligosimptomatice a afecțiunilor renale. O hipertensiune arterială renală se va suspecta la:

- persoanele tinere;
- hipertensiunea arterială preponderent diastolică sau necontrolabilă medicamentos;
- orice boli renale în antecedente;
- apariția HTA în perioada gravidații;

- prezență modificărilor sedimentului urinar;
- boli renale familiale.

4.1.1.1 Nefropatii parenhimatoase bilaterale

Glomerulonefrita acută

Este însoțită aproape obligatoriu de o HTA moderată, dar care uneori poate fi și malignă. Hipertensiunea este legată de retenția hidro-salină și, de obicei, se asociază cu oligurie, macrohematurie (50% din cazuri), edeme, modificări pronunțate ale sedimentului urinar, azotemie și insuficiență ventriculară stângă. Uneori, manifestările sindromului nefritic sunt minime și atunci cauza adresării poate fi hipertensiunea arterială severă. Persistența HTA în timp este un semn al evoluției bolii spre o glomerulonefrită cronică. Prognostic defavorabilă este, de asemenea, prezența insuficienței renale acute și a sindromului nefrotic din stadiile precoce.

Hipertensiunea, ca regulă, cedează la restricția sodiului și apei sau la diuretice de ansa (furosemid). Introducerea parenterală a antihipertensivelor (nitroprusiat de sodiu, diazoxid) și hemodializa pot fi necesare în caz de

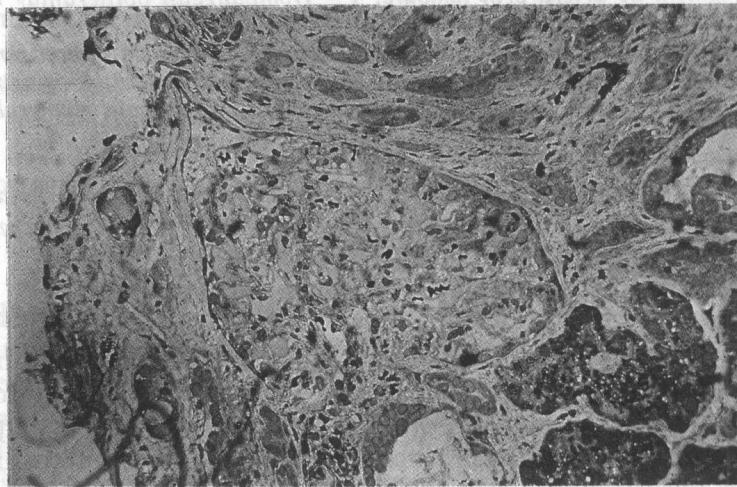


Fig.4.2 Microscopia bioptatului renal la un pacient cu glomerulonefrită cronică și hipertensiune arterială. Se observă hipercelularitate glomerulară marcată, predominant a celulelor mezangiale, însoțită de proliferarea matricelui mezangial. Membrana bazală glomerulară prezintă îngroșare cu convolução și deformări. (Varianta morfologică mezangial-membranoasă). (Doctor în medicină Costin S.)

encefalopatie acută. Pentru tratament anticonvulsiv se aplică seduxenul i/m sau i/v, care, spre deosebire de celelalte anticonvulsante, se metabolizează în ficat.

Glomerulonefrita cronică (nephropatii glomerulare cronice primitive)

Deseori, prezintă HTA ca primă manifestare a bolii, în special la persoanele în vîrstă, reprezintă problema cea mai dificilă de diagnostic diferențial al HTA. Anamneza trebuie să fie minuțioasă.

Situată se simplifică în cazul în care se menționează glomerulonefrita acută în antecedente. Însă, forma hipertensivă a glomerulonefritei cronice debutează, de obicei, fără fază acută, are o evoluție îndelungată (15-20 ani) și relativ benignă. Sedimentul urinar prezintă modificări minime și nu se deosebește de cel în HTA esențială avansată, de aceea nu poate contribui la diagnosticarea la timp a acestei forme de glomerulonefrită cronică. În consecință, majoritatea bolnavilor se observă mulți ani cu diagnosticul de hipertensiune esențială.

Unele repere se pot găsi în evoluția cazului. Pentru o nefroangioscleroză

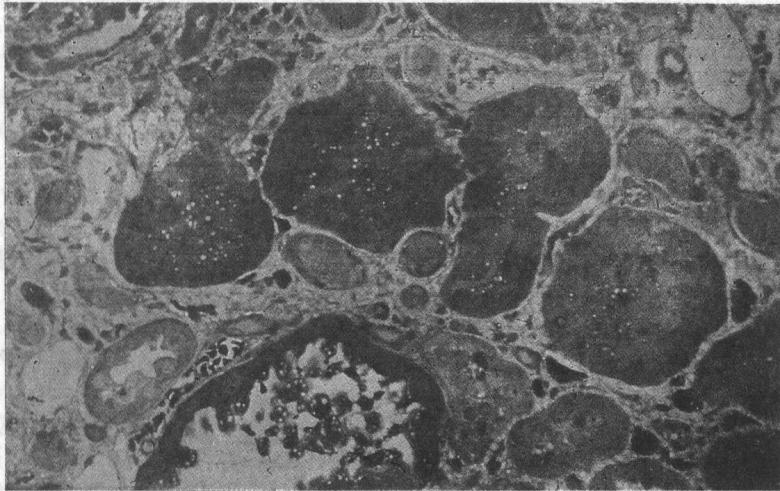


Fig.4.3 Microscopia bioptatului renal la un pacient cu glomerulonefrită cronică și hipertensiune arterială. Tubulonecroză - celulele epitelului tubular nu se diferențiază, prezintă semne de vacuolizare și degenerescență granulară marcată, fenomene de descuamare, în lumenul tubilor se observă cantități mari de proteine, detrit celular, celule epiteliale. (Doctor în medicină Costin S.)

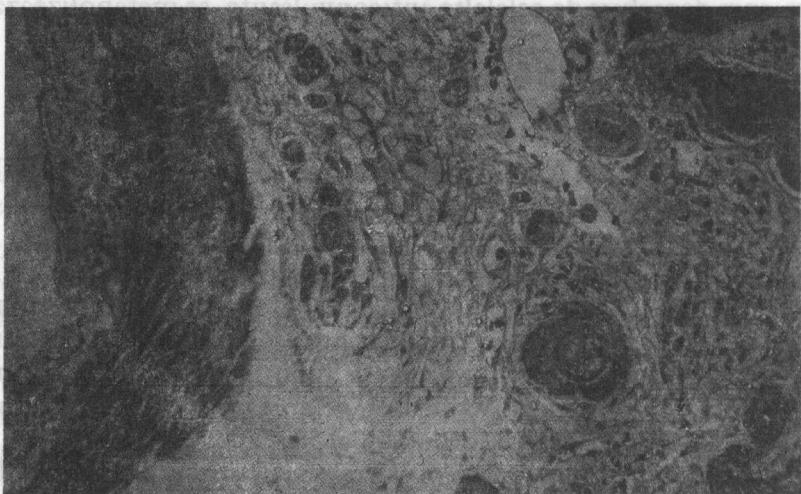


Fig.4.4 Microscopia optică a biopptatului renal la un pacient cu hipertensiune arterială malignă. Se poate observa artera cu îngroșare evidentă a stratului muscular, cu îngroșare excesivă a straturilor elastice intern și extern. Pereții arteriolelor sunt extrem de tumefiați din îngroșarea intimală relativ acelulară cu îngustarea lumenului vascular. Celule inflamatorii (endarterită proliferativă). Vasul capătă aspectul fojelor de ceapă (*onion skin sign*). (Doctor în medicină Costin S.)

secundară bolii hipertensive pledează:

- precesiunea HTA față de semnele de suferință renală;
- HTA familială;
- evoluția HTA cu crize;
- semnele de suferință vasculară la nivelul diverselor organe (ictusuri, insuficiență cerebrovasculară, infarct miocadic,);
- azotemia discretă sau absentă.

Următoarele semne măresc probabilitatea formei hipertensive a glomerulonefritei cronice:

- lipsa manifestărilor psihico-vegetative;
- majorarea preponderentă și stabilă a TAd;
- prezența nefropatiei de sarcină, chiar cu mulți ani înainte de apariția hipertensiunii arteriale;
- modificări de sediment urinar, fie și minime, înainte de apariția HTA;
- albuminuria marcată, cilindruria și, în special, lipiduria.

Metodele radiologice, radioizotopice și ultrasonografice nu pot fi de folos în diagnosticul diferențial deoarece glomerulonefrita cronică provoacă modificări renale difuze și simetrice, însoțite de o reducere moderată a

dimensiunilor renale în stadiul terminal. Este vorba despre exact aceleași schimbări care se observă la nefroangioscleroza secundară hipertensiunii arteriale. Puncția bioptică renală oferă un diagnostic de certitudine (fig. 4.2, 4.3., 4.4).

Pielonefrita cronică

Poate cauza HTA în 30-40% cazuri, atât la afectare bilaterală, cât și la leziune unilaterală. Se consideră că hipertensiunea arterială apare în cazurile însoțite de insuficiență renală sau în cele cu rinichi mic unilateral, adică destul de târziu în evoluția bolii. Deseori poate avea o evoluție malignă.

Pe de altă parte, pacienții cu HTA esențială pot fi mai susceptibili la infecția renală din cauza nefrosclerozei. De asemenea, există posibilitatea ca două boli răspândite în populație, ca HTA și pielonefrita, să se dezvolte ocazional la aceeași persoană fără a avea o legătură cauzală. De aceea, relația pielonefrită cronică - HTA nu este suficient de bine precizată, în unele cazuri provocând discuții. Ultimele sunt motivate numai în afecțiunile unilaterale, când e necesară decizia nefrectomiei curative. Altfel, indiferent de prezența sau lipsa relației cauzale între pielonefrită și HTA, se tratează și o afecțiune și alta în modul corespunzător.

Pentru o pielonefrită cronică pledează:

- durerile lombare, dizuriile, cistitele repetitive, colicile renale, frisoanele;
- debutul bolii la femei în legătură cu graviditatea, iar la bărbați după apariția adenomului de prostată;
- alterarea densității urinare în fazele precoce;
- leucocituria, bacteriuria, cilindrii leucocitari, proteinuria lejeră, îndeosebi la răceală sau după probele de provocare;
- semne de infecție, evident, în fază de acutizare (febră, leucocitoză, VSH crescută);

Semnificativă este asimetria funcțională renală, detectabilă prin renografie cu izotopi și prin scintigrafie dinamică renală. Ultima poate depista și asimetria dimensiunilor renale. Un anumit grad de asimetrie a curbelor explorărilor radioizotopice renale persistă și la pielonefrita bilaterală.

Prin vizualizarea parenhimului și sistemului colector renal *urografia intravenoasă* furnizează date extrem de importante pentru diagnosticarea pielonefritei. Conturul renal este adesea neregulat, cu numeroase depresiuni asociate cu turtirea, neregularitatea și dilatarea sistemului pielo-caliceal. Se consideră patognomică prezența cicatricei corticale, asociată subțierii și turtirii papilei subiacente. Se poate observa reducerea globală a dimensiunilor umbrelor renale, adesea disproportională. Prezența hidronefrozei sau hidroureterului sugerează obstrucția.

Ecografia abdominală permite evidențierea modificărilor de dimensiuni renale, a unor schimbări în sistemul colector și în parenhimul renal.

Biopsia renală transcutană nu are valoare diagnostică mare din cauza mozaicității și nespecificității modificărilor morfologice în pielonefrită.

Polichistoza renală

Mai devreme sau mai târziu în evoluția bolii provoacă HTA în aproximativ jumătate din cazuri. De obicei, hipertensiunea apare cu câțiva ani înaintea apariției semnelor de insuficiență renală. Mecanismul HTA este neclar. Pe lângă ischemia provocată de comprimarea ramurilor arterei renale și mecanismul renopriv (distrugerea medulei renale cu deficit de prostaglandine, kinine, medulolipină) se accentuează tot mai mult rolul schimbărilor volumului de lichid extracelular.

Polichistoza renală autosomal-dominantă este cea mai răspândită patologie ereditară (prevalența este de aproximativ 1-2 la 1000 din populația generală) și se caracterizează prin dezvoltarea a numeroase formațiuni chistice care invadă parenchimul ambilor rinichi și duc la mărirearea acestora (fig. 4.5, 4.6). Datorită distrugerii progresive a parenchimului, boala are o evoluție lentă spre insuficiență renală cronică.

Hipertensiunea arterială poate fi și primul semn al bolii, descoperită frecvent în jurul vîrstei de 40 ani, deși uneori se depistează în adolescență, în fragedă copilărie sau chiar intrauterin. Depistările precoce sunt, de obicei,

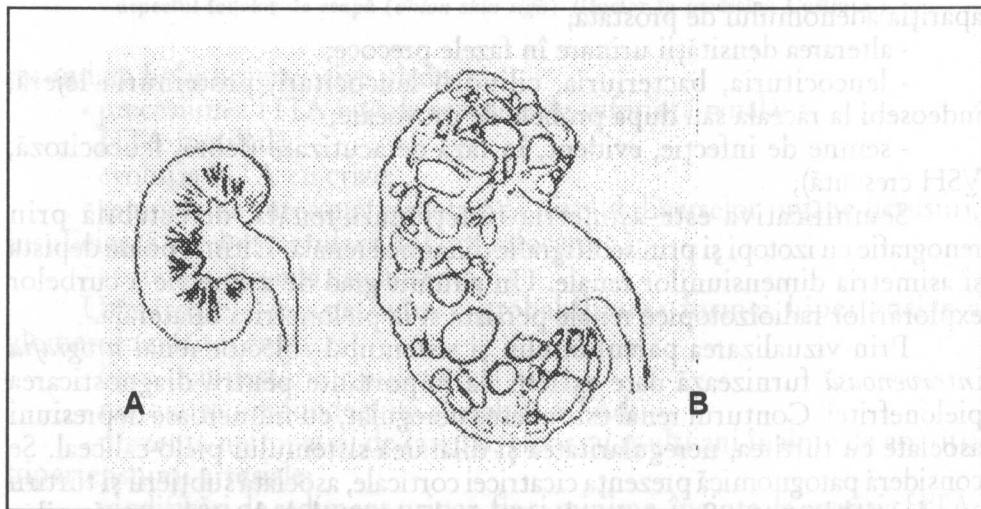


Fig.4.5 Schema rinichiului normal (A) și polichistic (B) în secțiune.

A) rinichiul de dimensiuni normale (până la 12 cm) cu straturile cortical și medular și cu papilele renale cu aspect normal;

B) rinichiul polichistic este mărit mult, conține o mulțime de chisturi de dimensiuni variate atât în cortex, cât și în medulară.

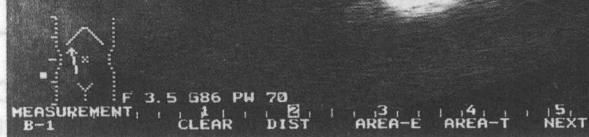


Fig.4.6 Ultrasonograma rinichiului polichistic. Rinichiul este mult mărit (lungimea 16 cm, lațimea 8,7 cm). Pretutindeni se pot observa chisturi de diferite dimensiuni (de la cățiva mm până la 4,8 cm în diametru). (Dr. Cracan A.)

legate de screening-ul familial, iar cele tardive sunt cauzate de dezvoltarea lentă a chisturilor, iar în unele cazuri și de prezentarea clinică variată. Cele mai frecvente cauze ale adresării sunt durerile și hematuria.

Durerea lombară sau abdominală, constantă sau intermitentă, surdă sau acută, poate fi cauzată de volumul și greutatea crescută a rinichilor (au fost descrise cazuri cu masa până la 8 kg) cu întinderea pediculilor renali, de creșterea tensiunii capsulei renale și presiunii asupra organelor vecine, de hemoragii intrachistice, de eliminarea de calculi, de asocierea infecției. Macrohematuria se observă la o treime din pacienți, ceilalți manifestă hematurie microscopică.

Insuficiența renală poate apărea oricând, dar de obicei după vîrstă de 40 ani. Aproximativ jumătate din bolnavi au funcția renală satisfăcătoare până la 70 ani. Funcția renală se deteriorează mai repede la bolnavii cu hipertensiune arterială.

Defectul ereditar în formarea matrixului extracelular (membrana bazală glomerulară și alte tipuri de colagen) stă la baza manifestărilor sistemice ale maladiei (tabelul 4.1).

LEZIUNILE ASOCIAȚE ÎN BOALA POLICHISTICĂ RENALĂ AUTOSOMAL-DOMINANTĂ

I. Genitourinare

- adenom renal/hipernefrom;
- calculi renali;
- chisturi ovariene;

II. Gastrointestinale

- chisturi hepatice;
- chisturi pancreatică;
- diverticuloza;

III. Cardiovasculare

- hipertensiune arterială;
- anomalii valvulare;
- anevrisme intracraaniene;

IV. Musculoscheletale

- formarea herniilor.

Anevrismele vaselor intracraaniene se pot dezvolta la 20-40% din bolnavii de polichistoză. Se pot depista ocazional la investigarea în legătură cu cefaleea și cu pareza de nervi craniocerebrali, dar se întâmplă ca ele să fie prima manifestare a bolii, cauzând hemoragiile, frecvent subarahnoidale. În prezent, investigațiile suplimentare angiografice în vederea depistării anevrismelor de vase cerebrale se recomandă numai la tablou clinic sugestiv. Totuși, în cazul pacienților cărora li se planifică tomografia computerizată a abdomenului (cu contrastare) este rezonabil să se efectueze concomitent și vizualizarea craniiană (cu contrastare).

Riscul comportat de anevrisme și de progresarea insuficienței renale argumentează atitudinea mai agresivă în tratamentul hipertensiunii arteriale (valori tensionale-țintă mai joase, vizite mai frecvente etc.), din fericire, majoritatea pacienților cu polichistoză răspund bine la terapia convențională. În caz de ineficiență a restricției sodice (80-100 mEq/zi de NaCl), se începe terapia cu un beta-blocant, simpaticolitic central sau cu vasodilatatoare (hidralazină, minoxidil, prazosin). Unii autori susțin necesitatea evitării diureticelor, deși nu există dovezi ferme că ele ar putea accelera formarea chisturilor (47).

Nefropatia obstructivă

Conduce la dezvoltarea HTA relativ târziu, când se dezvoltă sclerozarea parenhimului renal din hipertensiune pielică și din infecțiile pielonefritice suprapuse.

Nefropatia (uropatia) obstructivă bilaterală se dezvoltă cel mai des în



Fig.4.7 Ultrasonografia în litiază renală.

Se poate observa o formațiune hiperecogenă (săgeată) cu diametrul de 8 mm și cu un con de umbră bine pronunțat. Dilatarea calicelor și a pelvisului renal semnalează hidronefroză. (dr. Eftodi M.)

urma adenomului de prostată și stricturilor postinflamatorii de uretră, iar la femei în legătură cu tumorile pelvine. Periureterita plastică idiopatică (*sindromul Ormond*), postinflamatorie sau traumatică sunt cauze extrem de rare ale obstrucției urinare. Printre cauzele mai frecvente ale nefropatiei obstructive unilaterale pot fi enumerate nefrolitiază (fig.4.7), anomaliiile urologice, compresia extrinsecă. Înlăturarea obstacolului nu întotdeauna duce la normalizarea TA, ceea ce se poate explica prin avansarea nefrosclerozei.

Glomeruloscleroza diabetă

După instalarea proteinuriei, nefroscleroza diabetă (*sindromul Kimmelstiel-Wilson*) se însoțește de HTA în 55-75% din cazuri, iar odată cu progresarea insuficienței renale spre stadiul terminal, hipertensiunea se observă aproape în 100% din cazuri. Uneori majorarea TA poate precedea apariția proteinuriei sau reducerea considerabilă a filtrației glomerulare. Caracterul sever sau brusc al HTA permite suspectia drept cauză a hipertensiunii a unei stenoze aterosclerotice de arteră renală. HTA accelerează glomeruloscleroza datorită presiunii intrarenale majorate.

Glomeruloscleroza diabetă este o glomerulopatie care apare în contextul

unui diabet zaharat, cu evoluție îndelungată și se caracterizează prin proteinurie, micșorarea filtrației glomerulare (începând cu stadiul 2) și creșterea treptată a azotemiei. Substratul morfologic glomerular este acumularea excesivă a matrixului extracelular cu îngroșarea membranei bazale, proliferarea necelulară a mezangiu și hialinizarea totală a glomerulilor în final. Termenul *nefropatie diabetică* include în plus și afectarea tubulo-interstională și vasculară. Majoritatea bolnavilor cu insuficiență renală terminală în urma glomerulosclerozei diabetice, o constituie cei cu tipul I (insulin-dependent), deși și la tipul II se observă dezvoltarea sindromului Kimmelstiel-Willson.

Se consideră că elevarea TA are loc, în special, prin mecanismul hidrosalin și este cauzată de mai mulți factori: 1) creșterea glucozei extracelulare la diabetici prin osmoză ridică volumul extracelular și, deci, plasmatic; 2) nivelul ridicat al glucozei plasmatice majorează reabsorbția natriului în tubii proximali, datorită cotransportului glucoză-natriu în acest segment. Probabil o importanță deosebită o are și îngustarea generalizată a tuturor arterelor, caracteristică diabetului.

Glomeruloscleroza diabetică se poate presupune cu un înalt grad de probabilitate la diabeticul cu proteinurie, mai ales dacă oftalmoscopic se depistează retinopatia diabetică proliferativă. Afecțiunea este și mai probabilă în cazul în care, prin metode neinvazive (de obicei, ultrasonografie, dar admisibilă și tomografia computerizată), se demonstrează mărirea dimensiunilor renale. Puncția bioptică renală se rezervă numai cazurilor de proteinurie la bolnavii cu o durată a diabetului de până la 10 ani și în lipsa semnelor menționate la funduscopie și la nefrotomografie, deoarece în asemenea situații se depistează frecvent glomerulonefrita primară.

În tratamentul antihipertensiv rolul primar le revine IECA, care pe lângă efectul hipotensor mai opresc și progresarea proteinuriei (40,41). Acest efect se realizează posibil prin micșorarea presiunii hidrostaticice transcapilare, indiferent de TA sistemică. De aceea, unii (43,52) recomandă IEC la o hipertensiune moderată sau chiar la normotesivi.

Colagenozele

Bolile de sistem se pot însobi de hipertensiune arterială datorită afectării vaselor (vasculita renală) sau glomerulilor (glomerulonefrita secundară).

Poliarterita nodoasă este un exemplu de implicare a ambelor tipuri de afecțiune. Leziunea renală în PAN este foarte frecventă (90%) și deseori determină pronosticul. În aproximativ 2/3 din cazuri este antrenat mecanismul ischemic (vasculita necrotizantă a arterelor arcuate și interlobulare cu dilatari anevrismatice, tromboze și infarcte corticale) și în 1/3 cazuri se observă glomerulonefrita necrotizantă și proliferativă în calitate de cauze de HTA. La unii pacienți pot fi observate ambele tipuri de leziune.

A

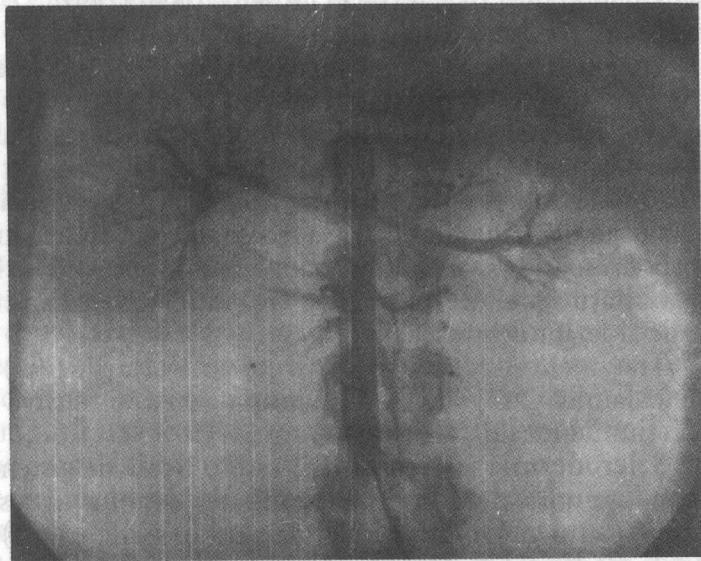


Fig.4.8 Aortograma în micul rinichi unilateral.

A - stadiul de arteriogramă; B - stadiul de nefrogramă.

Se poate observa bilateral structura normală a arterelor renale și ramificațiilor ce permite concluzia despre caracterul congenital al rinichiului mic.

B

Hipertensiunea poate avea evoluție malignă, uneori cauzând insuficiență ventriculară stângă. În afară de HTA renală o altă cauză a edemului pulmonar poate fi infarctul miocardic din vasculită coronariană.

Diagnosticul se bazează pe semnele generale (scădere masei corporale, febră) și pe manifestări de afectare pluriviscerală. De un real folos poate fi detectarea la angiografie a *anevrismelor* în vasele de dimensiuni medii renale, hepatice sau intestinale. Hotărâtoare pentru diagnostic este depistarea semnelor morfologice ale afecțiunii la biopsia chirurgicală musculo-cutanată sau transcutană (rinichi, ficat). Se recomandă recoltarea materialului pentru biopsia mușchilor și pielii din locul leziunii observabile în vederea sporirii probabilității rezultatului pozitiv (având în vedere caracterul segmentar și mozaic al leziunilor vasculare).

Tratamentul constă în corticoterapie (1mg/kg/zi) și imunosupresie (ciclofosfamidă 2 mg/kg/zi). Medicația antihipertensivă este cea obișnuită în afecțiunile renale.

Sclerodermia sistemică (SS) este o boală de sistem, în care procesul inflamator cronic duce în final la formarea de țesut fibros în piele și diverse viscere (tractul gastro-intestinal, plămâni, rinichi, inimă). Hipertensiune arterială moderată se întâlnește aproape în toate cazurile de SS, care deopotrivă cu proteinuria lejeră, traduce implicarea renală prezentă într-un grad minim. Histologic se atestă o endarterită interlobulară, uneori cu infiltrare de glucoproteine sau mucopolisaharide acide.

Manifestarea clasică, însă, a afecțiunii renale în SS este apariția bruscă a hipertensiunii arteriale maligne, frecvent însoțite de oligurie, insuficiență cardiacă și convulsiile, așa numita "criză renală sclerodermică". Incidența crizei renale sclerodermice variază de la 1,4% la 48% din diferite serii de bolnavi, în mediu constituind 8%. Ea se prezintă ca o HTA malignă explozivă, desfășurată într-un timp scurt (de la câteva ore la câteva zile) și care, fiind nefratată, evoluează rapid (în mai puțin de 4 luni) spre final cu un tablou al insuficienței renale terminale, uneori cu asocierea de insuficiență cardiacă acută sau de hemoragie cerebrală.

Histologic în asemenea caz se observă proliferarea intimei și/sau depunerile de colagen în arterele interlobulare și arcuatae, necroză fibrinoidă a arterelor aferente. Are loc o hipersecreție reninică cu hiperaldosteronism secundar important.

Probabil că afectarea renală este factorul inițial al dezvoltării acestui sindrom, dar cauza sa nu este determinată. În legătură cu factori încă neelucidați are loc depunerea colagenului și proliferarea intimei, provocând ischemie și activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA). SRAA sporește vasoconstricția preexistentă, creând un cerc vicios. Aceasta explică gravitatea extremă a HTA. Importanța SRAA este subliniată de două fapte: 1) nefrectomia bilaterală, urmată de hemodializă în vederea

transplantului renal, suprimând efectul SRAA, face hipertensiunea mai suscepțibilă la tratamentul simptomatic și permite controlul evoluției procesului; 2) în experiența mai recentă tratamentul cu IECA, blocând formarea de A II, s-a dovedit a fi eficient în acest sindrom.

Rolul agravant al hipertensiunii arteriale însăși în evoluția nefropatiei depurge din faptul, că tratamentul pur simptomatic al acestei HTA, în special cu minoxidil și beta-blocante, mărește supravețuirea în criză renală sclerodermică cu câteva luni (totuși, tratamentul cel mai indicat la ora actuală este cel cu IECA).

În acest fel, sindromul discutat demonstrează că o hipertensiune gravă nefrogenă este în stare să agraveze leziunea renală, conducând spre insuficiență renală. De aici și concluzia că tratamentul antihipertensiv poate încetini deteriorarea funcției renale în nefropatii. Totuși, la zi sunt puține studii prospective, care ar confirma această noțiune. Efectuarea lor este dificilă din motive etice: este imposibil să se refuze un tratament antihipertensiv la astfel de pacienți (pentru grupa de control).

Când hipertensiunea arterială apare în cursul **lupusului eritematos sistemic**, ea se datorează afectării renale. De obicei, aceasta se întâmplă în formele grave sau avansate ale nefritei lupice. Rareori HTA are un caracter malign.

În **insuficiența renală avansată** hipertensiunea arterială se observă frecvent. Mecanismele patogenetice nu sunt complet elucidate. Evident este rolul hipervolemiei din reducerea filtrației glomerulare. Poate fi important excesul de renină sau insuficiența de substanțe depresoare (kalicreina, prostaglandine, medulolipine).

Este logic ca terapia să fie îndreptată asupra acestor factori patogenetici. Astfel, primul pas în HTA nefrogenă cu insuficiență renală trebuie să fie restricția dietetică a aportului de sodiu la 80-100 mEq natriu pe zi. Administrarea diureticului tiazidic în caz de insuficiență moderată sau a diureticului de ansa în insuficiența renală avansată este suficientă pentru a controla HTA la aproximativ o treime din cazuri. Celealte necesită adăugarea altui medicament antihipertensiv. Dacă medicația se începe cu antihipertensive nediurette, aceasta neapărat conduce la agravarea retenției hidrosaline și la atenuarea răspunsului hipotensor. Astfel, pentru a asigura controlul adecvat al TA va fi neapărată nevoie de un anumit grad de depliție sodică.

Selectarea antihipertensivului suplimentar (de regulă, vasodilatator, alfa-antagonist, simpatolitic central sau antagonist de calciu) ține de caracteristicile clinice ale pacientului, severitatea HTA și preferința medicului. IECA reprezintă o alegere logică, considerând activitatea sporită a SRAA. Dar, întrucât aceste preparate produc hiperkaliemia la unei bolnavi cu insuficiență renală moderată, aplicarea lor se va face cu atenție și numai cu condiția

monitorizării kaliemiei.

În insuficiența renală terminală diureticele își pierd eficacitatea în calitate de medicament antihipertensiv (când funcția renală scade sub 15% de la normal). Totuși, dozele mari de diuretice puternice sunt în stare să asigure o creștere a natriurezei la unii din bolnavii la care încă nu a fost începută hemodializa. La pacienții cu necesitatea absolută în hemodializă diureticele își pierd eficiența din cauza micșorării ratei filtrației glomerulare.

După începerea hemodializei prin înlăturarea excesului de natriu se poate obține normotensiune fără medicație antihipertensivă în aproximativ 80% din cazuri. Adăugarea simpaticoliticelor, beta-blocantelor, IECA și minoxidilului în doze mari permite controlarea HTA la aproape toți hemodializații. Astfel, actualmente nefrectomia bilaterală nu mai constituie elementul necesar al tratamentului antihipertensiv la bolnavii care nu sunt candidați pentru transplantul renal. În pofida morbidității și mortalității înalte la binefrectomie, ea este indicată candidaților pentru transplant care au HTA greu controlabilă, din cauza greutăților controlării HTA în perioada precoce, după transplantare cu riscuri pentru alotransplant.

4.1.1.2 Nefropatii unilaterale

Reprezintă una din cauzele destul de frecvente ale hipertensiunii arteriale secundare și cu dificultăți la diagnosticul diferențial (*tabelul 4.2*), care sunt deosebit de mari la observarea dimensiunilor renale mici (*micul rinichi unilateral*). În acest caz, pentru a diferenția posibila ratatinare inflamatorie sau vasculară de hipoplazia renală este necesar, pe lângă ultrasonografie și urografie, și studiul arteriografic (*fig. 4.8*).

4.1.2 Hipertensiunea arterială renovasculară

Prevalența exactă a HTA renovasculară este greu de determinat, în literatură situându-se în variații de la 0,18% la 20%. Cifrele mai mari de 10% indubitabil reflectă preselecția pacienților de rând cu includerea celor cu afecțiune renovasculară nesemnificativă funcțional. În studiile de ampioare s-a găsit o incidentă de 2-4% (32,38), astfel că *hipertensiunea renovasculară constituie forma cea mai frecventă din HTA curabile*.

În urma leziunii de oricare natură a arterei renale capabile să (*fig. 4.9*) producă obstrucția fixată pentru perfuzie, are loc stimularea baroreceptorilor intrarenali și, posibil, direct a maculei dense la majorarea secreției de renină. ARP mărită induce creșterea angiotensinei II și a aldosteronului cu creșterea rezultantă a retenției sodiului și apei. Creșterea ARP și aldosteronului sunt responsabile pentru elevarea TA la stadiile inițiale ale HTA renovasculară, iar în fază cronică a acestui sindrom rolul dominant revine retenției hidrosaline

CAUZELE DE HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ PRIN NEFROPATIE UNILATERALĂ

A) nefropatie unilaterală intrinsecă - hipoplazie congenitală renală

- pielonefrită:

- 1.piogenă
- 2.tuberculoasă

- nefrită de iradiație
- traumatism
- neoplasm
- tromboză unilaterală a venei renale
- nefropatie obstructivă

B) leziuni ale a.renale

- atheroscleroză
- displazie fibromusculară
- tromboză
- embolie
- anevrism
- afectiuni inflamatorii
(boala Takayasu, poliarterită nodoasă trombangeită
obliterantă, arterită luetică etc.)

C) compresiuni extrinseci

- invazie tumorală a pedunculului renal
- fibroză retroperitoneală

și tonusului simpanic crescut, deși nu toate mecanismele au fost încă elucidate complet. Nu se exclude faptul că deficiența de factori antihipertensiivi (PG, medulolipină, kinine) poate contribui semnificativ la menținerea HTA cronice.

HTA renovasculară poate fi cauzată de orice leziune a arterelor mari sau mici (atheroscleroză, displazie fibromusculară, arterită, tromboză, embolie, anevrism, anomalie de dezvoltare). Cele mai frecvente și mai importante clinic sunt leziunile vaselor mari deoarece ele pot fi înlăturate fizic cu vindecare ulterioară sau ameliorarea evoluției HTA. Revascularizarea poate, de asemenea, proteja masa renală de atrofia ischemică și păstra funcția renală. La 2/3 din bolnavii cu HTA renovasculară se depistează leziunea atherosclerotică, în aproximativ 1/3 cazuri - displazia fibromusculară, celelalte leziuni constituind o parte neînsemnată.

Stenoza arterei renale de origine atherosclerotică se dezvoltă mai frecvent la bărbații în vîrstă de peste 50 ani cu semne de afectare a altor pături vasculare (CPI, claudicație intermitentă, insuficiență cerebro-vasculară) sau cu factori de risc ai atherosclerozei. Numai în 15% din cazuri se observă afectarea atherosclerotică izolată a arterelor renale, în celelalte se documentează plăcile și în alte vase. Plăcile sunt mai des excentrice cu localizare ostială sau

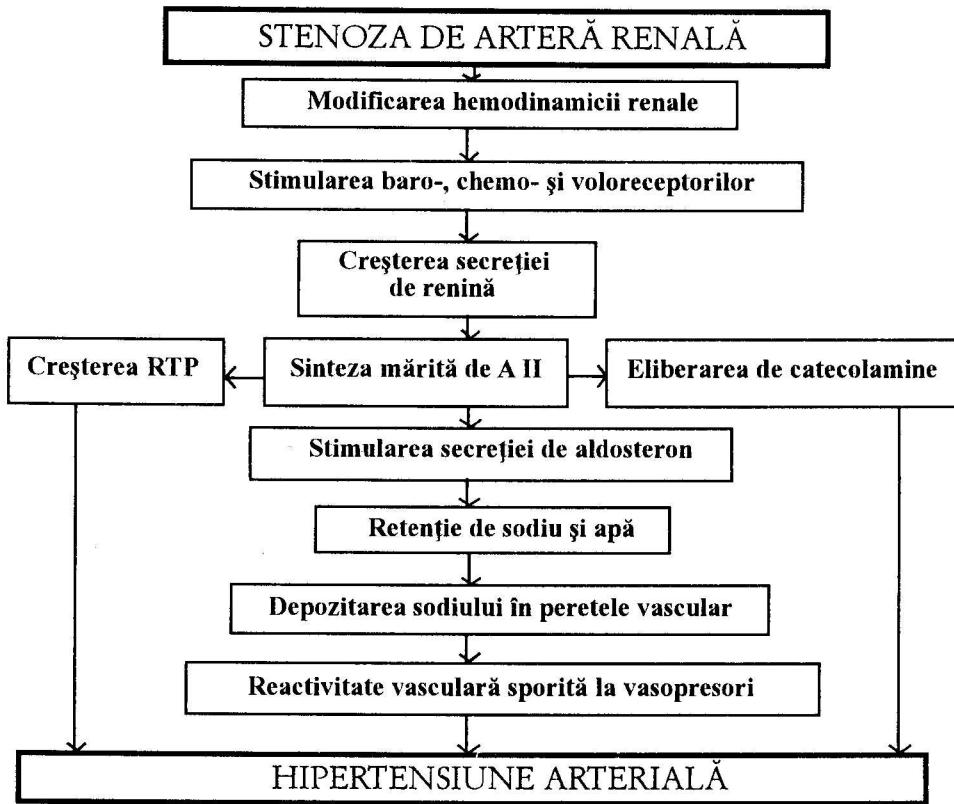


Fig.4.9 Patogenia hipertensiunii renovasculare

în segmentul proximal (fig.3.13, 3.15). Studiile cu angiografii repetitive denotă tendință clară de progresare a stenozelor atherosclerotice (progresează 40-45% din ele), uneori până la ocluzie completă (fig.4.10) prin tromboză sau disecție.

Displazia fibromusculară este un proces de sclerozare și distrofie a arterelor, cel mai frecvent întâlnit în arterele renale, dar observat și în arterele carotide, mezenterice, hepatice, coronare și în alte vase. Majoritatea cercetătorilor o raportează la afecțiunile genetic determinate ale celulelor musculare netede, deși există opinii în favoarea genezei inflamatorii a procesului. Afecțiunea se observă mai frecvent la femeile tinere și la copii. HTA malignă se dezvoltă mai rar decât în afectarea atherosclerotica. De obicei progresează încet, dar tempul progresării și complicațiile depind de varianta morfologică. Se cunosc 4 tipuri morfologice. *Fibroplazia intimei* se observă în 1-2% din toate cazurile de displazie fibromusculară și se caracterizează prin depunerea țesutului conjunctiv în intimă; este predispusă spre disecția

arterei și dezvoltarea infarctului renal. Aspectul angiografic este format de stenoze focale, nepronunțate în porțiunea proximală a arterei renale. Fibroplazia mediei este cea mai frecventă (60-70% din toate displaziile fibromusculare). Histologic se caracterizează prin înlocuirea celulelor musculare în medie cu colagen și prin alterarea *lamina elastica interna*. Locurile de stenozare prin țesut conjunctiv alternează cu dilatări anevrismaticice în urma pierderii stratului elastic intern, ceea ce creează aspectul angiografic al "șiragului de mărgele". Progresează lent, cauzează rar ocluzia arterei. În hiperplazia mediei se observă alternarea sectoarelor de fibrozare în medie cu sectore de hiperplazie a celulelor musculare; mai des se formează stenozări locale; rareori se formează anevrisme sau disecție; se observă în 5-15% din toate displaziile fibromusculare. Fibroplazia perimedială este responsabilă de 15-20% din cazuri; histologic se caracterizează prin infiltrate dense de colagen în partea externă a mediei și prin afectarea lamei elastice externe; angiografic se observă "mărgele", dar de dimensiuni mult mai mici deoarece nu are loc

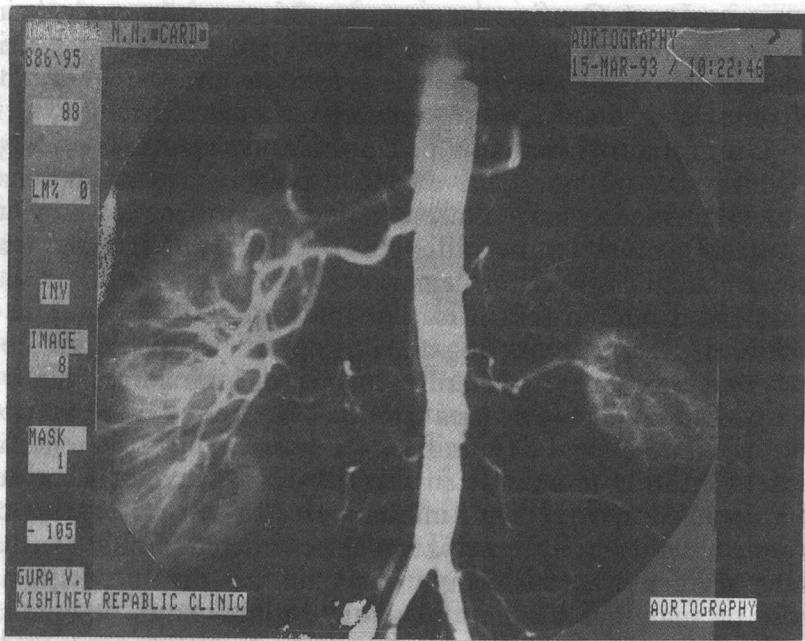


Fig.4.10 Aortograma la o pacientă cu hipertensiune arterială renovasculară din leziune aterosclerotică. Se poate observa neregularitatea contururilor aortei și ocluzia arterei renale principale pe stânga. Polul inferior continuă să fie vascularizat prin arteră suplimentară. Cazul rezolvat prin nefrectomie pe stânga (operator dr. Tabac D.) impusă de valorile tensionale necorabile medicamentos.

formarea anevrismelor adevărate.

Deseori, în tabloul clinic al HTA renovascularare lipsesc semnele clinice caracteristice distinctive. Totuși, orientarea diagnosticului în acestă direcție o fac următoarele elemente:

- apariția bruscă, abruptă a HTA la un pacient sub 30 ani sau peste 50 ani;
- HTA malignă sau accelerarea bruscă a HTA cu evoluție benignă;
- răspuns nesatisfăcător la tratament medicamentos adekvat și urmat corect (mai bun la IECA);
- sufluri sistolodiastolice în epigastru, în special, cu iradiere laterală.
- înrăutățirea inexplicabilă a funcției renale la un hipertensiv care urmează tratament adekvat;
- apariția azotemiei la tratamentul cu IECA; - schimbări avansate la fundul ocular;
- edeme pulmonare repetitive.

În general, HTA este diastolică severă sau moderat severă, de obicei fixată. Evident că în baza datelor clinice geneza renovasculară a HTA poate fi doar suspectată. Confirmarea prezumptiei necesită metode de investigație complicate, invazive și costisitoare (arteriografie, dozarea reninei în venele renale). În calitate de screening teste se folosesc ultrasonografia abdominală, UIV, renografia cu captoril și screening-ul farmacologic.

Urografia intravenoasă, pe lângă faptul că permite evidențierea altor afecțiuni renale prohipertensive (rinichi polichistic, tumora renală, rinichi mic pielonefritic sau congenital etc.), fiind efectuată cu secvență rapidă (UIV "minutată"), oferă semne indirecte destul de importante pentru HTA renovasculară. Printre criteriile majore în favoarea genezei vasculare a HTA se numără diferența semnificativă (mai mult de 1,5 cm) în lungimea rinichiului, întârzierea nefrogramei și opacifierii pielocaliceale pe partea afectată și hiperconcentrația tardivă însotită de întârzierea spălării substanței opace ipsilateral ("imagine prea frumoasă"). Aceste semne nu pot apărea la leziunile bilaterale sau de ramificație a arterei renale, la stenoza nu prea strânse. Criteriile minore de suspectare a HTA renovascularare se întâlnesc mai rar și au o importanță mai mică: aspect spastic al căilor excretorii urinare (expresie a debitului urinar scăzut); defect în configurația conturului renal (infarct segmentar); rinichi mut, dar vizualizat prin urografie ascendentă; ancoșe pe marginea bazinetului și ureterului (semne de circulație renală colaterală). Se afirmă că UIV minutată poate evidenția circa 80% din cazurile de HTA renovasculară și că la un individ cu rezultat normal al acestui test probabilitatea de a avea afecțiune renovasculară corectabilă chirurgical este mai mică de 2% (8).

Ultrasonografia abdominală permite aprecierea neinvazivă a dimensiunilor și anatomiciei renale, nu necesită administrarea de izotopi

radioactivi și se face la un preț mai mic. Este de folos în evaluarea pacienților la care afecțiunile renoparenchimatoase și uropatia obstructivă sunt parte a diagnosticului diferențial.

Dupplex-dopplerografie arterelor renale (înregistrarea concomitentă a imaginii ultrasonografice a arterei cu dopplerograma (fig. 3.7) circulației în ea permite uneori vizualizarea neinvazivă a stenozei, dar metoda are mulți factori limitanți pe lângă inaccesibilitatea aparaturii speciale. Din cauza gazelor abdominale înregistrări satisfăcătoare se capătă în 60% cazuri. De obicei este posibilă vizualizarea numai a segmentului proximal, iar leziunea din displazie fibromusculară se poate scăpa. O altă problemă o constituie faptul că foarte des se întâlnesc mai multe artere renale, ceea ce se poate omite la duplexografie.

Renografia radioizotopică cu captoril permite aprecierea indirectă a filtrației glomerulare sau a circulației renale și a dependenței lor de angiotensină II intrarenală prin măsurarea captării renale a DTPA sau a hipuranului, marcați cu izotopi, înainte și după inhibarea ECA cu captoril. Renografia cu captoril pozitivă indică faptul că leziunea stenotică este importantă atât hemodinamic, cât și funcțional, și prognozează un rezultat bun al revascularizării renale. În unele centre renografia cu captoril a înlocuit UIV minutată în calitate de screening test. Totuși, sensibilitatea și specificitatea renografiei cu captoril în populațiile mari cu probabilitate joasă a afecțiunii renovasculare, nu au fost încă studiate.

Probele farmacologice cu un inhibitor de ECA sunt sensibile, dar nu specifice în evaluarea pacienților cu suspecție la HTA renovasculară. Captorilul se administrează peroral 25 mg după o perioadă de suspendare pe 3 zile a medicației antihipertensive, în special, a beta-blocantelor și diureticelor. Micșorarea TA cu mai mult de 20% de la nivelul inițial pe parcursul a 2 ore impune necesitatea investigării ulterioare pentru o HTA renovasculară. Testul farmacologic pozitiv reflectă dependența de angiotensină II a HTA și, deci, este critic dependent de starea hidro-salină. Rezultate fals pozitive se pot obține la unii bolnavi cu HTA esențială hiper- sau normoreninemică, la pacienții cu depleție hidrosalină și la HTA malignă. Specificitatea testului cu captoril sporește în caz de determinare a ARP înainte și după aplicarea medicamentului. Dacă ARP stimulată atinge 12 ng/ml/oră sau crește cu mai mult de 10 ng/ml/oră sau cu 200% față de nivelul inițial, atunci testul se consideră pozitiv.

Determinarea reninei în venele renale se efectuează pentru a dovedi importanța funcțională a leziunii anatomici unilaterale. Deopotrivă cu o hipersecreție de renină în rinichiul ischemiat se observă supresia în rinichiul contralateral, ce se dovedește comparând ARP în venele fiecărui rinichi cu cea din vena cavă (evident, mai jos de venele renale). Sensibilitatea testului poate fi majorată prin repetarea determinărilor ARP în vene după

administrarea captorilului. Determinarea separată a ARP în venele renale poate fi de folos și în unele cazuri de afecțiune bilaterală, deoarece se poate observa o lateralizare în direcția rinichiului cu afecțiunea vasculară mai severă. În unele centre dozarea reninei în venele renale se combină cu angiografia subtracțională (contrastul se introduce intravenos în doze mari), ambele procedee permitând evaluarea pacienților în condiții de ambulator.

Aprecierea semnificației funcționale a leziunii anatomicice este deosebit de importantă în afectarea atherosclerotică a arterei renale, deoarece nu este întotdeauna clar dacă placa depistată este cauza sau consecința HTA la pacientul concret. În cazul pacienților cu displazie fibromusculară de obicei nu sunt dubii deoarece anume acest proces generează HTA, iar procentul vindecării după revascularizare este foarte mare.

Au fost propuse și alte teste de apreciere a mecanismului ischemiei renale, dar care nu au căpătat o răspândire largă în practică fie datorită caracterului invaziv, fie prin specificitate joasă: testul cu "spălare" cu furosemid la sfârșitul UIV; explorarea separată funcțională a rinichilor, "split tests" (necesită cateterizarea ureterelor); puncție bioptică bilaterală cu determinarea numărului de celule juxtaglomerulare, testul cu salazină. Depistarea unui gradient tensional la nivelul stenozei mai mare de 30-40 mm Hg denotă o ischemie importantă a organului.

Arteriografia rămâne metoda decisivă în confirmarea diagnosticului și decizia tratamentului HTA renovascular. La început se efectuează aortografia abdominală pentru a aprecia starea aortei abdominale și a ramurilor viscerale, pentru a depista vasele renale suplimentare cu scopul prevenirii interpretării greșite a rezultatelor angiografiei selective de arteră renală. Se recomandă arteriografia selectivă în incidențe dorso-ventrală și oblică, astfel se reduce posibilitatea omiterii stenozelor semnificative. Se obțin consecutiv imaginile arterelor renale și ramificațiilor ei (*arteriograma*), parenchimei renale (*nefrograma*) apoi venelor renale (*venograma*) și peste 10-20 minute se înregistrează *urograma excretoriei*. Procedura este contraindicată în caz de alergie la compuși iodați, insuficiență renală sau hepatică avansată și la gravide. Deși este o metodă invazivă, în laboratoarele experimentate dă o rată mică de complicații: în Studiul cooperativ al hipertensiunii renovascularare la 27 mii proceduri s-a înregistrat o mortalitate de 0,11% și 1,2% complicații majore - hemoragii, tromboze arteriale, oligurie sau azotemie (46).

Displazia fibromusculară, de obicei, afectează segmentul mediu și distal ale arterei și ramurile ei, inclusiv până la arterele segmentare, mai des pe dreapta (fig. 3.16). În dependență de tipul histologic pe arteriogramă se vor observa stenoze locale, multifocale și tubulare, asociate frecvent cu porțiuni de dilatare anevrismatică a vasului. Se consideră caracteristic aspectul de "șirag de mărgele" al vasului. Un factor important pentru diferențierea de atheroscleroză este lipsa modificărilor în aorta abdominală.

Leziunile atherosclerotice sunt ostiale sau localizate în segmentul proximal al arterei renale în circa 80% cazuri și, de obicei, au aspectul unor stenozați locale, uneori cu dilatări poststenotice. Semnificative sunt numai leziunile care acoperă mai mult de 75% din lumenul vascular. În 1/3 cazuri stenozele atherosclerotice sunt bilaterale și atunci mai frecvent HTA este malignă.

Studiile speciale au demonstrat că diferențierea corectă dintre leziunea atherosclerotică și cea din displazie se poate realiza în baza datelor angiografice în 83% cazuri. Nu este posibil întotdeauna să se aprecieze tipul morfologic al displaziei fibromusculare în baza datelor angiografice.

Prezența semnelor angiografice de stenoza a arterei renale nu înseamnă neapărat că HTA este renovasculară, mai ales în cazul leziunii atherosclerotice. Stenoze ale arterelor renale se depistează deseori incidental la pacienți normotensiivi, cărora li se efectuează aortografia (în legătură cu alte boli, traume). HTA de orice etiologie accelerează dezvoltarea ateromelor, astfel încât în unele cazuri stenoza arterei renale se poate dezvolta secundar unei HTA esențiale. Cu introducerea în practică a angioplastiei transluminale în multe centre se preferă să nu se recurgă la dozarea separată a ARP în venele renale, ci să se efectueze dilatarea imediată a leziunilor vasculare tipice. În acest caz, drept test al importanței funcționale a stenozei servește răspunsul la înlăturarea leziunii.

Screening-ul pentru HTA renovasculară este îndreptățit numai dacă este urmat de modificarea tratamentului. Deoarece în majoritatea absolută a cazurilor HTA de orice origine este pe viață, iar HTA renovasculară este una din puținele forme etiologice potențial curabile și este una din puținele situații în care insuficiența renală poate fi oprită sau chiar poate regresa, depistarea corectă și la timp a hipertensiunii renovasculare are o valoare foarte mare.

4.1.2.1 Tratamentul hipertensiunii renovasculare

Prima metodă de tratament aplicată la acești bolnavi a fost nefrectomia unilaterală. Odată cu acumularea experienței și cu înțelegerea că atât stenozele atherosclerotice, cât și cele provenite din DFM au un caracter progresiv și deseori afectează artera contralaterală, accentul s-a deplasat pe **metodele chirurgicale de revascularizare**. Există mai multe procedee și alegerea operației se face atât în funcție de leziunea anatomică, cât și de experiența și preferințele chirurgului. În majoritatea centrelor din lume, în loc de angioplastia cu petec se preferă șuntarea cu autovenă, autoarteră (a.hipogastrică) sau cu proteze artificiale (mai rar), care se efectuează în leziunile segmentelor proximal și mediu ale arterei. Leziunile segmentului distal și ale ramificațiilor se corectează *ex vivo* prin tehnici microchirurgicale care, în mâini experimentate, pot asigura succesul intervenției în peste 90% cazuri (50). Cu condiția selectării corecte a pacienților, pregătirii adecvate

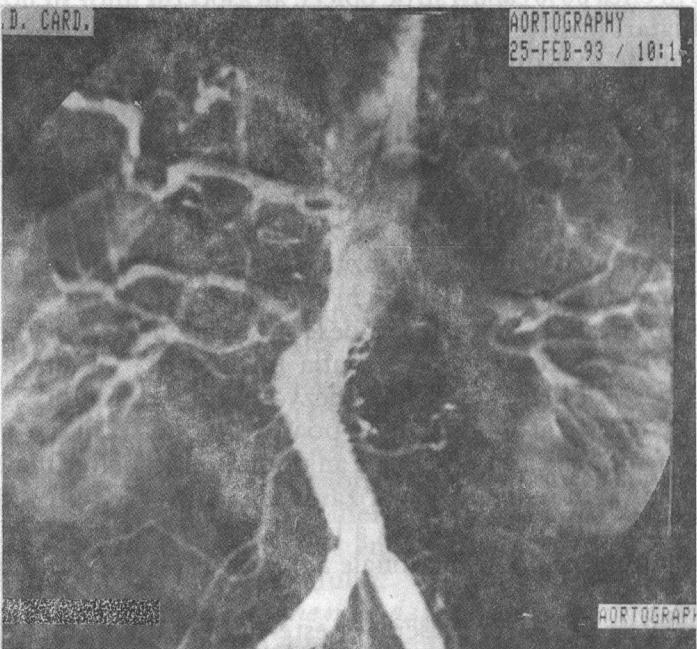


Fig.4.11 Aortograma la un pacient cu hipertensiune renovasculară din atheroscleroză după efectuarea corecției chirurgicale: endarterectomie și implantarea arterei renale drepte în proteza aortei (instalată din cauza anevrismului sacular de dimensiuni mari). (Operator dr. Tabac D.).

preoperatorii, aplicării tratamentului pe etape în leziunile bilaterale, succesul antihipertensiv (normalizarea TA sau controlul efectiv al HTA cu doze mici de medicamente) poate atinge 75%, cu o rată a mortalității de până la 4% (17, 25, 32). Pe lângă controlul HTA reconstrucția cu succes a arterei asigură și păstrarea funcției renale. Rata succesului este mai mare în leziunile din DFM (80%) decât în cele atherosclerotice (aproximativ 60%). După implementarea angioplastiei transcutane *tratamentul chirurgical este rezervat leziunilor atherosclerotice ostiale sau complet ocluzive și ale celor segmentare din DFM*.

Din 1978, data la care Gruntzig A. și colaboratorii au efectuat prima dilatare de arteră renală cu ajutorul unei sonde cu balon, **angioplastia transluminală percutană** a devenit o metodă aplicată pe larg în lumea întreagă. Sonda specială cu balon gonflabil cu diametrul maxim fixat se trece în locul stenozării arterei, unde balonul se umflă repetat pe o perioadă de 15-30 sec la o presiune de 4-7 atmosfere. Aceste influențe intermitente duc la ruptura, strivirea placii atherosclerotice sau a porțiunii fibrotice cu normalizarea

INDICATIILE ANGIOPLASTIEI TRANSLUMINALE ÎN HIPERTENSIUNEA RENOVASCULARĂ (după B. Fotiade, 1987)

- Stenoza prin displazie fibromusculară a mediei
- Stenoza de origine arteritică
- Stenoza ateroscleroticea scurtă și neostială
- stenoza protezei de *by-pass*
- Stenoza gurii de anastomoză în rinichiul transplantat

lumenului. TA se normalizează în 2 ore după procedură, în paralel cu micșorarea ARP în vena renală. În majoritatea centrelor specializate succesul acestei metode este de 80-95%, fiind mai mare în cazul leziunilor din DFM. Față de revascularizarea chirurgicală are avantajele costului redus, riscului mai mic și posibilității efectuării repetitive. Complicațiile apar în 10-15% din cauză (tromboză, hematoma, disecție de intimă, insuficiență renală). Riscul insuficienței renale (care apare în urma emboliilor cu mase ateromatoase și rar este reversibilă) este mai mare la pacienții cu leziuni aterosclerotice severe în aortă și în arterele renale. În ateroscleroză rezultate mai bune se ating la stenozele neostiale, izolate și necalcificate. În 20-30% din cazuri vasul se poate restenoza, de obicei în primele luni. Încercările de a preveni restenoza cu diferite medicamente încă nu au avut efectul dorit.

În HTA renovasculară prin DFM procentul înalt de însănătoșire după operație sau angioplastie și rata mică a complicațiilor dictează că tratament de elecție procedura de revascularizare. În afecțiunea aterosclerotică situația este mai puțin clară. Există o sănă destul de mare ca stenoza depistată să fie coincidențială (fără semnificație funcțională) sau chiar o urmare a HTA, și nu o cauză a ei. Spre deosebire de pacienții care se pregătesc pentru o angioplastie periferică sau coronariană, tabloul clinic nu ne poate ajuta să găsim răspunsul la întrebarea "când este indicată revascularizarea"? În plus, la afecțiunile bilaterale chiar în rinichiul cu stenoza arterei mai mică există aproape întotdeauna un anumit grad de nefroscleroză. De aceea în cazul acestor pacienți nu este real să dispară HTA după procedură. Dar, în pofida posibilității persistării HTA, se ia în considerație faptul că natura progresivă a procesului aterosclerotic poate duce la deteriorarea funcției renale. Odată apărută, azotemia progresează cu o viteză relativ constantă la fiecare pacient. Tratamentul medicamentos antihipertensiv, de obicei, nu este efectiv în oprirea acestei progresări neînduplicate, iar în unele cazuri poate chiar provoca înrăutățirea situației (spre exemplu în cazul folosirii IECA).

Experiența acumulată arată că revascularizarea este posibilă cu un risc mic prin chirurgie sau angioplastie la astfel de pacienți și că ea poate stabiliza

sau chiar îmbunătăți funcția renală în astfel de cazuri.

Tactica terapeutică la bolnavii cu HTA renovasculară, acceptată la momentul actual, este de a încerca revascularizarea prin angioplastie transcutană chiar în momentul diagnosticării la bolnavii cu leziuni anatomicice tipice favorabile. În caz de insucces sau de restenoză după angioplastia efectivă, procedura poate fi repetată. Dacă angioplastia repetată este neefективă, se încearcă revascularizarea chirurgicală la bolnavii cu leziuni favorabile și care pot tolera procedura, mai ales dacă HTA este incontrolabilă medicamentos sau se deteriorează funcția renală. Numai bolnavii cu leziuni anatomicice nefavorabile și care nu sunt candidați pentru chirurgie se tratează medicamentos din momentul stabilirii diagnosticului fără o încercare de revascularizare. Terapia medicamentoasă se aplică mai des la bolnavii mai în vîrstă cu stenoza arterei renale de origine aterosclerotă și cu manifestări clare și severe ale afectării altor vase, decât la bolnavii mai tineri cu stenoze prin DFM.

Tratamentul medicamentos se poate realiza cu combinații efective de diuretice, beta-blocante, vasodilatatoare sau simpaticolitice. În monoterapie

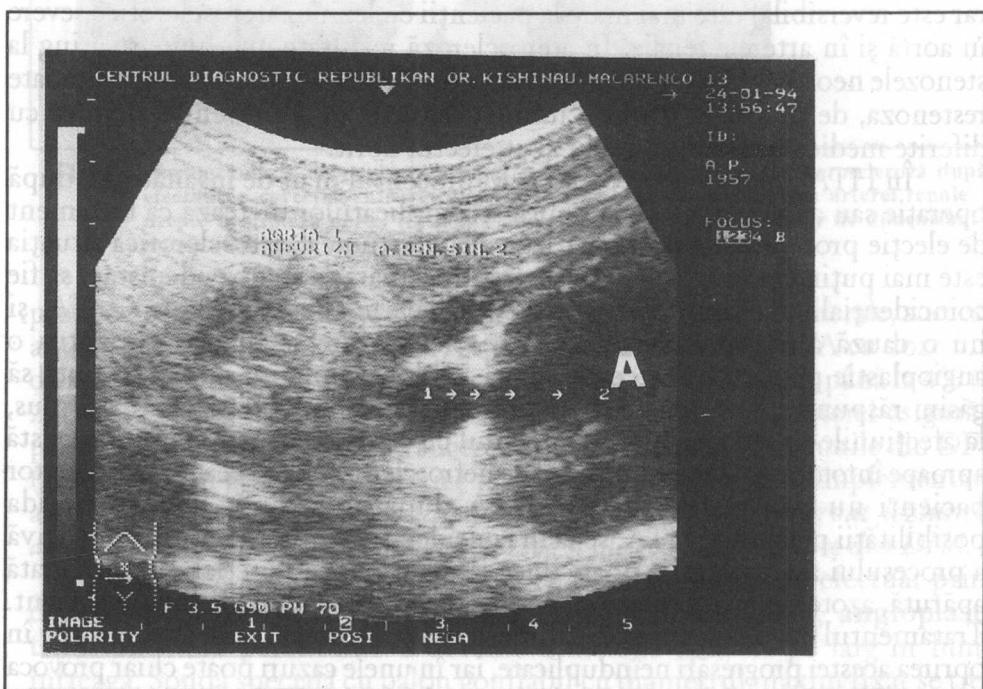


Fig.4.12 Ultrasonografia rinichiului stâng la bolnavul S. Intre hilul renal și aortă în proiecția arterei renale se depistează o formătune lichidiană (A) cu dimensiunile 5,5 x 4,8 cm. (Centrul de diagnostic medical Chișinău, dr. Ion Ghetiu).

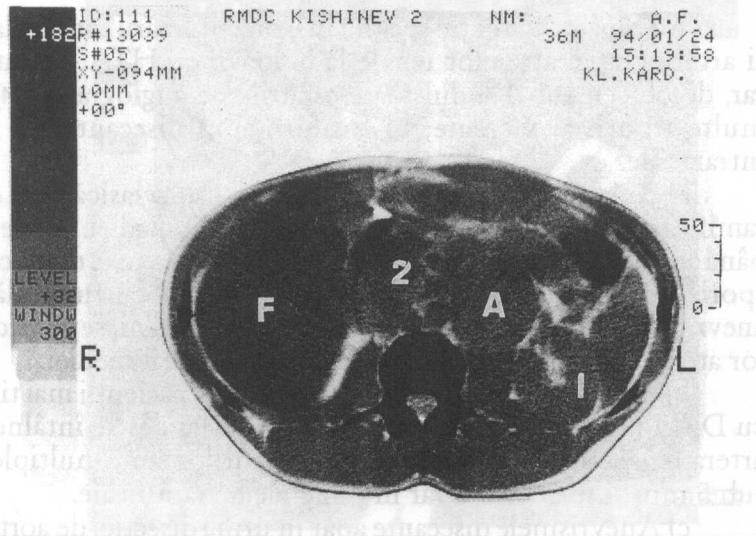


Fig.4.13 Tomografia computerizată abdominală la bolnavul S. Pe stânga între rinichi (1) și aortă (2) se depisteează o formăjune de volum (A) cu vase aferente.

sau în combinație cu diuretice IECA sunt, de obicei, efectivi în controlarea TA la pacienții cu stenoză unilaterală a arterei renale. Aceste regimuri sunt bine tolerate. IECA provoacă o insuficiență renală acută reversibilă într-un subgrup de bolnavi cu hipertensiune arterială renovasculară: cu stenoză bilaterală; cu stenoza arterei la rinichi solitar (nativ sau transplantat); cu stenoza unilaterală, dar asociată cu afecțiune parenhimală gravă a rinichiului contralateral. Această formă de insuficiență renală reversibilă este cauzată de deteriorarea procesului de autoreglare a filtrației glomerulare, în urma blocadei sistemului renină-angiotensină intrarenal în prezența reducerii presiunii de perfuzie în artera renală. Autoreglarea normală a filtrației glomerulare, care este dependentă de sistemul renină-angiotensină, se pierde la administrarea unui inhibitor al ECA.

La bolnavii cu HTA renovasculară tratați medicamente se cere monitorizarea atentă a dimensiunilor și funcției renale, chiar dacă sunt atinse valori tensionale satisfăcătoare. Funcția renală se poate înrăutăti și masa renală se poate diminua rapid la pacienții cu afecțiune aterosclerotică tratați medicamente, probabil, în urma atrofiei ischemice. De aceea la fiecare trei-luni se va efectua ultrasonografia abdominală la bolnavii cu HTA renovasculară tratați medicamente chiar în caz de menținere a valorilor acceptabile de TA.

4.1.2.2 Anevrismele de artere renale

Au căpătat o atenție sporită în urma utilizării tot mai largi a aortografiei și arteriografiei arterelor renale la bolnavii cu HTA. Se întâlnesc destul de rar, de obicei, sub 1% din toate cazurile de angiografie (24), și sunt de mai multe tipuri: a) saculare; b) fusiforme; c) disecante; d) microanevrisme intrarenale.

a) Anevrismele saculare reprezintă forma clasică ce se dezvoltă în locul ramificărilor arterei renale în urma degenerării mediei. Au de obicei diametrul până la 1,5 cm. Cele cu diametrul de 2,0 cm și mai mare comportă un risc sporit de ruptură, de aceea necesită intervenție chirurgicală. Deși incidența anevrismelor saculare este maximă între 50 și 70 ani, se consideră că în apariția lor atheroscleroza are un rol secundar degenerării mediei.

b) Anevrismele fusiforme se întâlnesc la pacienții mai tineri și se asociază cu DFM (apar ca dilatare poststenotică). Mai des se întâlnesc la femei și pe artera renală dreaptă. În majoritatea cazurilor sunt multiple și au diametrul sub 5 mm și se dezvoltă rar în punctele de ramificare.

c) Anevrismele disecante apar în urma disecției de aortă sau ca fenomen spontan, uneori în asociere cu trauma. Spre deosebire de celelalte tipuri de anevrisme de artere renale, tipul disecant frecvent manifestă dureri acute în flanc de tipul colicii renale. Reprezintă o urgență chirurgicală deoarece întârzierea tratamentului poate conduce la pierderea funcției renale.

d) Anevrismele intrarenale se dezvoltă în urma traumelor, defectelor congenitale de perete vascular sau la colagenoze, în special PAN. Pentru PAN este caracteristică implicarea ambilor rinichi și a arterei hepatice, pancreaticice etc. PAN este o boală "model" pentru microanevrisme, dar formarea anevrismelor renale a fost demonstrată și în arterita Takayasu, granulomatoza Wegener, lupusul eritematos sistemic. Anevrisme micotice de arteră renală pot să apară la endocardită.

Trauma poate provoca formarea anevrismelor sau pseudoanevrismelor. Tot mai frecvent se observă trauma iatrogenă în calitate de cauză a formării anevrismelor și pseudoanevrismelor, fapt ce se explică prin sporirea numărului de angioplastii percutane, nefrostomii percutane, nefrolitotomii și puncții bioptrice renale (predominant la transplant) efectuate. După angioplastie, pseudoanevrismul de arteră renală principală se poate observa în aproximativ 1% din cazuri, iar după puncția biopică a transplantului renal - în 2 - 3,4% din cazuri.

Unii pacienți cu anevrisme de arteră renală acuză dureri abdominale sau în flanc. Anevrismele mari pot uneori acoperi parțial sau integral sistemul urocolector, ducând la colică renală sau hematurie. Tromboza se dezvoltă mai des la anevrismele disecante și numai uneori la stenozele asociate cu anevrismele fusiforme. Nu toate anevrismele de arteră renală se asociază cu

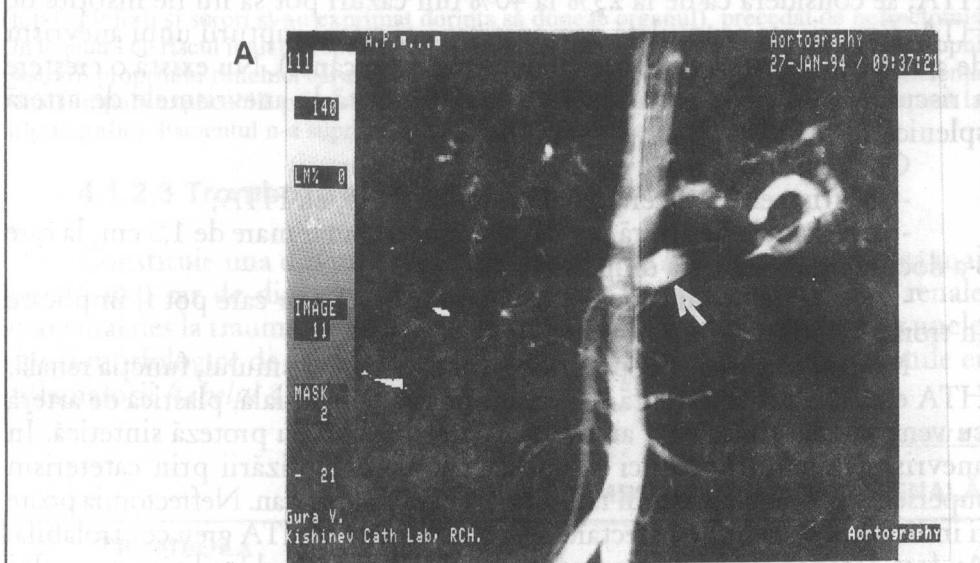
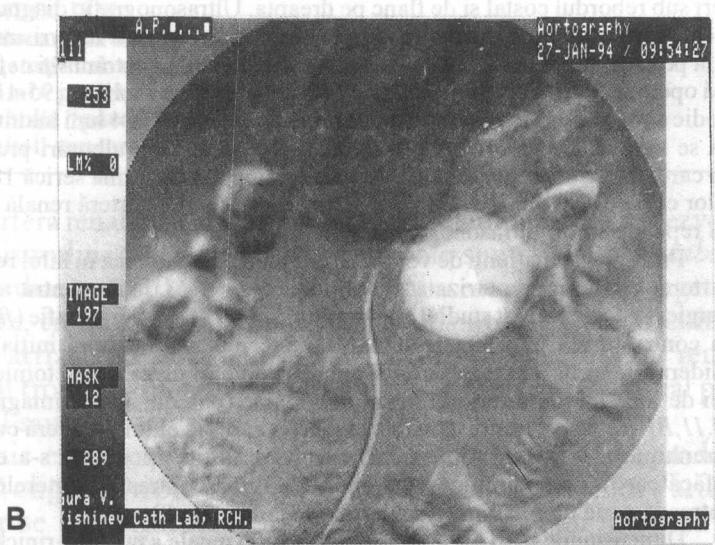


Fig.4.14 Aortografia (A) și arteriografia selectivă digitală a arterei renale stângi (B) la bolnavul S. Pe aortogramă se poate observa lipsa contrastării arterei renale drepte (a suportat nefrectomia pe dreapta) și contrastarea numai porțiunii proximale dilatate a arterei renale stângi (arătat cu săgeata). Pe arteriogramă se vede imaginea rotundă a anevrismului (A) situată în hilul rinichiului, care este vizualizat în fază de nefrogramă. (Laboratorul de angiografie al spitalului republican din Chișinău, dr. Putilin S., dr. Gura V.)



HTA; se consideră că de la 25% la 40% din cazuri pot să nu fie însoțite de HTA. Experiența acumulată demonstrează că riscul rupturii unui anevrism de arteră renală este sub 1% (în afară de cele disecante). Nu există o creștere a riscului rupturii la graviditate, ca cea observată la anevrismele de arteră splenica.

Corecția chirurgicală este indicată la (24, 49):

- anevrismele de arteră renală simptomatice, cu HTA;
- anevrismele de arteră renală cu diametrul mai mare de 1,5 cm, la care s-a documentat creșterea dimensiunilor;
- anevrismele asimptomatice de ramuri mici, dar care pot fi implicate în trombembolism și deteriorarea funcției renale.

Metoda corecției va depinde de localizarea anevrismului, funcția renală, HTA etc. Mai des se execută anevrismectomia tangențială, plastica de arteră cu venă safenă, șuntare cu autovenă (preferabil) sau cu proteză sintetică. În anevrismele ramurilor mici se aplică metoda embolizării prin cateterism superselectiv (introducerea în ramificările mici) transcutan. Nefrectomia poate fi indicată la pacienții cu afectare renală terminală și HTA greu controlabilă. Au fost descrise cazuri de reconstrucție *ex vivo* cu scopul facilitării accesului chirurgical (19) și de autotransplantare renală.

Prezentăm evoluția unui caz din experiența noastră.

Bolnavul S., 36 ani, a fost internat în Clinica de hipertensiuni arteriale cu HTA malignă la 10.01.1994. Valorile TA 240/140 mm Hg. HTA observată la vîrstă de 16 ani avea valori de 160-170/90-100 mm Hg, periodic (la cefalee) își administra desinestătător raunatină sau clofelină, își măsura TA extrem de rar. La vîrstă de 29 ani investigat în legătură cu dureri sub rebordul costal și de flanc pe dreapta. Ultrasonografic diagnosticat chistul hidatic la ficat, care nu s-a confirmat în timpul operației. Depistat anevrismul gigantic de arteră renală pe dreapta (diametrul 10 cm!), efectuate anevrismectomia și nefrectomia pe dreapta. După operație, TA oscila în limitele de 140-180 mm Hg sistolică și 95-110 mm Hg diastolică, periodic acuza dureri în flanc și paraumbilical pe stânga. Cu 4 luni înainte de ultima internare HTA se agravează: valori TA 210-240/110-140 mm Hg, tulburări progresive ale văzului, astm cardiac, insuficiență renală cronică incipientă (creatinina serică 180 mcmol/l). În baza datelor clinice și evolutive a fost suspectat anevrismul de arteră renală pe stânga, confirmat după repetitive studii ultrasonografice (*Fig. 4.12*).

Prezența formării de volum de consistență lichidiană în hilul renal a fost confirmată și la tomografia computerizată abdominală (*fig. 4.13*), dar pentru a decide tratamentul chirurgical a fost efectuat studiul angiografic (*fig. 4.14*). La aortografie (*fig. 4.14A*) s-a observat lipsa contrastării arterei renale stângi, cu excepția segmentului inițial de 2 cm (unde era considerabil lărgită), și lipsa arterei renale drepte în urma nefrectomiei suprapuse. Analiza seriei de imagini ale arterografiei subtracționale (una din aceste imagini este prezentată în *fig. 4.11, B*) a relevat contrastarea turbulentă a anevrismului de arteră cu diametrul 5,4 cm și a parenhimului renal de dimensiuni normale. De menționat că s-a efectuat contrastarea satisfăcătoare a parenhimului renal în poseda lipsei contrastării arterelor distal de anevrism pe întreaga serie de imagini (circulație prin colaterale?).

Dimensiunile mari ale anevrismului arterei renale a unicului rinichi și evoluția malignă a HTA au impus necesitatea corecției chirurgicale. Șuntarea era dificilă din cauza lipsei

contrastării arterelor distal de anevrism. Există posibilitatea transplantului de la donator viu (toți cei 9 frați și surori și-au exprimat dorința să doneze organul), precedat de nefrectomie (în legătură cu riscul înalt de ruptură a anevrismului). S-a decis autotransplantarea cu scopul păstrării propriului rinichi și căruia stare a fost apreciată drept satisfăcătoare, iar insuficiența renală inițială explicabilă prin ischemia lui severă (circulație renală colaterală presupusă la arteriografie). Pacientul nu a supraviețuit operației care a durat mai multe ore.

4.1.2.3 Tromboza și embolia arterelor renale

Constituie una din cauzele foarte rare de HTA renovasculară, cea mai greu și mai rar de diagnosticat ante-mortem. Tromboza acută a a. renale apare mai des la traumatisme, la arteriografie renală sau angioplastie, la unele tipuri morfologice de DFM, la anevrismele de arteră renală și la leziunile ei inflamatorii (*tabelul 4.4*).

Tabelul 4.4

CAUZELE TROMBOZEI DE ARTERĂ RENALĂ

TROMBOZĂ

- Traumă
- Arteriografie renală sau aortografie
- Angioplastie renală
- Anevrism de aortă sau de arteră renală
- Displazie fibromusculară
- Arterită
 - lues
 - periarterita nodoasă
 - trombangiectasia obliterantă

TROMBEMBOLISM

- Endocardită infecțioasă
- Vegetații valvulare cardiace aseptice
- Trombi parietali cardiaci
- Ebolie "paradoxală"
- Ebolie cancerosă

Ocluzii de arteră renală sau ale ramurilor ei segmentare pot să se dezvolte și în urma embolismului, ale cărui cauze principale sunt trecute în *tabelul 4.4*. Afecțiunile cardiace constituie sursa majoritară acestor embolii (vegetații septice sau aseptice, trombi cavitari). Riscul embolismului este deosebit de mare la fibrilația atrială. Au fost descrise și cazuri rare de embolie renală "paradoxală", când trombii din circulația venoasă ating circuitul arterial prin defect septal atrial sau ventricular.

Tabloul clinic este foarte variat. Tromboza acută bilaterală produce insuficiență renală oligurică rapid progresivă, pe când ocluzia cronică a arterei rinichiului solitar se poate însobi de dezvoltarea colateralelor și să nu fie depistată. În caz de ocluzie a arterei principale sau a ramurilor segmentare se

dezvoltă infarctul renal, care poate provoca dureri în flancul abdominal, grețuri, vomă, frisoane, dar în circa 50% cazuri nu produce manifestări subiective. Modificările sedimentului urinar sub formă de proteinurie și/sau hematurie se observă, la fel, numai la jumătate din pacienți, de aceea nu este de mirare faptul că în cazul multor pacienți infarctul renal rămâne nediagnosticat.

Momentul esențial pentru depistarea la timp a infarctului renal este gradul înalt de suspiciune. La pacienții cu infarct renal embolic se întâlnesc deseori semne de embolii în alte organe, fapt ce poate contribui la diagnostic, dar influentează negativ rezultatele tratamentului. Scopul tratamentului este de a restabili circulația înainte de pierderea ireversibilă a funcției renale. Funcția se restabilește de cele mai multe ori în caz de operație până la o săptămână din momentul ocluziei; au fost comunicate cazuri rare de restabilire a funcției și peste 15 și chiar 45 zile. Un moment crucial pentru restabilirea funcției după revascularizare este tempul dezvoltării leziunii ocluzive, care a precedat tromboza: șansele sunt mai mari dacă leziunea stenotică vasculară a progresat lent, cu dezvoltarea colateralelor, care ar putea menține rinichiul viabil după momentul trombozei un timp mai îndelungat.

Hipertensiunea arterială se dezvoltă la majoritatea bolnavilor în perioada imediat următoare ocluziei, dar în unele cazuri TA poate să revină rapid la valorile inițiale. În perioada tardivă HTA este sechela cea mai frecventă la bolnavii care au supraviețuit tromboza sau embolia arterei renale sau a ramurilor ei. Ea este cauzată de ischemia țesutului renal adiacent zonei care a suportat infarctul, ce se confirmă prin studii de ARP în venele renale separate sau în vena segmentară a porțiunii renale respective. HTA poate fi vindecată (normotensiune fără medicație) sau ameliorată (controlabilă cu doze mici de medicamente) în urma nefrectomiei sau heminefrectomiei.

4.1.2.4 Afectiunile inflamatorii ale arterelor renale

Dintre vasculitele sistemic și bolile de colagen, mecanismul renovascular al HTA se întâlnește mai frecvent la boala Takayasu, tromboangeita obliterantă (boala Burger), periarterita nodoasă și sclerodermie. În alte vasculite, considerate cu afectare mai rară a vasculaturii renale (granulomatoza Wegener, LES), de asemenea pot fi uneori semne angiografice de modificări în arterele renale similare celor din PAN și aortoerita nespecifică.

Aortoarterita nespecifică (boala Takayasu, sindromul arcului aortic, arterita brachiocefalică, aortita idiopatică, boala fără puls, coarcația atipică etc.) poate cauza o HTA renovasculară care, în general, are o evoluție foarte gravă.

Esența bolii constă într-un proces inflamator cronic de origine necunoscută în aortă și în ramurile ei. Sunt afectate toate straturile peretelui

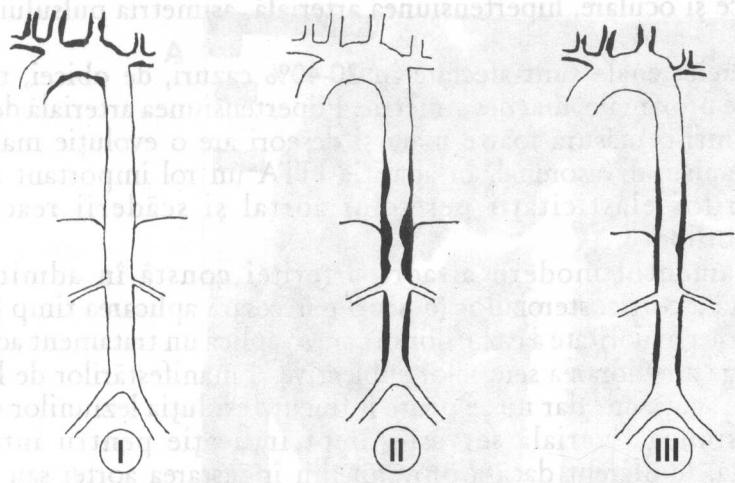


Fig.4.15 Schema tipurilor de afectiune în boala Takayasu după localizare. Explicație în text.

vascular cu infiltrarea gigantocelulară în faza acută. În funcție de activitatea și durata procesului inflamator se pot observa îngroșarea peretelui vascular, îngroșarea intimei, fibrozarea mediei, fibrozarea adventicei. Ocluzia este asociată cu proliferarea și îngroșarea intimei, cu fibrozarea mediei și a adventicei. Se pot dezvolta anevrisme, iar în aortă fibrozările pot simula coarctația (de unde vine și unul din sinonime - "coarctație atipică"): în tipul II când uneori se poate observa o hipertensiune în membrele superioare și valori tensionale mășorate la picioare.

Relativ recent, aortoarterita a încetat să se considere o patologie caracteristică numai Orientului (în speță, Japoniei), dar rămâne aproape în exclusivitate o boală a femeilor tinere (raportul femei/bărbați este de 10 : 1). Dacă în trecut se considera că afectează numai arcul aortic și ramurile sale ("sindromul arcului aortic"), acum s-a dovedit prezența leziunilor întregii aorte și ramurilor ei (fig.4.15), deseori (45%) chiar cu afectarea arterei pulmonare. Au fost descrise (53) trei tipuri de boală, în funcție de sediile de afectare:

- tipul I implicarea arcului aortic și a ramurilor sale;
- tipul II implicarea aortei toracoabdominale și a ramurilor ei;
- tipul III combinație între tipurile I și II

Manifestările clinice ale fazei acute includ slăbiciunea generală, fatigabilitatea, febră, scăderea ponderală, anorexia, leucocitoza, creșterea VSH și majorarea proteinei C-reactive. Deseori, însă, ele sunt interpretate ca manifestări ale unei boli nespecifice sau desconsiderate și pacientul ajunge în câmpul de vedere al medicilor numai când apar semnele leziunilor ocluzive.

În dependență de ramurile afectate, acestea pot include o serie de manifestări neurologice și oculare, hipertensiunea arterială, asimetria pulsului și TA la brațe etc.

Arterele renale sunt afectate în 20-40% cazuri, de obicei, numai în segmentele proximale, mai des simetric. Hipertensiunea arterială determină prognoza într-o măsură foarte mare și deseori are o evoluție malignă. Pe lângă mecanismul vasorenal, în apariția HTA un rol important ar reveni modificărilor elasticității peretelui aortal și scăderii reactivității baroreceptorilor.

Tratamentul modern al aortoarteritei constă în administrarea îndelungată a corticosteroizilor (deseori e necesară aplicarea timp de câțiva ani). În marea majoritate a cazurilor în care se aplică un tratament adecvat, se poate atinge ameliorarea semnelor subjective și manifestărilor de laborator ale fazei de acutizare, dar nu se poate influența evoluția leziunilor ocluzive. Hipertensiunea arterială servește drept indicație pentru intervenție chirurgicală, indiferent dacă a provenit din îngustarea aortei sau a arterei renale (*tabelul 4.5*).

Tabelul 4.5

INDICAȚIILE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL ÎN AORTOARTERITA NESPECIFICĂ (După Haimovici H., 1986.)

- Ischemie cerebrală**
- Hipertensiune arterială**
 - stenoză a aortei
 - stenoză a arterei renale
- Insuficiență aortală**
- Anevrism**
- Ischemia membrului superior**

În ultimii ani se recurge la aplicarea tot mai mare a angioplastiei transluminale a arterei renale în boala Takayasu, datorită eficienței sale și lipsei riscului acutizării procesului inflamator (care este foarte înalt în caz de intervenție chirurgicală). Distribuția multifocală a leziunilor face dificilă reconstrucția vasculară. Spre deosebire de reconstrucția chirurgicală, angioplastia endovasculară cu balon poate fi realizată în mai multe localizări la o singură procedură. În HTA renovasculară rata succesului procedurii endovasculare este mai înaltă (în 83% ameliorare sau normotensie), decât în cazul operației chirurgicale (62%). Dilatarea cu balon nu se efectuează în faza activă a bolii din cauza ratei înalte de restenozare și a riscului de ruptură a vasului.

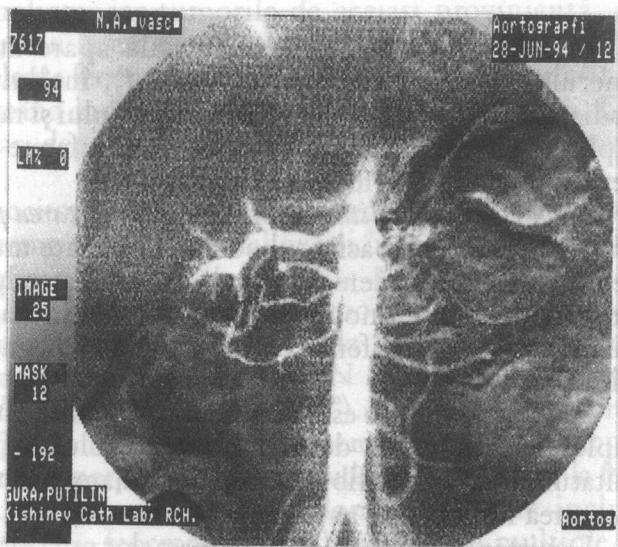
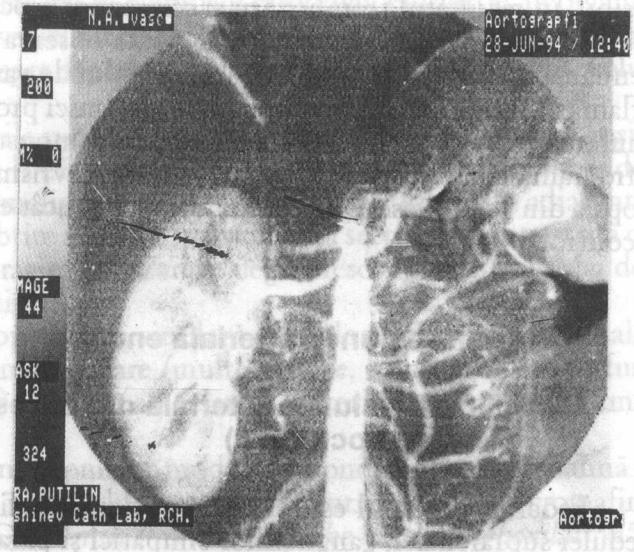


Fig.4.16 Aortogramele bolnavei S., 24 ani, cu arterită Takayasu. Sus: Se poate observa neregularitatea contururilor aortale, ocluzia arterei renale pe stânga și stenoza strânsă de arteră renală pe dreapta. Jos: Aortogramă repetată după dilatarea cu balon a arterei renale drepte. Eficiența angioplastiei a fost confirmată și prin micșorarea gradientului presional transstenotic. (Din colecția dr. Ana Ștîrbul)



Periarterita nodoasă

În PAN hipertensiunea arterială apare atât în urma afecțiunii glomerulare severe (vezi *capitolul 4.1.1.1*), întâlnite foarte des la această maladie, cât și ca rezultat al arteritei trunchiului și ramurilor arterelor renale, complicate cu formarea de anevrisme și cu infarcte renale. HTA, de regulă, are evoluție malignă, prognoza fiind agravată.

PAN este o vasculită necrotizantă cu afectarea predominantă a arterelor medii și mici. Inițial, pacientul poate să prezinte multiple acuze nespecifice ca febră, anorexie, scădere ponderală, mialgii, artralgii, dureri abdominale și neuropatii periferice (mononeurite multiple). În stadiile avansate, când apar ocluziile arteriale în diferite paturi vasculare, diagnosticul este mai simplu, dar întârziat.

Etiologia bolii nu este cunoscută. Vasculita este mediată de depunerea complexelor imune cu dezvoltarea procesului inflamator necrotizant, în rezultatul căruia are loc fibrozarea și deformarea peretelui vascular, stenozarea și formarea multiplelor anevrisme saculare.

Depistarea angiografică a anevrismelor mici saculare (cu diametrul între 1 și 5 mm) în arterele medii și mici este aproape specifică pentru diagnosticul PAN. În arterele renale, microanevrismele se întâlnesc în 60-100% din cazuri, mai des la bolnavii care au cor antigenul hepatitei B. Concomitent se găsesc anevrisme în ramurile arterei renale (50%), arterei pancreatică (40%) și arterei pulmonare. Interesant este că cel mai des anevrismele se depistează în faza activă, de acutizare a bolii. Ulterior ele se pot rezolva în perioada de remisie, posibil, în rezultatul trombozării și sclerozării asociate cu corticoterapia.

Pe arteriograma renală se mai poate observa întinderea, deformarea, atenuarea opacifierii și micșorarea numărului de vase mici și medii în urma inflamării și trombării. Tromboza arterelor mici provoacă ischemie corticală și infarcte renale mici, care uneori se pot demonstra în faza capilară și de nefrogramă la arteriografie. Ruptura microanevrismelor se produce mai rar. Biopsia din aceste vase este contraindicată întrucât există riscul hemoragiilor necontrolabile.

4.2 Hipertensiunea arterială endocrină

4.2.1 Hipertensiunea arterială din excesul de catecolamine (Feocromocitomul)

Feocromocitomul este o tumoare derivată din celulele cromafine ale medulei suprarenalei, ganglionilor simpatici și paragangliilor (de unde vine sinonimul cromafinom). Tumoarea poate fi benignă sau malignă (în ultimul

caz este numită mai des feocromoblastom). Feocromocitomul extraadrenal se mai numește paragangliom, iar tumorile de aceiași proveniență, dar nesecreteante de hormoni, se numesc hemodectome.

Datele despre prevalența feocromocitomului sunt contradictorii (11,37), majoritatea autorilor atestând indiceul 0,2-0,3% din toți hipertensivii. Deși se înregistrează atât de rar, depistarea feocromocitomului este importantă din următoarele motive:

- HTA din feocromocitom este potențial vindecabilă prin chirurgie;
- unele feocromocitome (10%) sunt maligne și înlăturarea lor la timp poate preveni metastazarea;

- chiar și la tumora benignă crizele de feocromocitom pot fi letale;
- prezența feocromocitomului poate ghida diagnosticarea unor sindroame ereditare de neoplazii multiple - MEN 2a și MEN 2b (de la denumirea engleză "*multiple endocrine neoplasia*"). Neoplazia endocrină multiplă 2a (*sindromul Sipple*) include, pe lângă feocromocitom, carcinomul medular tiroidian și tumorii/hiperplazii de paratiroidă. MEN 2b este la fel o afecțiune familială cu transmitere autosomal-dominantă, care include carcinomul medular de tiroidă, feocromocitomul, neuroame multiple ale mucoasei și se asociază cu deformări scheletice.

La formele ereditare se va efectua *screening*-ul familial, folosind dozarea catecolaminelor și determinarea calcitononei (acolo, unde există posibilitatea).

Morfopatologie. Adesea feocromocitomul este numit "boala celor 10%": 10% sunt maligne, 10% sunt bilaterale și 10% sunt extraadrenale. Cea mai frecventă este localizarea extraadrenală în ganglionii simpatici abdominali sau toracicici, mai rar este detectată în glomusul carotidian sau aortic, în organul Zuckerkandl, în peretele veziciei urinare. Mai rare sunt cazurile de hiperplazie medulosuprarenală, care, spre deosebire de hiperplazia corticală, poate evoluă în adenom adevarat.

Macroscopic tumorile sunt sferice sau ovoide, au o culoare brună-roșie, dimensiunile de la 1-2 cm la 25-30 cm. Tumorile de dimensiuni mici mai des sunt benigne. Tumorile maligne sunt concrescute cu țesuturile adiacente, capsula pe alocuri este subțire sau lipsește, suprafața secțiunii este pestriță cu zone de necroză și hemoragie, fibrozare și degenerescență chistică. Mai des ele sunt bilaterale și multiple.

Structura microscopică este similară medulosuprarenalei normale. Criteriile histologice de malignizare (multe mitoze, celule bizare, "în fus" asemănătoare sarcomului) au o valoare relativă, criteriul decisiv fiind numai prezența metastazelor.

Majoritatea feocromocitomelor produc preponderent noradrenalină și foarte rar secretă mai multă sau exclusiv adrenalină. Întrucât celulele cromafine aparțin sistemului APUD ("Amin-Precursor-Uptake and Decarboxylation"), în condițiile degenerării tumorale ele pot secreta și alte amine sau peptide,

spre exemplu, serotonină, polipeptidul intestinal vasoactiv (*VIP*) sau peptide cu acțiune ACTH.

Fiziopatologie. Acțiunea cardiovasculară și metabolică a excesului de catecolamine secrete în sânge oferă explicații pentru aproape toate manifestările feocromocitomului. La excitarea adrenoreceptorilor apar palipațiile, anxietatea, cefaleea și diaforeza.

Unii autori consideră, că la eliberarea în sânge a adrenalinei (numai din tumorile adrenale) tahicardia, transpirațiile și anxietatea sunt deosebit de pronunțate. HTA în acest caz este predominant sistolică (datorită creșterii debitului cardiac), dar uneori se poate înregistra și hipotonie (Sic!). Poate fi atestată dezvoltarea edemului pulmonar, apariția de aritmii cardiace grave. Eliberarea predominantă a noradrenalinei (în aproape toate cazurile de paragangliom și la o parte mică de tumori suprarenaliene), este semnalată de HTA sistolo-diastolică (datorită vasoconstricției periferice) iar tahicardia, palipațiile și anxietatea sunt mai puțin pronunțate.

Pe lângă cantitatea și ritmul eliberării în sânge a catecolaminelor, nu sunt lipsite de importanță și starea adrenoreceptorilor din toate organele și sistemele, tulburările metabolismului glucidic și proteic, precum și posibila excreție în paralel a altor substanțe cu activitate biologică.

Pentru apariția hipertensiunii arteriale în feocromocitom deocamdată nu a fost formulată o explicație exhaustivă. Există mai mulți adepți ai ipotezei potrivit căreia noradrenalina eliberată de tumoare nu este singurul factor în apariția și menținerea HTA.

Dovezile în favoarea acestei ipoteze sunt următoarele: 1) lipsa legăturii între nivelul TA și nivelul de catecolamine plasmatice; 2) la pacienții cu feocromocitom TA se normalizează cu clonidină (medicament cu acțiune centrală, care micșorează TA prin inhibarea eliberării catecolaminelor în sistemul nervos), în pofida persistării nivelelor înalte de catecolamine circulante. De aici reiese, că noradrenalina eliberată din terminațiile axonice ale neuronilor postganglionari simpatici are un rol biologic mai important decât catecolaminele circulante. Probabil, această diferență se poate explica prin accesul mai ușor al noradrenalinei sinaptice la receptorii de pe celulele efectoare. Importanța clinică a acestor date constă în aceea, că ele ar putea explica nu numai observarea elevărilor tensionale neasociate cu creșterea concentrației catecolaminelor, dar și ar servi la explicarea normotensiei la unii bolnavi cu nivel crescut de catecolamine circulante și cu feocromocitom dovedit morfologic (feocromocitom cu TA normală).

Diagnosticul feocromocitomului este complicat de: (1) polimorfismul manifestărilor clinice extrem de pronunțat - de la forme asimptomatice până la HTA malignă cu crize foarte frecvente (mai mult de zece zilnic) sau chiar stare necontrolabilă a hemodinamicii; (2) existența unui sir de stări patologice, ce pot prezenta manifestări clinice asemănătoare cu cele din feocromocitom

STĂRILE, CARE POT SIMULA FEOCROMOCITOMUL (După Kaplan N., 1986)

Cardiovasculare

- Hipertensiunea arterială labilă, hiperkinetică
- Tahicardia paroxistică
- Angina pectorală, insuficiență coronariană
- Edemul pulmonar acut
- Eclampsia
- Crize hipertensive în timpul sau după operație
- Crize hipertensive de la aplicarea inhibitorilor MAO
- “Rebound effect” după stoparea bruscă a clonidinei și a altor antihipertensive

Psihoneurologice

- Anxietatea cu hiperventilație
- Migrena și céfaleea de *cluster*
- Tumora cerebrală
- Ictusul
- Crizele diencefalice
- Porfiria
- Intoxicarea cu plumb
- Disautonomia familială
- Acroдинia
- Hiperreflexia vegetativă, ca în quadriplegie

Endocrine

- Menopauza
- Tirotoxicoza
- Diabetul zaharat
- Hipoglicemie
- Carcinoidul
- Mastocitoza

Artificiale

- Ingestia de simpatomimetice

(tabelul 4.6).

Unii autori consideră, că screening-ul în vederea unui feocromocitom este meritoriu numai la o hipertensiune gravă sau malignă (47).

Cele mai frecvente manifestări clinice ale feocromocitomului sunt céfaleea, palpităriile și transpirația abundantă, predominant în jumătatea superioară a corpului (triada clasică). Mai rar se observă simptomele gastrointestinale, durerile toracale și abdominale, slăbiciunea marcată, tulburări ale văzului. Caracteristică este apariția periodică a acestor semne și simptome, în paroxisme, care de obicei se asociază cu majorarea TA și pot avea o durată de la câteva minute (mai des) până la câteva ore (mai rar) sau chiar zile (extrem de rar). Cu creșterea duratei bolii paroxismele devin mai

frecvențe și mai îndelungate.

După paroxism apare roșeața feței (până atunci intens palidă), senzația de încălzire în întreg corpul, bolnavul este obosit, hipersudorăția de obicei mai persistă, poate apărea o poliurie.

În paroxismele cu elevare majoră de TA uneori apar cele mai serioase complicații, care pot fi cauza decesului chiar la primul în viață paroxism: hemoragii cerebrale, infarct miocardic, edem pulmonar. Pe de altă parte, accesele, chiar fiind zilnice și asociate cu valori tensionale extrem de înalte (280-300/150-160 mm Hg), sunt destul de scurte și în general nu provoacă modificări la fundul ocular și hipertrrofie ventriculară stângă.

Accesele în feocromocitom apar, de obicei, spontan, dar pot fi provocate de emoții, efort fizic, traumă, intervenție chirurgicală. Se pot declanșa și la palparea abdomenului, iar în rarele paragangliome din peretele vezicii urinare - la întinderea excesivă vezicală.

În timpul crizelor din feocromocitom se pot înregistra hiperglicemie, glucozurie, leucocitoză. Modificări electrocardiografice se semnalează la 3/4 cazuri: tachicardie sinusala marcată, scurtarea intervalului P-Q, largirea

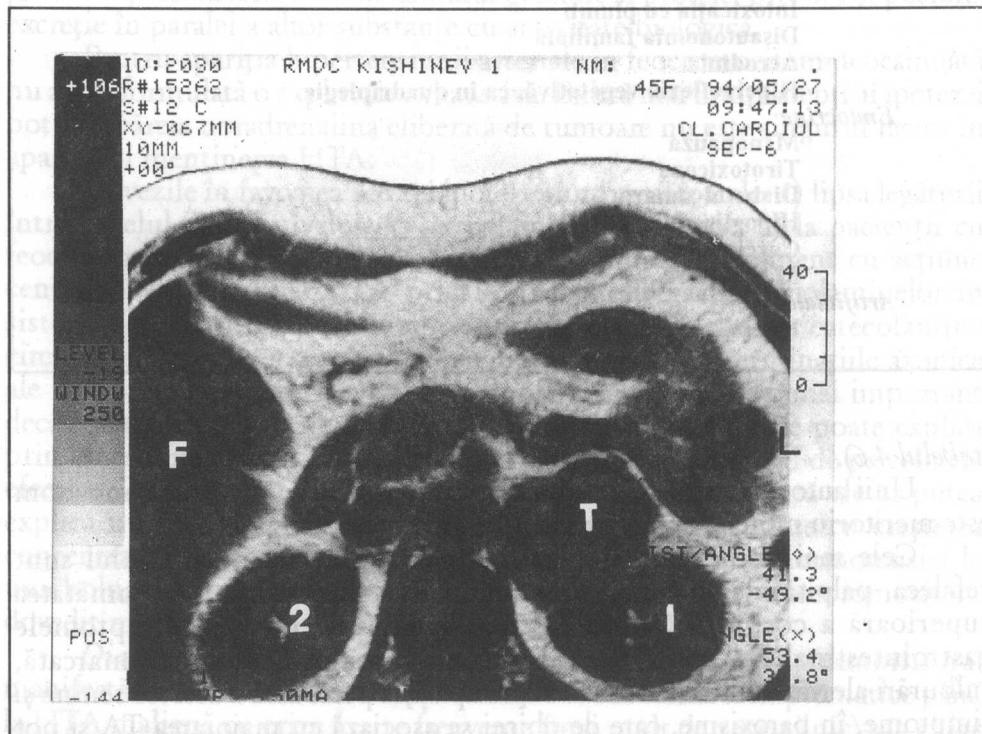


Fig.4.17 Feocromocitom (tomografie computerizată) T - tumoarea cu diametrul 41 x 53 mm, F - ficatul, 1 - rinichiul stâng, 2 - rinichiul drept.

complexului QRS, lungirea intervalului Q-T, inversia undei T, aritmii supraventriculare și ventriculare.Uneori se înregistrează semne caracteristice leziunii miocardului: supradenivelări tranzitorii de ST, inversie marcată a undei T în aproape toate derivatiile, subdenivelări ale segmentului ST.Aceste modificări patologice de ECG reflectă apariția insuficienței coronariene, cât și pot apărea în urma acțiunii nocive directe a catecolaminelor asupra miocardului cu dezvoltarea de *necroze focale*, următoare de reacții celulare de tip inflamator și de formarea țesutului fibros.Crizele pot demasca sau agrava o insuficiență coronariană din stenoza aterosclerotă a vasului la persoanele mai în vîrstă.

Uneori la bolnavii cu feocromocitom pe primul plan se află simptomele afectării tractului gastro-intestinal.Durerile în abdomen nu au o localizare determinată, nu sunt legate de mese, pot simula abdomenul acut.

Un semn al feocromocitomului este considerată și hipertensiunea paradoxală la administrarea unui beta-blocant neselectiv (beta-1 + beta-2). Acțiunea catecolaminelor circulante asupra beta-2 adrenoreceptorilor vasculari provoacă vasodilatația și prin aceasta contracarea rezăvă, echilibru rezăvă vasoconstricția rezultată din stimularea alfa-receptorilor de către aceleși amine sanguine.Aplicarea unui beta-blocant cu acțiune pe beta-2 receptorii lasă necontracarată activitatea alfa-stimulatoare și, deci, conduce la hipertensiune arterială.

Varianta bolii cu HTA permanentă (aproximativ 1/3 de cazuri) se deosebește prin evoluția foarte gravă sau chiar malignă a hipertensiunii arteriale cu modificări grave la fundul ocular, deseori cu manifestări de diabet zaharat, micșorare a masei corporale, dezvoltare a cardiomegaliei și insuficienței cardiace.La fel aproximativ 30% ocupă forma mixtă -paroxisme, care apar pe fondul hipertensiunii (37).

Diagnosticul feocromocitomului se bazează pe suspectarea clinică a acestei afecțiuni și pe confirmarea biochimică (*tabelul 4.7*). Localizarea anatomică a tumorii (*fig.3.5, 3.9, 4.17*) se efectuează după ce diagnosticul practic a fost confirmat .

6.2.2 Hipertensiunea arterială din excesul de glucocorticoizi

Hipercortisolismul poate apărea în urma cătorva factori (16):

1) hiperplazie corticosuprarenală bilaterală în urma hiperproduției de ACTH cauzate fie de o tumoare (adenom bazofil), fie de o disfuncție hipofizohipotalamică (fără adenoame hipofizare); această variantă de hipercortisolism se numește *boala Cushing*;

2) hiperplazie corticosuprarenală bilaterală în urma producției de polipeptide asemănătoare după acțiune cu ACTH sau CRF în unele tumorii

DIAGNOSTICUL FEOCROMOCITOMULUI

Suspectarea clinică

- paroxisme (crize) de hipertensiune arterială, în special cu cefalee, palpitații, diaforezis, grejuri, vomă;
- hipertensiune arterială cu evoluție intermitentă sau neobișnuit de labilă (+- hipotensiune ortostatică);
- paroxisme simptomatice de HTA, provocate de anestezie, angiografie, palparea abdomenului, urinare etc.;
- hipertensiune arterială refractoră la tratament;
- hipertensiune arterială malignă;
- hipertensiune arterială paradoxală la folosirea beta-blocantelor neselective, reserpinei, guanetidinei;
- paroxisme de hipertensiune arterială provocate de histamină, cafeină, nicotină, glucocorticoizi, antidepresanți triciclici;
- hipertensiune arterială cu tulburări glicemice (imită un diabet zaharat);
- anamnestic familial de neoplazii endocrine multiple (MEN 2a sau MEN 2b) sau de feocromocitom;
- prezența neurofibromatozei von Recklinghausen;
- semne suplimentare la cele enumerate mai sus: tahicardie, aritmii, paloare marcată, scădere ponderală;

Confirmarea biochimică

- dozarea catecolaminelor libere în plasmă (13);
- dozarea catecolaminelor în urina de 24 ore (13);
- dozarea derivatilor metoxilați (metanefrină și normetanefrină) sau a acidului vanilmandelic în urină;

Diagnosticul topografic

- ecografie abdominală;
- computertomografie;
- RMN;
- scintigrafia cu meta-iodo-benzilguanidină (131-I-MIBG) (51).

neendocrine (sindrom Cushing ectopic sau *paraneoplazic*);

3) tumori primare suprarenaliene secretante de cortisol (sindrom Cushing primar sau *autonom*);

4) administrarea de doze mari și timp îndelungat de glucocorticoizi sau ACTH (sindrom Cushing exogen sau "iatrogen").

La acest sindrom hipertensiunea arterială apare frecvent (în 70-80% cazuri), deși mecanismul patogenic al HTA nu este la fel de clar ca în feocromocitom sau în aldosteronismul primar. HTA este mai des ușoară sau

medie, deși la unii bolnavi poate avea evoluție gravă sau chiar malignă. De menționat, că de severitatea HTA depinde în mare măsură prognoza, datorită complicațiilor cardiovasculare și renale. Hipertensiunea este mai frecventă în formele mediate prin ACTH, adică la formele hipofizare sau din secreție ectopică de ACTH.

Mecanismul patogenic al hipertensiunii arteriale nu este complet elucidat. Există date în susținerea rolului ipotetic al câtorva factori:

- acțiunea mineralocorticoidă (de retenție a sodiului și apei) a cantităților mari de glucocorticoizi, care în așa concentrații stimulează nu numai receptorii de tipul II (glucocorticoizi), dar și de tipul I (mineralocorticoizi);
- producerea excesivă, în afară de glucocorticoizi, a unor steroizi cu acțiune mineralocorticoidă (aldosteron, DOC, corticosteron);
- potențierea acțiunii catecolaminelor și serotoninii de către cortisol;
- modificările, induse de glucocorticoizi în peretele arterial.

Boala Cushing însumează aproximativ 2/3 din toare cazurile de hipercortisolism și apare mai frecvent la femei între 20 și 40 ani. În 90% din aceste cazuri se depistează adenomă hipofizare, care sunt de dimensiuni mici (în jumătate de cazuri au diametrul sub 5 mm). În celelalte 10% cazuri de boala Cushing se poate observa:

- 1) hiperplazia difuză a lobului anterior hipofizar;
- 2) hiperplazie cu multiple focare de celule adenomatoase;
- 3) adenom sau hiperplazie a lobului intermediar al hipofizei;
- 4) lipsa modificărilor evidente ale hipofizei.

Nivelul plasmatic de cortisol depășește de 2-5 ori norma, pe când concentrația aldosteronului, DOC și corticosteronului rămâne normală. Totuși, în 10-15% se observă hipokaliemie și alcaloză metabolică, sugerând prezența substanțelor cu acțiune mineralocorticoidă.

Hiperplazia implică, de obicei, straturile reticular și fasciculat ale corticosuprarenalei și este mai pronunțată la sindromul Cushing ectopic. Glanda crește în greutate.

În boala Cushing HTA este una din manifestările precoce, nu rareori hipertensiunea este singura manifestare a bolii pe parcursul a mai multor ani.

Tumorile neendocrine ACTH-secretante constituie până la 15% din toate cazurile de hipercortisolism. Mai des pot fi carcinomul bronșic cu celule în "boabe de ovăs", timomul, carcinomul pancreatic, tumoră ovariană, cancerul tiroidei, feocromocitomul, adenomul bronșic. Din cauza predominării actuale a incidenței cancerului pulmonar "cu celule în boabe de ovăs" sindromul Cushing paraneoplazic se observă de 3 ori mai des la bărbați. Uneori hipercortisolismul poate rămâne neobservat datorită manifestărilor cancerului și rapidității procesului. Nivelele ACTH și cortisolului plasmatic sunt deosebit de ridicate (de la 10 la 30 ori mai sus de

normal).HTA evoluează mai grav, deseori se întâlnește alcaloza hipokalemică pronunțată, cauzată de nivelul sporit în circulație de DOC și de acțiunea mineralocorticoidă distinctă a cortisolului în concentrații ridicate.Interesant, că în pofida concentrațiilor foarte înalte de ACTH, secreția aldosteronului rămâne normală.

Aproximativ aceeași frecvență (10-15%) o au și tumorile primare de suprarenală secretante de glucocorticoizi (glucosterom).De obicei, ele au diametrul de la 2 la 6 cm, sunt encapsulate, microscopic sunt formate din celule asemănătoare cu cele din stratul fasciculat.

Tumorile maligne la adulți se întâlnesc cu aceeași frecvență ca și cele benigne, iar la copiii până la 10 ani mai frecvent este adenocarcinomul.De obicei, la timpul depistării au dimensiunile mari și se pot palpa în abdomen. Deseori adenocarcinomul secretă pe lângă glucocorticoizi și androgeni și DOC, producția de aldosteron rămânând neschimbată.Histologic tumorile maligne pot apărea ca benigne sau cu pleomorfism considerabil, de aceea aspectul histologic nu are rolul decisiv.Diagnosticul de carcinom va fi în funcție de invazia locală sau de metastazare.

Hipertensiunea arterială se întâlnește aproape în toate cazurile de adenocarcinom.Hipokaliemia și alcaloza se pot observa și în tumorile benigne și în cele maligne.

Manifestările clinice clasice (*tabelul 4.8*) sunt mai des observate și mai pronunțate în boala Cushing.Tulburările metabolice și alte manifestări ale hiper cortisolismului pot fi pronunțate în grad diferit, de aceea pacienții se deosebesc ca aspect exterior și severitate a bolii.

Obezitatea se observă aproape în toate cazurile și este "tronculară" (redistribuire a țesutului adipos de tip androgen), cu "ceafă de bivol", cu "față în luna plină" și obrajii rumeni.Membrele devin neproporțional subțiri, dar nu în toate cazurile.

Pielea este subțire cu desenul vascular manifest, cu acrocianoză și cu strii rozacee în regiunea inferioară a abdomenului, pe suprafața medială a brațului și a coapselor, pe fese.Aceste modificări cutanate apar în consecință policitemiei, atrofiei cutanate în urma catabolismului accelerat și micșorării sintezei colagenului.Pe față, piept și spate apar foliculite, furunculi, hipertrioză.Este caracteristică vindecarea lentă a rănilor și zgârâiturilor, precum și predisponerea la micoze.Imunosupresia din excesul de glucocorticoizi este cauza pielonefritei frecvente.Hiperpigmentarea locală a pielii în sectoarele mai des traumatizate de îmbrăcăminte se explică prin acțiunea ACTH.

Hirsutismul se observă la aproximativ 80% femei și este legat de hipersecreția androgenilor.Tulburările ciclului menstrual sunt foarte frecvente și apar deseori la stadiile inițiale.

Hipertensiunea arterială se observă în majoritatea cazurilor, de obicei,

**INCIDENȚA MANIFESTĂRIILOR CLINICE ALE
HIPERCORTICISMULUI (Dupa Baxter J.D., 1987)**

| <i>Semnul</i> | <i>Incidența,</i> |
|------------------------------|-------------------|
| Obezitate | 94 |
| Roșeața obrajilor | 84 |
| Hirsutism | 82 |
| Tulburări de ciclu menstrual | 76 |
| Hipertensiune arterială | 72 |
| Slăbiciune musculară | 58 |
| Dureri în spate | 58 |
| Strii | 52 |
| Acne | 40 |
| Semne psihologice | 40 |
| Echimoze | 36 |
| Insuficiență cardiacă | 22 |
| Edeme | 18 |
| Calculi renali | 16 |
| Cefalee | 14 |
| Poliurie/polidipsie | 10 |
| Hiperpigmentație | 6 |

de la etapele inițiale ale bolii și este sistolo-diastolică. Afectarea organelor-țintă are loc frecvent. La apariția precoce a insuficienței cardiaice pe lângă HTA mai contribuie și tulburările metabolice și electrolitice. Manifestările cardiovasculare deseori predomină în tabloul clinic și sunt cauza principală a mortalității.

Slăbiciunea musculară se întâlnește aproape în toate cazurile și este cauzată de tulburările metabolismului proteic și hipokaliemie. Sunt frecvente dereglaările sferei emoționale și psihice (mai frecvent stări depresive), care pot atinge gradul psihozei și deseori necesită tratament special.

Pot apărea diferite tulburări ale metabolismului glucidic de la intoleranță până la diabet manifest, care necesită hipoglicemiantă. Osteoporoza marcată este referită la semnele tardive, afectează mai întâi coloana vertebrală, coastele, oasele craniului. Este cauza durerilor radiculare istovitoare, uneori poate provoca fracturi, mai des de vertebre. Excreția urinară a cantităților sporite de calciu provoacă nefrolitiază, care deseori se complică cu pielonefrită secundară și cu insuficiență renală.

Testele de laborator au o importanță majoră în depistarea cazurilor oligosimptomatice și în determinarea etiologiei hipercorticismului. Dozarea

prin metode de radioimunoanaliză a cortisolului plasmatic (la orele 7 și 10 a.m.) și dozarea cortisolului în urina din 24 ore sunt decisive pentru confirmarea hipercortisolismului.(Este preferabil de a confirma lipsa suprimerii secreției de cortisol la proba cu 1 mg dexametazon la culcare).

În determinarea formei etiologice decisive sunt dozarea ACTH bazal și în probele funcționale (cu dexametazon, cu metopiron).ACTH majorat bazal, care se reduce la proba cu dexametazon cu peste 50% pledează pentru forma hipofizara a afecțiunii (boala Cushing).Lipsa supresiei ACTH bazal ridicat mărturisește un sindrom Cushing ectopic.Pentru tumorile primare adrenale este caracteristic un nivel redus al ACTH.

Radiografia craniului este puțin informativă datorită incidenței mici (10%) a macroadenomelor hipofizare.Tomografia computerizată oferă șansa de a depista unele microadenome, dar procedura de elecție în suspecția la boala Cushing (acolo unde există posibilitatea) este tomografia prin rezonanță magnetică nucleară.RMN permite o vizualizare excelentă a hipotalamusului și a hipofizei.

Tratamentul diferă în dependență de forma etiologică.În boala Cushing se efectuează adenomectomia transsfenoidală prin tehnici microchirurgicale. Intraoperator se reușește a localiza micro- și macroadenomul hipofizar în 80-90%, iar vindecarea după operație are loc la 70-80%.O rată asemănătoare a succesului (80%) o are iradierea cu un fascicul de particule grele a regiunii hipotalamo-hipofizare.Radioterapia convențională este mai puțin eficientă (în 20-25%).În vederea supresiei ACTH se prescriu bromocriptina, reserpina, ciproheptadina, valproatul de sodiu, dar efectul poate fi atins la un număr mic de bolnavi, de aceea se consideră metodă terapeutică suplimentară.Se folosesc și medicamentele, care inhibă secreția cortisolului în suprarenale: ketoconazol, metyrapone, aminoglutetimid, mitotan.Sunt greu de manipulat și rău tolerate din cauza efectelor secundare frecvente, pot produce hipoadrenalism până la o criză Addison.Mult mai rar ca mai înainte dar, tot se mai folosesc în hipercortisolismul hipofizar suprarenalectomia bilaterală.Deseori după această operație va fi necesară o terapie de substituție, iar în aproape 1/3 cazuri poate să se dezvolte *sindromul Nelson*.

Din păcate, tumorile ectopice secretante de ACTH sunt diagnosticate și localizate mai des în fazele târzii, cu metastazare.La acesta pacienti se aplică preparatele, care inhibă producția cortisolului în suprarenale.În vederea corecției hipokaliemiei se poate folosi spironolactona.

În tumorile adrenale este indicată extirparea chirurgicală, care se efectuează și după metastazarea adenocarcinomului (pentru a diminua cantitatea de hormon produs) suplimentată cu tratamentul medicamentos. Medicația antihipertensivă și pre- și postoperator se efectuează după schemele clasice cu evitarea diureticelor.

4.2.3 Hiperproducția de mineralocorticoizi

4.2.3.1 Aldosteronismul primar

Este definit ca producție neadecvată mărătă de aldosteron în suprarenale. Poate fi cauzat de un adenom, hiperplazia suprarenaliană sau, foarte rar, de un adenocarcinom. Hiperaldosteronemia provoacă retenția sodică, hipertensiune arterială și hipokaliemie cu manifestările lor clinice. Se observă în toate grupurile de vîrstă, dar mai ales între 20 - 50 ani, la femei de două ori mai des. În posida prevalenței mici (aproximativ 2% din toți bolnavii cu HTA), trebuie să fie precăutată aproape în toate cazurile de hipertensiune arterială, în special, la cei cu hipokaliemie spontană.

Aldosteronismul primar prin adenom

Atunci când aldosteronismul primar este cauzat de un adenom al suprarenalei el se mai numește *sindrom Conn*.

Aldosteronul este, în general, mic cu diametrul obișnuit 0,5 - 1,5 cm, rar peste 3 cm și cu greutatea medie de 6 g, ceea ce explică dificultatea localizării preoperatorii, iar în unele cazuri chiar și intraoperator. Microscopic se prezintă cu celule mari și clare, de tip spongios, imitând mai des *zona glomerulosa* (unde se produce în normă aldosteronul), dar uneori și *zona fasciculata*.

Excesul de aldosteron provoacă retenția sodică, depleția potasiului și hidrogenului. Reținerea natriului în tubii renali distali induce:

- sporirea cantității de natriu (capital sodic total) în organism;
- creșterea volumului lichidului extracelular;
- majorarea concentrației sodice în plasmă;
- sporirea concentrației natriului intracelular.

Conținutul mărit de natriu în celulele musculare netede majorează reactivitatea vaselor la stimulii vasoconstrictori. În rezultat apare hipertensiunea arterială. Tulburările transportului cationic la nivelul membranei induc o depolarizare parțială a membranei celulelor musculare netede cu rezultatul în conștricția vasculară și creșterea RTP. Aceste tulburări de asemenea servesc drept semnal pentru hipertrofia celulelor musculare cu îngroșarea medie și menținerea HTA.

Hipokaliemie provoacă:

- slăbiciune musculară;
- iritabilitate miocardică (aritmii);
- intoleranță carbohidraților (tulbură utilizarea periferică a glucozei);
- rezistență la acțiunea vasopresinei (diabet insipid nefrogen);
- tulburări ale funcției baroreceptorilor (la fel contribuie la apariția hipertensiunii arteriale).

Volumul extracelular și volumul plasmatic mărite acționează asupra celulelor aparatului juxtaglomerular, iar fluxul mărit de clorură de sodiu stimulează *macula densa*, ce rezultă în supresia secreției de renină, manifestată prin hiporeninemie bazală și dispariția răspunsului reninic la efectele provocatoare (ortostază, diuretice etc.). În aşa fel, hiperaldosteronemia și supresia sistemului reninic sunt trăsăturile definitorii ale patologiei.

Aldosteronismul primar prin hiperplazie bilaterală de suprarenale

Manifestările sunt asemănătoare sindromului Conn (aldosteronism primar), dar la investigare sau intervenție chirurgicală se depistează *hiperplazie bilaterală suprarenaliană*. Hiperplazia poate fi atață difuză, cât și nodulară, dar cu implicare selectivă a celulelor de tip glomerulos. Se consideră, ca nu este predecesoare unui adenom. Mecanismele responsabile de declanșarea hiperplaziei nu sunt cunoscute (de aceea se mai numește aldosteronism idiopatic). Se presupune prezența unor factori, care măresc sensibilitatea corticoadrenalei la stimularea angiotensinei II.

Frecvența hiperplaziei bilaterale de suprarenale este apreciată la 30 - 40% din pacienții cu aldosteronism primar.

Aldosteronismul din hiperplazia suprarenaliană bilaterală se deosebește de cel din adenom prin:

- persistența hipertensiunii arteriale după suprarenalectomie totală sau subtotală;
- hipersecreția de aldosteron mai puțin pronunțată, în pofida nivelelor tensionale similare;
- reninemia răspunde la testelete provocatoare (ortostază etc.);
- testul cu captopril scade nivelul aldosteronului plasmatic, ce vorbește mai curând despre o hipersensibilitate la A II, decât despre o insensibilitate ca în cazul adenomului;
- normalizarea aldosteronemiei la testul perfuziei cu soluție salină (2 l în 4 ore, dimineață).

Complexitatea problemei hiperplaziei suprarenaliene cu aldosteronism primar sporește prin:

- descrierea unor cazuri de hiperplazie unilaterală;
- existența "tumorilor nefuncționale" - adenoame de dimensiuni diferite, descoperite incidental la necropsie, fără manifestări clinice în viață și semne morfologice de funcționalitate (extracție de steroizi, biosinteza *in vivo*);
- existența cazurilor rare de hiperaldosteronism vindecabil prin glucocorticoizi;
- existența hiperplaziei (uni- sau bilaterale), dar cu răspuns reninic și al aldosteronului la provocare asemănător cu cel al bolnavilor cu adenom solitar

și cu răspuns bun hipotensiv la adrenalectomie; aceste cazuri se asociază cu nivele plasmatic mai înalte de aldosteron și de 18-OH-corticosteron.

Dificultățile diagnosticării aldosteronismului primar sunt înmulțite de existența variantelor manifestate numai prin hipertensiune arterială, fără semne de depleție potasică (*forma normokalemică*).

Tabloul clinic. Pacienții sunt depistați sau în legătură cu măsurările de TA, sau, mai rar, în legătură cu hipokaliemia.

Hipertensiunea arterială este de obicei moderată, mai rar severă, cu valori tensionale la prezentare în jurul la 200 mm Hg sistolica și aproape de 120 mm Hg diastolica. Evoluția malignă a HTA se observă mai rar. Se consideră, că afectarea vasculară este mai puțin pronunțată, deși, având o durată îndelungată, poate provoca nefroscleroză sau accident cerebral. Afectarea oculară pare a fi mai puțin pronunțată comparativ cu alte forme etiologice de HTA de severitate similară. De menționat, că la aproape toate femeile în antecedente se semnalează HTA în perioada gravidității. Cefaleea se observă frecvent și se consideră legată de alcaloză metabolică, retenția de CO_2 , și vasodilatația cerebrală.

Depleția potasică este inconstantă, deseori semnele și simptomele ei sunt provocate sau agravate de tratamentul antihipertensiv cu diuretice. Mai des se manifestă prin fatigabilitate, slăbiciune generală, parestezii (mai rar crampe durerioase), slăbiciune musculară, poliurie (mai des nicturie). O hipokaliemie mai pronunțată se traduce prin alkaloză hipocloremică, hiperexcitabilitate musculară (semnele Chvostek și Troussseau pozitive), crize de tetanie, polidipsie și poliurie cu densitatea joasă a urinei, aritmii cardiace ventriculare, hipertensiune posturală.

Caracteristici biochimice

1) *Hipokaliemia* (potasiul seric mai jos de 3,5 mEq/l) constituie constanta biologică utilizată ca screening-test. La dozarea potasiului sunt importante câteva reguli de ordin metodic:

- recoltarea săngelui fără garou sau masaj, pe anticoagulant;
- suspendarea diureticelor cu minim două săptămâni înainte;
- regim dietetic normosalin;
- determinări repetitive la 1-2 săptămâni.

Se va ține seama de existența "formei normokalemice" de hiperaldosteronism primar (10-20%). La o parte din bolnavi hipokaliemia nu apare nici la încărcarea cu sodiu, dar în general este provocată de terapia cu doze abituale de diuretice (micșorarea potasiului seric sub 3,0 mEq/l), fapt deseori considerat neimportant la un hipertensiv tratat cu spoliatoare de potasiu. Hipokaliemia poate lipsi, de asemenea, la bolnavii cu hiperaldosteronism, dar care fac abuz de alimente bogate în potasiu.

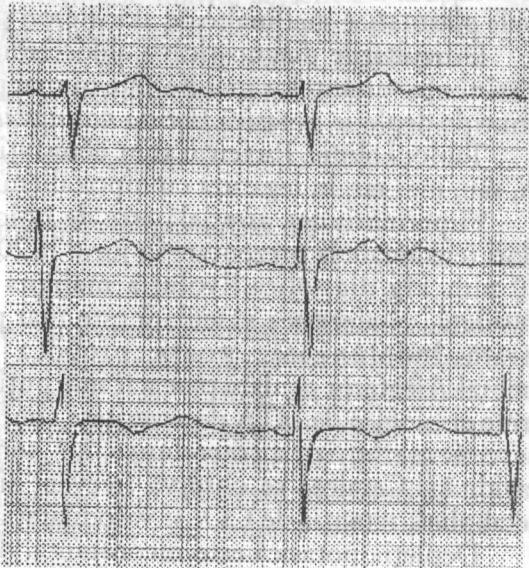


Fig.4.18 Manifestările electrocardiografice ale hipokalemiei la o pacientă cu aldosteronism primar din adenom.(Potasiul seric 2,6 mEq/l)
1). Se va nota aplatizarea și negativizarea (în derivația V3) undei T și apariția undei U gigantice. (Dr. Liuba Popescu).

În unele cazuri hipokaliemia se manifestă prin modificări electrocardiografice: aplatisare sau inversie de unda T, unda U marcată, alungirea intervalului Q-T, aritmii ventriculare (fig. 4.18).

Depleția potasică îndelungată poate cauza afecțiuni ale tubulilor renali (nefropatie hipokalemică), uneori chiar și ale musculaturii tractului gastrointestinal, provocând ileus paralitic.

2) *Hipernatriemcia* apare din retenția de sodiu și din pierderea apei prin poliurie. Natriul seric este, de obicei, peste 140 mEq/l (dacă nu se urmează diuretice), rareori mai sus de 145 mEq/l.

3) *Alcaloza hipocloremică* se explică prin pierderea ionilor de H^+ cu urina, migrarea ionilor de H^+ în celulele carentate de K^+ și prin mărirea capacității tubului proximal de reabsorbție a bicarbonatului filtrat. Mai des rezerva alcalină crește peste 26 mEq/l (sau peste 60 volum% CO_2) și pH peste 7,45. Urina devine alcalină.

4) *Hiperkaliureza* (peste 30 mEq/l) este expresia activizării schimbului Na/K în tubii distali sub influența cantităților sporite de aldosteron. Densitatea urinară devine joasă, se inversează raportul Na/K urinar.

5) *Hiporeninemia* bazală (sub 1 ng/ml/oră) și nestimulabilă (sub 2 ng/ml/oră) la proba cu ortostatism (4 ore de plimbare) sau cu furosemid (40 mg/zi timp de 3 zile) este o trăsătură caracteristică a aldosteronismului primar. Din păcate, la 40% din bolnavii cu HTA esențială, ARP bazală este, de

asemenea, sub 1 ng/ml/oră, iar la fiecare al cincilea din acestea valorile renină plasmatică după stimulare nu cresc peste 2 ng/ml/oră. De aceea procentul mare de rezultate fals-poitive și fals-negative diminuează importanța dozării ARP în screeningul bolnavilor pentru depistarea aldosteronismului primar.

6) *Hiperaldosteronemia* este trăsătura de bază a afecțiunii, dar dozarea aldosteronului plasmatic poate da rezultate fals-negative (40-50%). S-a demonstrat că determinarea excreției urinare a aldosteronului în condiții de încărcare cu sodiu este mult mai sensibilă și mai specifică decât măsurarea aldosteronemiei.

Evaluarea pacientului

Deoarece *aldosteronismul primar* nu are semne clinice distinctive, o atenție prioritară va fi acordată următoarelor grupe de pacienți:

- 1) *hipokaliemie* spontană cu nivelul seric mai jos de 3,5 mEq/l;
- 2) *hipokaliemie* sub 3,0 mEq/l la bolnavii tratați cu doze uzuale de diuretice;

3) dificultatea menținerii *kaliemiei normale* la bolnavii tratați cu diuretice, la care se asociază economizatoarele de potasiu sau se suplimentează kaliul peroral în cantități adecvate;

4) *hipertensiune refractoră*, în special la pacienții cu semne minime de răsunet cardiovascular sau renal.

În analiza unui caz de hipokaliemie este necesar să se răspundă la o serie de întrebări:

- *depleția potasică* este renală sau extrarenală?
- dacă e renală, este dependentă de steriozi sau nu?
- dacă este steroid-dependentă, care este cauza?

Pierderea potasiului se crede a fi renală la o kaliurie mai mare de 30 mEq/24 h. În caz contrar se vor examina cauzele extrarenale (pierderi gastrointestinale prin vomă sau diaree, tratament cu glucoză și insulină, inaniție, acidoză metabolică).

Rolul mineralocorticoizilor poate fi elucidat prin efectuarea testului de încărcare cu sodiu și testului cu spironolactonă. După determinarea kaliemiei bazale se prescrie un consum înalt de sodiu (14 g NaCl/zi) pentru 7-10 zile, menținând consumul de potasiu în limitele normale. Apariția *hipokaliemiei* atestă un schimb exagerat marit natriu-kaliu în tubii distali renali, sugerând nivele sporite de mineralocorticoizi. Testul cu spironolactonă vine să demonstreze că pierderea renală a potasiului este mineralocorticoid-dependență. Antagonistul mineralocorticoid specific spironolactona se administrează timp de 3-5 zile (200 mg/zi) pacientului care a făcut hipokaliemie prin depleție renală la încărcarea cu sodiu. Restabilirea kaliemiei la normal și micșorarea kaliuriei la un aport ridicat de natriu mărturisesc

HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

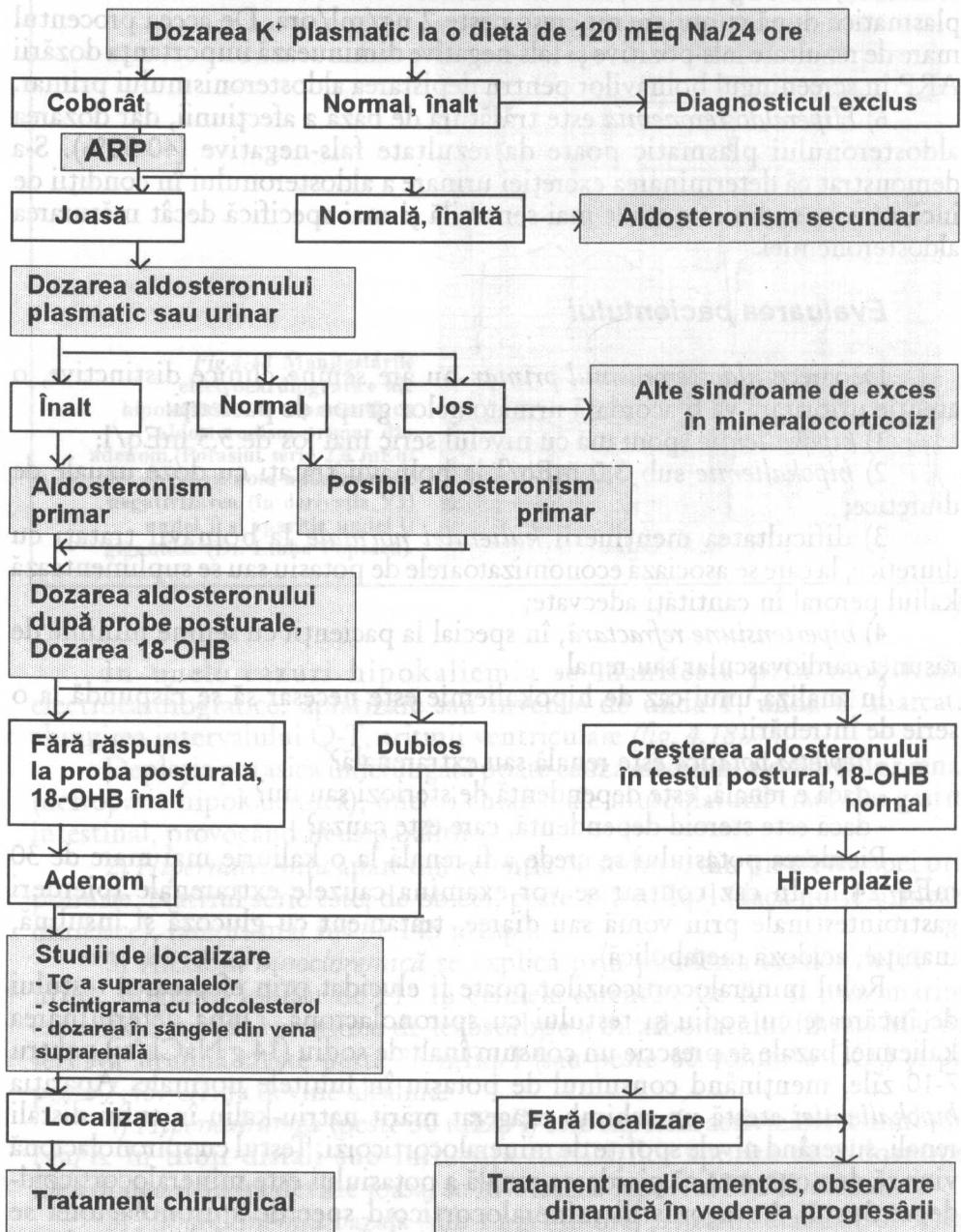


Fig. 4.19 Schema de depistare și de diagnostic diferențial pentru aldosteronism primar (După Baxter J., și coau., 1987) ARP - activitatea reninei plasmatici, 18-OHB - 18-hidroxicorticosteron, TC - tomografie computerizată.

rolul mineralocorticoizilor.

S-a mai menționat faptul că diagnosticul pozitiv și diagnosticul diferențial în *aldosteronismul primar* nu este deloc simplu, necesită tehnici biochimice complicate și investigații imagistice sofisticate și costisitoare, unele dintre ele fiind posibile numai în centrele specializate. Strategia confirmării unui hiperaldosteronism la un hipertensiv este prezentată în fig.4.19.

Primul pas în acest sens îl constituie depistarea unei posibile hipokaliemii, ca manifestare a excesului de mineralocorticoizi. Doza reakaliului seric este necesară la toți pacienții cu hipertensiune arterială. Este deosebit de indicată la cei cu hipokaliemii spontane.

Depletia sodică în urma terapiei cu diuretice poate micșora excreția potasiului cu urina și, ca urmare, masca hipokaliemiei. De aceea dozarea potasiului se va face după o perioadă de cel puțin 3 săptămâni de suspendare a diureticelor. Încărcarea cu sodiu (vezi mai sus) demască hipokaliemia la toți bolnavii cu adenom și la majoritatea cu hiperplazie suprarenaliană.

Dacă la un aport alimentar de natriu moderat (mai mult de 120 mEq, determinate prin anchetarea dietetică sau, preferabil, prin determinarea natriuriei în 24 ore) se obțin valori normale ale potasiemiei la măsurări triplu repetate, atunci nu mai este necesară evaluarea ulterioară în vederea căutării aldosteronismului primar.

Hipokaliemia se poate dezvolta la bolnavii cu HTA malignă sau la unii bolnavi cu HTA renovasculară din cauza nivelului înalt de aldosteron provocat de A II și declanșat de activitatea înaltă a reninei plasmatic. În aceste cazuri hipokaliemia și *hiperaldosteronismul* se corectează prin administrarea de IECA, dar hipokaliemia și nivelul sporit de aldosteron vor persista în *sindromul Conn*. De asemenea, se va păstra supresia reninei.

Următorul pas necesită determinarea activității reninei plasmatic (ARP) sau a concentrației reninei în plasmă (CRP) prin metoda de radioimunoanaliză. Dacă acești indici sunt majorați -aldosteronismul primar este puțin probabil.

Renina plasmatică joasă sau la limita de jos a normei va necesita dozarea aldosteronului plasmatic sau excretat cu urina. Măsurările se execută cu respectarea aportului normal de natriu alimentar (deoarece la dieta hiposodată și unii bolnavi cu HTA esențială pot prezenta valori crescute ale aldosteronului).

Elevările ușoare ale reninei și aldosteronului pot cere efectuarea testelor provocatoare (ortostatism; cu furosemid) și repetarea dozărilor după aceste probe. De obicei, nivelele puțin sporite se observă la hiperplazie, în cazul căreia terapia cu antimineralcorticoidă este indicată.

Pentru diferențierea aldosteronismului primar din adenom de cel din hiperplazie suprarenaliană în centrele specializate se practică determinarea 18-OH-corticosteronului plasmatic, care bazal la adenom este mult mai ridicat

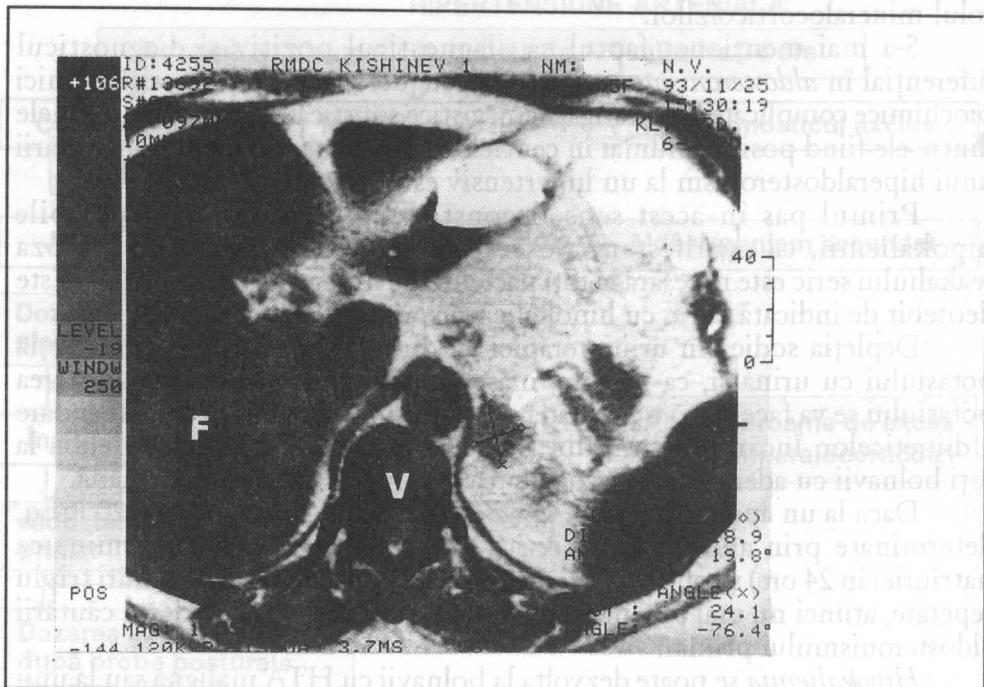


Fig.4.20 Adenom Conn (tomografie computerizată).

(peste 100 ng/ml) și nu reacționează la probele provocatoare, la care, în caz de hiperplazie, se majorează. Uneori se practică (20) dozajul selectiv al aldosteronului în ambele vene suprarenale cu scopul lateralizării adenomului (numai la suspectia serioasă a adenomului care nu s-a putut vizualiza tomografic). Scintigrafia suprarenaliană cu iodo-colesterol, fiind efectuată sub tratament cu dexametazon, poate depista adenome cu dimensiuni mici (sub 0,5 cm).

Tomografia computerizată este recomandată la toți pacienții cu aldosteronism primar (dacă există posibilitatea, se poate înlocui prin RMN). Se poate localiza adenomul și diferenția de hiperplazie, mai ales în cazurile în care indicii biochimici sunt sugestivi pentru hiperplazie, iar tomografic se determină adenoame cu dimensiuni mici.

Tratamentul

În adenom solitar este indicată adrenalectomia unilaterală. Dupa intervenția chirurgicală TA se normalizează în aproximativ 50%, încă la 1/4 valorile se diminuează considerabil, devenind ușor controlabile cu doze mici de medicamente antihipertensive. Totuși, HTA revine cu timpul, astfel încât

după 10 ani aproximativ 40% din bolnavii operați din cauza aldosteronismului primar sunt hipertensivi. Parametrii biochimici (*kaliemia, aldosteronemia*) rămân stabil normali.

Înainte de operație este important să se normalizeze TA și potasiemia prin tratament cu antagonistul aldosteronului spironolactona (înțial 200-400 mg/zi, apoi 100-150 mg/zi după atingerea normotensiunii și normokaliemiei) sau cu diureticul economizator de potasiu amilorid (20-40 mg/zi). Răspunsul TA la această terapie este un indiciu excelent de prognozare a succesului chirurgical.

Hiperplazia bilaterală idiopatică nu are indicație operatorie. Se recomandă spironolactona sau amiloridul în dozele menționate, care normalizează kaliemia, dar HTA persistă în majoritatea cazurilor și necesită medicație antihipertensivă suplimentară. La terapia cu spironolactonă este mai mare incidența efectelor secundare (impotență, ginecomastie, tulburări ale ciclului menstrual), de asemenea există temeri în plan de potențial de apariție a cancerului mamar. În ultimii ani folosirea îndelungată a spironolactonei nu mai este recomandată.

Deși hiperaldosteronismul suprimabil prin glucocorticoizi se întâlnește rar, în caz de hiperplazie bilaterală se va încerca administrarea de dexametazon (2mg/zi 3-4 săptămâni). La normalizarea TA și parametrilor biochimici se recomandă tratamentul de durată.

4.2.3.2 Alte forme de exces în mineralocorticoizi

Se întâlnesc forme de hipertensiune arterială cu hipokaliemie și supresie renină (asemănător *hiperaldosteronismului*), dar fără mărire semnificativă a secreției de aldosteron. Ele sunt cauzate de acțiunea mineralocorticoidă a cantităților mărite de glucocorticoizi sau de precursori ai aldosteronului, cel mai important dintre ei fiind desoxicorticosteronul (DOC). Efectul mineralocorticoid al cantităților sporite de cortisol se invocă în rarele cazuri de insensibilitate la glucocorticoizi sau în sindromul Cushing. Blocurile enzimatice corticale însoțite de HTA (deficiență în 11-beta-hidroxilază, deficiență în 17-alfa-hidroxilază) ilustrează hipertensiunea provocată de desoxicorticosteron (5,10).

Deficiență în 11-beta-hidroxilază

Blocul enzimatic în corticala suprarenalei împiedică formarea cortisolului și a corticosteronului din (fig.4.21) precursorii lor (respectiv: desoxicortisol și desoxicorticosteron). Carența de cortisol stimulează producția de ACTH în lobul anterior al hipofizei, fapt ce mărește și mai mult producția de DOC, dar nu sporește producția cortisolului și a

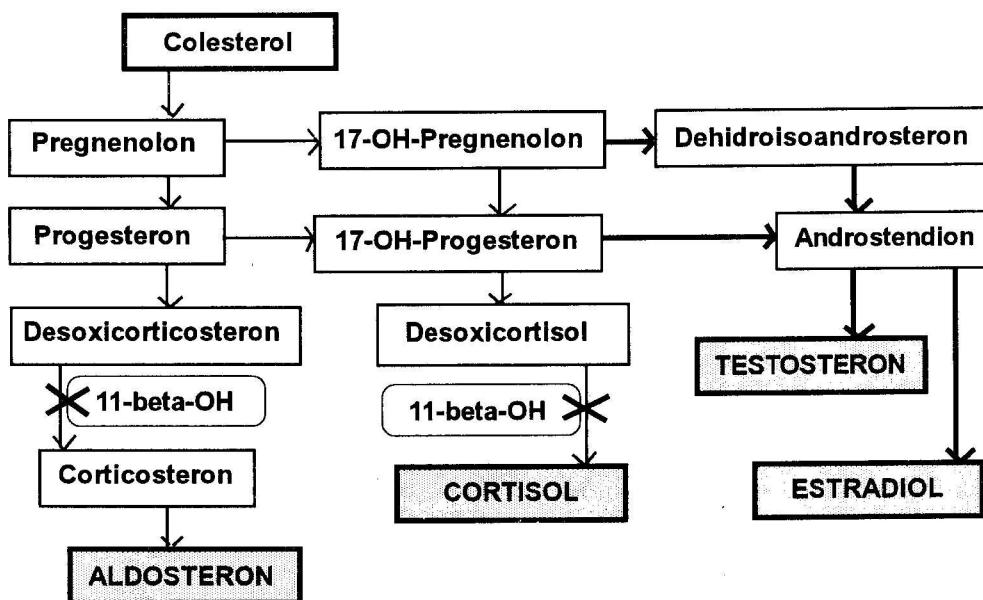


Fig.4.21 Schema sintezei hormonilor corticosuprarenali în deficiență de 11-beta-hidroxilază (11-beta-OH)

aldosteronului. DOC are o acțiune mineralocorticoidă mult mai slabă comparativ cu aldosteronul, dar fiind în cantități mari provoacă HTA și hipokaliemie. Deoarece în calea sintezei androgenului nu sunt defecte enzimatiche, concentrațiile sporite de ACTH provoacă formarea crescută de androgeni.

Expresia clinică a hiperproducției de androgeni este pubertatea precoce la băieți și virilizarea la fetițe. Gradul acestor manifestări poate fi diferit, dar vom menționa că această enzimopatie este una din cauzele pseudohermafroditismului la femei.

Tratamentul de substituire cu glucocorticoizi normalizează kaliemia și tensiunea arterială și oprește dezvoltarea precoce.

Deficiență în 17-alfa-hidroxilază este o altă variantă a ceea ce s-a numit forma hipertensivă a sindromului adrenogenital. În acest bloc enzimatic la fel sunt majorate nivelele plasmatice de ACTH și DOC cu micșorarea concomitentă a concentrației de renină și de aldosteron. Dar sinteza hormonilor este blocată (fig.4.22) la nivelul formării 17-alfa-hidroxipregnolonului (din pregnenolon) și a 17-alfa-hidroxi-progesteronului (din progesteron) ca etape de sintezare a cortizolului și a steroizilor sexuali (androgeni și estrogeni). Deficitul de cortizol provoacă hipersecreția de ACTH și stimularea căii de sintezare a mineralocorticoizilor, celelalte două fiind blocate de enzimopatia corticală. Nivelul DOC crește de multe ori și provoacă hipertensiunea mineralocorticoidă. Interesant este că nivelul aldosteronului

rămâne scăzut, ceea ce se explică prin ARP joasă.

În pofida serioasei tulburări a sintezei cortisolului, semne clinice de insuficiență de glucocorticoizi nu se observă în urma acțiunii glucocorticoide a nivelelor mari de corticosteron.

Deficitul hormonilor sexuali poate provoca la bărbați defecte serioase

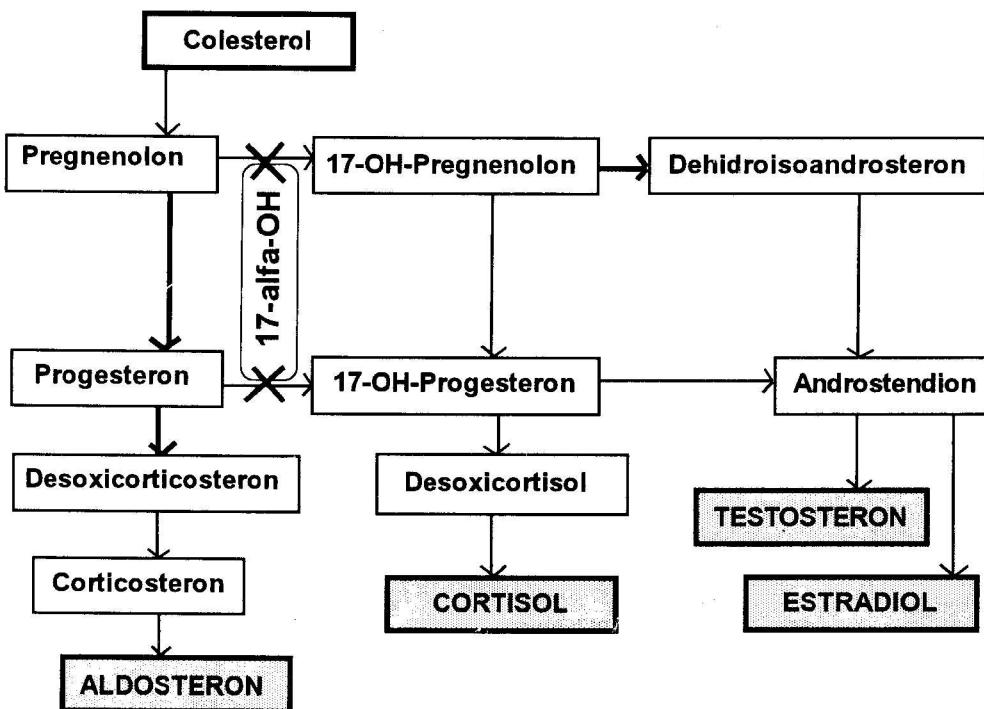


Fig.4.22 Schema sintezi hormonilor corticosuprarenali în deficiență de 17-alfa-hidroxilază (17-alfa-OH)

ale dezvoltării organelor sexuale chiar intrauterin sau lipsa virilizării și ginecomastia la pubertate. La femei nu se dezvoltă semnele sexuale secundare cu amenoree primară.

Biochimic deficiența de 17-alfa-hidroxilază se deosebește de blocul de 11-beta-hidroxilază prin nivelele estrogenilor sau androgenilor și prin majorarea nivelului plasmatic de corticosteron.

Tratamentul cu glucocorticoizi (mai des dexametason 2 mg/zi) normalizează tulburările metabolice și valorile tensiunii arteriale. La vîrstă maturizării se adaugă terapia de substituție cu hormoni sexuali respectivi.

De menționat că ambele blocuri enzimatice corticosuprarenale se întâlnesc foarte rar. Extrem de rar se întâlnește și tumora adrenocorticală, care poate produce cantități sporite de desoxicorticoseron în calitate de singur

CLASIFICAREA HIPERTENSIUNII ARTERIALE CARDIOVASCULARE

| <i>Mecanismul patogenic</i> | <i>Entitatea clinică</i> |
|---|--|
| 1 Mecanic | HTA regionale: coarcație de aortă; stenoză aortică supravalvulară; anomalii congenitale ale arcului aortic; sindromul cârjei aortice; |
| 2 Micșorarea/pierderea elasticității aortei și ramurilor ei principale | HTA “sclerotică” |
| 3 Mărirea volumului bătaie | Insuficiență aortică Blocul atrioventricular gradul III |
| 4 Mărirea volumului minut | Fistula arteriovenoasă Boala Paget Hipertireoza Anemiile Deficiența în vitamina B1 Sindrom cardiac hiperkinetic |
| 5 Mărirea volumului plasmatic și sanguin (hipervolemie) | Policitemia vera Hiperhidratare |
| 6 Vasoconstricție prin hiperexcitatitatea centrilor vasomotori; hipervolemie | HTA “de stază” |

mineralocorticoid. Se manifestă prin HTA, hipokaliemie și supresie a reninei plasmatice, dar nu prezintă semne clinice caracteristice pentru blocurile enzimatiche.

Au fost descrise cazuri de HTA provenite din deficiența de 11-beta-hidroxisteroiddehidrogenază, la care are loc o micșorare a metabolizării cortisolului în cortison în rinichi și în alte țesuturi, prin aceasta mărindu-se concentrația locală de cortisol. Această enzimă protejează receptorul mineralocorticoid de interacțiunea cu cortisolul circulant. Reglisa și carbenoxolonul inhibă această dehidrogenază și, probabil, exercită efectul lor mineralocorticoid prin acest mecanism.

4.3 Hipertensiunea arterială hemodinamică (cardiovasculară)

În acest grup sunt incluse cazurile de HTA produse de modificările funcționale și organice ale inimii și vaselor. C. Negoiță (42) a sistematizat variantele de HTA cardiovasculară în felul următor (*tabelul 4.9*):

Trăsăturile comune pentru hipertensiunile din acest grup sunt caracterul sistolic al HTA, necesitatea, în primul rând, a tratamentului cauzal și aplicarea cu precauție a medicației antihipertensive.

4.3.1 Sindromul hiperkinetic beta-adrenergic

Starea hiperkinetică a hemodinamicii se poate întâlni în populație la persoanele de vîrstă diferită, dar deosebit de frecvent la tineri. Cu vîrstă, incidența tipului hiperkinetic al hemodinamicii scade substanțial.

Scăderea rezistenței periferice și creșterea debitului cardiac produc ridicarea TA sistolice și TA pulsatile și unele din aceste persoane ajung în câmpul de vedere al medicilor cu ocazia controalelor (școlare, de recrutare, de angajare în câmpul muncii etc) în legătură cu HTA sistolică. Alții se adresează la medic în urma durerilor în torace de tip cardialgie, palpitațiilor, fatigabilității, dispneei sau tahipneei și semnelor de anxietate. Gorlin (22;23) a definit această stare ca "sindrom hiperkinetic cardiac idiopatic".

Inițial se considera că mărirea debitului cardiac era cauzată de anxietate prin creșterea consumului de oxigen (22). Ulterior însă, s-a dovedit că debitul cardiac rămâne ridicat și după sedare și la consum normal de oxigen. Blocada beta-adrenoreceptorilor la acești pacienți conduce la normalizarea debitului cardiac, micșorarea TAs și TA pulsatile. În legătură cu aceasta, Frohlich și coautorii (18) au propus termenul de "stare circulatorie hiperdinamică beta-adrenergică".

La examenul obiectiv, pe lângă TAs și TA de puls majorate, la o persoană Tânără se mai poate evidenția un puls amplu și zvâcnicitor, dans arterial, tendință de tahicardie (disproporțional pronunțată la efort fizic și emoțional), accentuarea zgomotului I în focarul mitral, suflu sistolic mezocardiac sau în focarul pulmonar de caracter "funcțional". Fenomenele auscultative stau la baza diagnosticării eronate a unor valvulopatii, îndeosebi la controalele premilitarilor: insuficiența mitrală (suflu sistolic), stenoza mitrală (accentuarea zgomotului I), insuficiența aortică (semnele periferice). Rolul decisiv în diagnosticul diferențial îi aparține ecocardiografiei. Deseori se observă asocierea cu prolapsul de valvă mitrală.

Diagnosticul sindromului hiperkinetic beta-adrenergic se confirmă prin atestarea neinvazivă (reografie cu impudență, ecocardiografie) a stării hiperkinetice și prin ameliorarea sau dispariția semnelor la terapia cu beta-blocante.

4.3.2 Hipertensiunea aterosclerotă ("sclerotică")

Este cauzată de pierderea elasticității aortei și ramurilor ei mari (tesutul elastic al mediei este înlocuit de țesut conjunctiv). Sângele este propulsat în aorta rigidă, incapabilă de a se dilata cu fiecare contracție cardiacă, de aceea TA sistolică se majorează disproportional.

În populație HTA sistolică izolată (TAs mai mare de 160 mm Hg cu TAd, care nu depășește 90 mm Hg) se întâlnește la 10% din persoanele de vîrstă mai mare de 60 ani și la 20% din persoanele mai în vîrstă de 70 ani (55;56). Dacă se consideră toate cazurile de depășire a limitelor 160/95 mm Hg, atunci prevalența HTA în grupa de vîrstă 65-74 ani atinge 45% (56). Anterior se considera normală majorarea valorilor tensionale în funcție de vîrstă. A fost propusă chiar și o formulă a TAs "normale" - numărul de ani plus o sută. Mai târziu însă, rezultatele mai multor studii, în special ale celui din Framingham (29), au demonstrat elocvent creșterea graduală a riscului cardiovascular la vîrstnici, odată cu majorarea TA, începând de la 140/90 mm Hg (*tabelul 4.10*). Spre exemplu, la femeile din Framingham, în vîrstă 65 - 74 ani, riscul relativ al mortalității cardiovasculare era de 4,3 ori mai mare la TA în limitele 140/90 - 160/95 mm Hg și de opt ori mai mare la valori ce depășeau 160/95 mm Hg, față de femeile normotensive de aceeași vîrstă.

Beneficiile tratamentului antihipertensiv la vîrstnici au fost demonstre pentru HTA diastolică încă începând cu *Hypertension Detection and Follow-up Program* (27), Trialul Terapeutic Australian (39), studiul EWPHE (*European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly*) (2), care au arătat reducerea statistic semnificativă a incidentei ictusurilor (cu 32-45%) și

Tabelul 4.10

INFLUENȚA VÂRSTEI ȘI SEXULUI ASUPRA RELAȚIEI DINȚRE HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ȘI MORTALITATEA CARDIOVASCULARĂ (După Kannel W. și Dawber T., 1974)

| Vârstă (ani) | Rata riscului * intervalul valorilor tensionale (mm Hg) | | | |
|--------------|--|-------|----------|-------|
| | 140/90-160/95 | | > 160/95 | |
| | bărbați | femei | bărbați | femei |
| 45 - 54 | 1,4 | 1,1 | 3,3 | 4,2 |
| 55 - 64 | 1,4 | 1,9 | 2,8 | 2,3 |
| 65 - 74 | 2,1 | 4,3 | 2,4 | 8,0 |

* 1,0 reprezintă riscul standard pentru persoana normotensivă de același sex și de aceeași vîrstă.

a mortalității cardiovasculare (16-27%) în urma tratamentului îndelungat antihipertensiv la persoanele mai în vîrstă de 60 ani. Relativ recent au fost publicate rezultatele studiului SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*), consacrate HTA sistolice izolate. S-au demonstrat posibilitatea și avantajele terapiei antihipertensive la vârstnicii cu HTA sistolică izolată.

Rezultatele studiului SHEP au prezentat răspunsul la întrebarea până acum greu de soluționat dacă riscul sporit asociat cu HTA sistolică izolată nu este cauzat de valorile tensionale înalte, ci de afecțiunea vasculară preexistentă, care duce la hipertensiune. Într-adevăr, dacă responsabilă de riscul sporit era rigiditatea vasculară mărită și nu tensiunea arterială elevată, atunci tratamentul antihipertensiv nu s-ar fi soldat cu reducerea mortalității și morbidității.

Pentru a începe tratamentul antihipertensiv la vârstnici, atât cu HTA diastolică, cât și cu HTA sistolică izolată, se vor recomanda diuretice în doze mici (56), mai mici ca de obicei. Majorarea ulterioară a dozei se va face la intervale mai mari de timp (de obicei, cel puțin 2 săptămâni). În calitate de medicament pentru treapta a II-a în caz de HTA diaștolică se pot folosi betablocantele, antagoniștii de calciu, inhibitorii ECA. În HTA sistolică izolată aceste medicamente, de obicei, sunt mai puțin eficiente din cauza rigidității vasculare marcate de aceea, în calitate de medicament pentru treapta a II-a se recomandă alfa agoniștii centrali (clonidina sau metildopa).

Se va evita micșorarea bruscă sau marcată a valorilor tensionale la vârstnici, îndeosebi la cei cu manifestări de stenozare a vaselor cerebrale, coronariene, renale sau periferice. De aceea nu se vor administra medicamentele care pot cauza hipotensiune posturală (prazosin, guanethidine, guanadrel). Este recomandabilă măsurarea TA în clino- și ortostază la fiecare vizită până la și în cursul medicației.

4.3.3 Coarctația de aortă

Reprezintă una din cauzele HTA curabile chirurgical, de aceea depistarea la timp are o importanță crucială. Uneori coarctația de aortă poate produce insuficiență ventriculară stângă încă în copilărie, dar adulții cu această anomalie sunt, de obicei, asymptomatici, deseori fiind depistați în timpul investigațiilor în vederea stabilirii etiologiei HTA (48).

Anatomic reprezintă îngustarea lumenului aortei din cauza unei creste formate din media, în cazul tipic, situată imediat distal de originea arterei subclaviculară stângi. Mult mai rar, coarctația este localizată proximal de originea arterei subclaviculară stângi sau o include. S-au descris cazuri cu localizarea segmentului coarctat în aorta ascendentă, în aorta descendentă, dar mult mai distal ca de obicei sau chiar în aorta abdominală. În cazuri foarte rare artera subclaviculară dreaptă era aberantă, luându-și originea de la

peretele drept al aortei descendente distal de locul îngustat. Între segmentul suprastrictural (cu hipertensiune arterială) și segmentul substrictural (cu hipotensiune arterială) se dezvoltă colaterale, de obicei, foarte pronunțate cu implicarea *a. mammaria interna* și *aa. intercostale* (fig. 4.25), prin care săngele pătrunde în aorta abdominală retrograd.

Coarctația de aortă se poate asocia cu alte anomalii congenitale ca valva aortică bicuspidă, canal arterial persistent, defect septal ventricular. De asemenea, se observă o incidență sporită a anevrismelor mari în vasele poligonului Willis (situație asemănătoare cu cea din polichistoza renală).

Fiziopatologia hipertensiunii arteriale rămâne incomplet elucidată, în pofida faptului că se efectuează cercetări intensive. Sunt implicați factori mecanici ca reducerea rezervorului elastic aortic ("Windkessel" în terminologia autorilor germani), elasticitatea alterată a aortei și ramurilor ei mari, creșterea debitului cardiac. Întrucât patul vascular renal se află distal de locul stenozării, se consideră că sistemul renină-angiotensină-aldosteron poate avea un rol important atât în hipertensiunea preoperatorie proximală, cât și în HTA postoperatorie reziduală. De obicei cauza principală a HTA reziduale postoperatorii este persistența unui grad semnificativ de îngustare a lumenului aortal după operație, deși un rol important îl joacă schimbările în peretei arterali în urma HTA îndelungată, "reajustarea" baroreceptorilor etc.

Tabloul clinic

La un grad mic de coarctație și în prezența colateralelor bine dezvoltate, unii pacienți pot să atingă o vârstă mai înaintată, dar longevitatea medie la coarctația de aortă este de 34 ani. Unii se adresează la medic în legătură cu cefaleea, fatigabilitatea și claudicația intermitentă, hipertensiunea arterială. Alii pacienți se adresează după ajutor medical după apariția complicațiilor: insuficiență ventriculară stângă, ruptură sau disecție de aortă, endocardită (mai des pe valva aortică bicuspidă, endarterita locului îngustat de aortă fiind foarte rară), hemoragie cerebrală în urma rupturii unui anevrism în vasele poligonului Willis.

Hipertensiunea arterială se poate depista întâmplător la etapa în care lipsesc încă orice simptome. De un real folos, în opinia noastră, sunt caracterul relativ stabil al HTA, care cedează greu terapiei, agravarea HTA la efort fizic, semnele angiopatiei avansate la fundul ocular. Pentru a se evita nedepistarea unor cazuri de coarctație în clinica noastră, este obligatorie măsurarea TA la ambele mâini și la cel puțin un picior (cu manșeta specială) la toți pacienții până la 40 ani. Tipică este majorarea disproportională a TAS cu puls săltăreț la membrele superioare, de aceea, în cazul în care nu se măsoară TA și nu se palpează pulsul la picioare, deseori se confundă cu sindromul hiperkinetic beta-adrenergic.

Aprecierea simultană a pulsului la mâna și la picior în majoritatea

cazurilor este diagnostică, depistând o diminuare și o întârziere a pulsului femoral (comparat cu artera radială). Exercițiul fizic va amplifica deosebirea de puls și de TA în cazul în care coarctăția există; diferența acestor indici în repaus nu este suficientă.

În coarctăție TA la brațe este mult mai ridicată decât la picioare, deși, în normă, ea este mai mică cu 20 - 40 mm Hg. Observarea TA la mâna dreaptă cu 15 mm Hg mai înaltă ca la stânga înseamnă localizarea locului coarctat proximal de originea arterei subclavia stângă. Dacă, însă, TA este semnificativ mai înaltă la mâna stângă decât la mâna dreaptă și la ambele picioare, atunci se poate presupune originea aberantă a arterei subclaviculare drepte distal de locul stenozării. Tulburările circulației regionale se confirmă prin dopplerografie și reografie.

Aspectul exterior al unui pacient cu coarctăție este de cele mai multe ori fără particularități. Dezvoltarea excesivă a părții superioare a corpului se observă, de regulă, în cazurile pronunțate care nu creează probleme de diagnostic. La fel de rar se observă și colateralele vizibile subcutane în regiunea interscapulară sau lateral de stern.

De un real folos în suspectarea coarctăției de aortă sunt *fenomenele auscultative*. Suflul de tip sistolic este, de obicei, bine auzit și atrage atenția încă din copilarie, când se suspectează un viciu cardiac. Starea funcțională

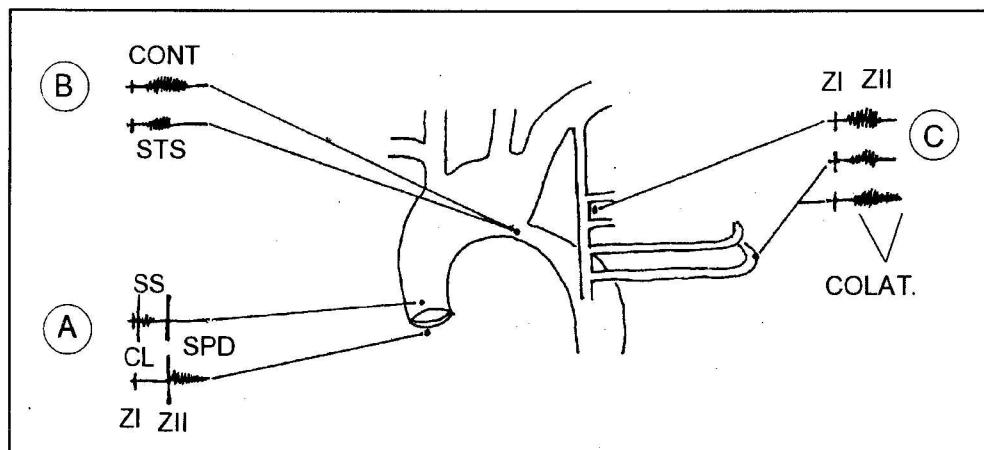


Fig.4.23 Principalele fenomene auscultative la pacienții cu coarctăție de aortă.

A. Fenomenele provenite în valva aortică bicuspidă: clicul sistolic aortal (CL.), suflul mezostistolic de ejection scurt (SS) și suflul protodiastolic al regurgitației aortice (SPD);

B. Suflul sistolic continuu (CONT.) și telesistolic (STS), care sunt generate nemijlocit în locul coarctăției;

C. Suflurile arteriale colaterale (COLAT.), care sunt crescendo-decrescendo și cu întârziere de început și de încheiere din cauza îndepărtării vaselor, în care provin, de la cord.

01-DEC-95 13:14:07

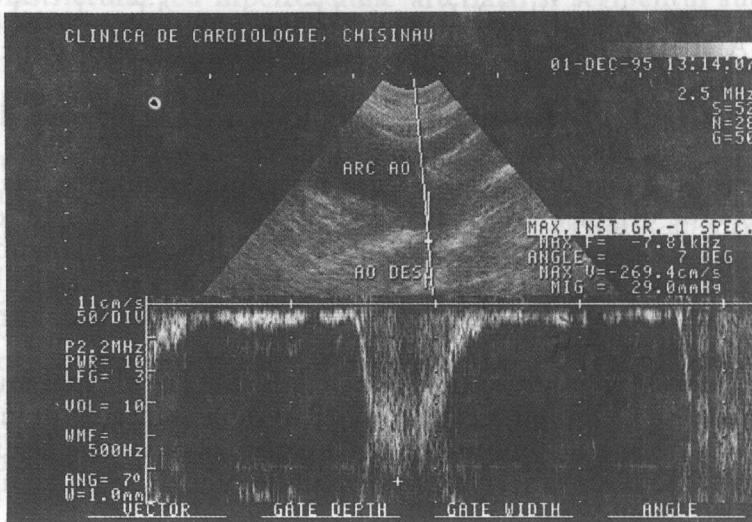
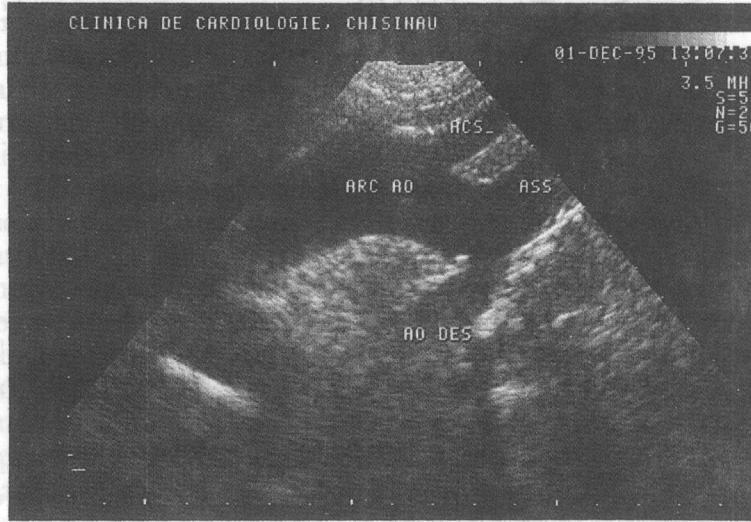
2.5 MHz
S=52
N=28
G=50**A**

Fig.4.24 Ecocardiograma la un bolnav cu coarcție aortică. Se poate observa segmentul îngustat situat imediat distal de artera subclaviculară stângă (ASS) dilată. În modul doppler pulsatil se determină o creștere semnificativă a vitezei circulației (2,7 m/sec, gradient transstenotic calculat 29 mm Hg) în segmentul stenozaț (desenul de sus). AO DES - aorta descendenta; ACS -artera carotidă comună, ARC AO - arcul aortei. (Din colecția doctorului în medicină Tcaciuc L.)

01-DEC-95 13:07:37

3.5 MHz
S=52
N=28
G=50**B**

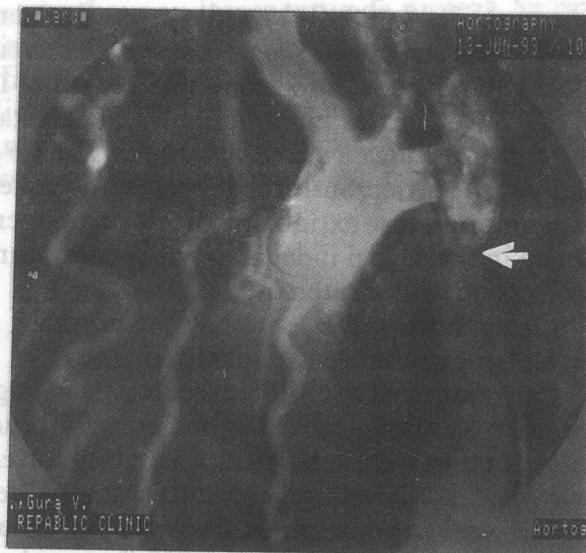


Fig.4.25 Aortograma unui bolnav de 34 ani cu coarță de aortă. Sus: Imediat distal de artera subclaviculară stângă se poate observa segmentul coartat, distal de care aorta este hipocontractată. Aorta ascendentă, arcul aortic și ramurile lui sunt dilatate, se vizualizează colateralele dilatate, în special artera mamară internă. Jos: fragment de arteriogramă, pe care se observă arterele intercostale dilatate și torsionate (cauza amprentelor costale).



mult timp păstrată și dezvoltarea normală a copilului fac ca suspecția să nu fie cercetată ulterior. Suflul sistolic poate fi generat de însuși locul coarcat, de valvă aortică bicuspidă sau de colateralele arteriale (fig.4.23). Când provine din locul stenozat suflul sistolic este maximal în regiunea interscapulară. Prezența valvei aortice bicuspide se va manifesta uneori prin clicul sistolic aortal, suflul sistolic de ejecție al stenozei aortale și/sau suflul protodiastolic al regurgitării aortice. Suflurile provenite în vasele colaterale, de obicei, încep după zgometul I și se extind dincolo de componentul aortal al zgometului II (generate în vasele mai îndepărtate de la cord), înregistrând valoarea maximă în proiecția arterelor intercostale.

Electrocardiograma este mai des normală, uneori prezintă semne de voltaj ale hipertrofiei ventriculare stângi.

La majoritatea adulților cu coarcație radiografia va prezenta fie semne nespecifice (cardiomegalie, lărgirea aortei ascendențe), fie modificări mai specifice, ca dilatarea poststenotică a umbrei aortei descendente și amprentele costale (fig.4.25). Artera subclaviculară stângă, de obicei dilatătă, produce o umbră convexă față de segmentul coarcat; împreună cu dilatarea poststenotică formează imaginea tipică de cifra "3" ("semnul cifrei 3", dubla convexitate, "dublul genunchi"). Amprentele costale sunt cauzate de uzurarea marginilor inferioare ale coastelor de către arterele intercostale dilatate și șepuite, preponderent la nivelul coastelor III - VI, și numai la arcul posterior, deoarece în partea anterioară arterele intercostale nu mai trec prin sulcusurile intercostale. După amprente costale uneori se poate localiza indirect îngustarea aortei. Astfel, dacă amprente costale sunt prezente numai pe dreapta, atunci se poate crede că coarcația este proximală arterei subclaviculară stângi sau cu implicarea ei. În mod similar, în cazul în care artera subclaviculară dreaptă începe aberant distal de coarcație, amprente costale se vor observa numai pe partea stângă.

Ecocardiografia este de un real folos la bolnavii cu coarcație de aortă prin posibilitatea depistării anomaliei asociate (valvă aortică bicuspidă, defect septal și.a.) și a aprecierii gradului HVS. Din poziție suprasternală locul coarcației se poate vizualiza uneori (fig.4.24), iar cu ajutorul dopplerografiei (proba doppler continuu) se poate reuși determinarea destul de precisă a gradientului tensional. O anumită contribuție la determinarea leziunii anatomicice o pot avea și alte metode neinvazive: angiografia subtracțională intravenoasă, tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară.

Cateterismul cardiac este rezervat, de obicei, cazurilor care necesită aprecierea importanței leziunilor cardiace asociate în vederea unei eventuale corecții. O altă indicație pentru cateterism este, eventual, posibilitatea de angioplastie cu balon.

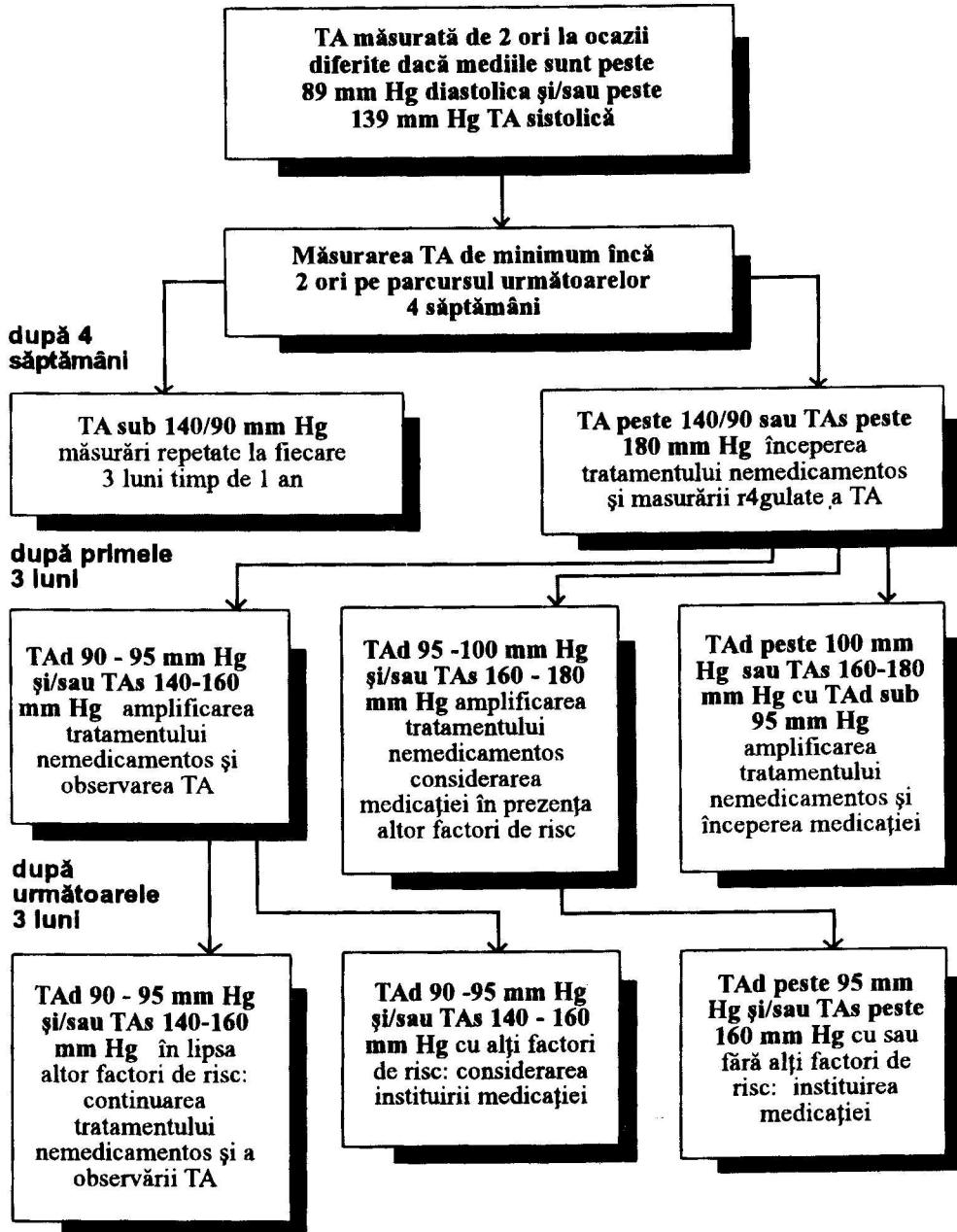
Tratamentul corect este rezecția segmentului îngustat cu anastomoza între capătul distal și cel proximal sau cu interpoziție de proteză, în caz de necesitate. Se practică și istmoplastia. Perioada optimă pentru operație este vîrstă între 3 și 12 ani. Hipertensiunea reziduală poate să rămână după operație, necesitând medicație antihipertensivă. Pacientul va necesita observație dinamică și din cauza faptului că operația nu reduce riscul endocarditei, de aceea se va continua antibioticoprofilaxia conform schemelor obișnuite.

Capitolul 5. TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Scopul tratamentului antihipertensiv constă în *normalizarea* (sau coborârea la nivel optim pentru fiecare pacient în particular) *valorilor tensionale* în vederea prevenirii complicațiilor serioase, păstrării capacitaților funcționale ale organismului, ridicării calității și duratei vieții. Tratamentul include un întreg ansamblu de măsuri și mijloace capabile să influențeze în mod favorabil valorile TA, morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, și care pot fi divizate în măsuri generale (*nefarmacologice, igieno-dietetice*) și *tratament medicamentos*.

Dificultățile în realizarea tratamentului antihipertensiv eficient decurg din caracteristicile HTA, care nu este o entitate nozologică bine conturată, ci, mai curând, un sindrom. Prevalența mare în populație face necesară aplicarea tratamentului la un număr enorm de bolnavi. Cu excepția unui număr restrâns de forme potențial curabile, majoritatea absolută a hipertensivilor vor necesita tratament pe viață, și doar o parte din ei sunt gata să accepte un asemenea regim de tratament. Absența îndelungată a simptomelor și manifestărilor subiective (observată foarte des) este un factor important de reducere a complianței la tratament. Mulți hipertensiivi asimptomatici nu sunt depistați la timp și apar în câmpul de vedere al medicilor când au deja afecțiuni serioase ale organelor-țintă și când eficiența măsurilor terapeutice este limitată.

În practică, la depistarea primară a valorilor tensiunii arteriale diastolice în limitele 90 - 105 mm Hg se recomandă repetarea măsurării de cel puțin două ori pe parcursul următoarelor 4 săptămâni (*schema 5.1*) pentru a evita etichetarea nejustificată ca hipertensive a persoanelor cu elevări tensionale tranzitorii și a hiperreactorilor. Totuși, tuturor pacienților, inclusiv celor din ultima categorie, li se va recomanda modificarea modului de viață în vederea renunțării la fumat, reducerii excesului masei corporale, limitării consumului de alcool (la 25 - 30 g alcool pur zilnic) și a acizilor grași saturati, angajării într-un program de exerciții fizice dinamice regulate (*vezi capitolul 5.1*). Restricția consumului sării de bucătărie uneori poate să ducă la normalizarea



TA de la valori destul de sporite inițial. Este bine ca aceste recomandări să fie făcute după o discuție cu pacientul și cu familia sa, în care se vor sublinia riscurile și beneficiile diferitor strategii intervenționale.

La patru săptămâni de la măsurarea inițială:

1. Pacienților la care TAd s-a aflat în acest răstimp mai jos de 90 mm Hg, li se va recomanda măsurarea TA la fiecare 3 luni timp de un an;

2. Dacă TAd rămâne mai înaltă de 90 mm Hg, se va institui tratamentul nefarmacologic respectiv (vezi mai jos), efectuându-se măsurări repetate în următoarele 3 luni.

După primele 3 luni:

- La TA diastolică mai mare de 100 mm Hg - se inițiază tratament medicamentos;

- La TA diastolică 95 -100 mm Hg - se amplifică tratamentul nefarmacologic, posibilitatea medicației examinându-se în prezența altor factori de risc cardiovascular;

- La TA diastolică în limitele 90 -95 mm Hg - se amplifică tratamentul nefarmacologic și se continuă observarea dinamică.

După următoarele 3 luni de observare:

1. Dacă TAd depășește 94 mm Hg - se începe medicația și în lipsa altor factori de risc;

2. Dacă TA diastolică rămâne în limitele 90 -94 mm Hg - se consideră posibilitatea inițierii medicației la persoanele cu risc cardiovascular sporit (vezi capitolul 1).

Este evident, cazurile mai grave (valori tensionale peste 180/105 mm Hg) necesită începerea tratamentului medicamentos de la bun început.

5.1 Tratamentul nefarmacologic

Este indicat tuturor pacienților cu HTA stabilă, dar îndeosebi pacienților cu evoluție labilă a HTA, la care uneori se dovedește foarte eficient, astfel neajungându-se la farmacoterapie. Include: 1) reducerea tensiunii nervoase, a stresului emoțional; 2) restricția în aportul de sare; 3) reducerea excesului ponderal; 4) efortul fizic regulat.

1) *Reducerea tensiunii nervoase.* Este imposibil să se izoleze pacientul de toți factorii stresanți interni și externi, de stresanții socioculturali, somatici sau psihici. Totuși, se va recomanda insistent evitarea oricărora situații tensionante, surmenajului intelectual, urmarea unui mod de viață echilibrat. În ultimii ani a fost demonstrată eficiența metodelor psihoterapeutice (autotrening, biofeedback, meditație, psihoterapie rațională și de grup) în normalizarea valorilor tensionale la bolnavii cu HTA ușoară, însă eficiența de durată a aplicării izolate a acestor metode rămâne de dovedit.

Izolarea pacientului de stresanții externi constituie uneori o componentă eficientă a tratamentului de staționar în cazurile agravării HTA. În acest caz se pot aplica și medicamente psihotrope (sedative sau doze mici de antidepresante). Folosirea permanentă a psihotropelor pentru tratamentul HTA, de regulă, nu se recomandă.

2) *Restricția în aportul de sodiu* s-a dovedit eficientă în tratamentul HTA ușoare și capabilă să potențieze efectul medicamentelor în HTA mai gravă (ca rezultat același efect terapeutic poate fi atins cu doze mai mici de preparate și, deci, cu o rată mai mică a efectelor secundare). De aceea, *actualmente practic în toate cazurile de HTA se recomandă un regim hiposodat moderat* (până la 5 g clorură de sodiu pe zi). Un astfel de aport de sodiu se poate realiza prin:

- renunțarea la adăugarea sării la preparare;
- renunțarea la sarea care se adaugă la consum (din obișnuință!);
- evitarea alimentelor cu conținut excesiv de sare (murături, pește sărat, telemea etc.).

Un astfel de regim dietetic este, de obicei, bine tolerat și poate normaliza valorile tensionale la 25-30% din cazurile de HTA incipientă. Unii pacienți, mai des bărbați, inițial afirmă că dieta hiposodată le face viața insuportabilă, lipsită de bucuria existenței. În scopul sporirii compliantei pacientului la dieta hiposodată pot fi furnizate câteva informații în timpul discuției:

- necesitatea organismului în sodiu este pe deplin acoperită de sarea intrinsecă, conținută în alimentele gata (pâine, lactate, conserve etc.);
- respectarea regimului hiposodat “neplăcut” poate eventual opri progresarea bolii și preveni necesitatea urmării pe tot parcursul vieții ulterioare a medicamentelor antihipertensive cu consecințe uneori și mai neplăcute (efekte adverse, cost);
- aparatul gustativ se acomodează cu timpul, provocând senzația de sărat la concentrații mai mici de clorură de sodiu, fapt confirmat prin aprecieri repetate ale pragului gustativ;
- pentru “gust sărat” se poate folosi “sarea dietetică” (clorura de sodiu asociată cu clorura de potasiu).

3) *Reducerea excesului ponderal*

Corelația dintre obezitate și valorile TA sporite a fost demonstrată în toate studiile epidemiologice. S-a dovedit legătura dintre sporirea masei corporale cu vîrstă și dezvoltarea ulterioară a HTA, și din contra, normalizarea greutății corpului duce frecvent la dispariția HTA ușoare și HTA la limită, acest efect atingându-se chiar independent de aportul de sare. *Reducerea excesului ponderal reprezintă, prin urmare, un mijloc terapeutic important în HTA.*

Se recomandă reducerea calorajului (limitarea dulciurilor, făinoaselor,

grăsimilor) și mărirea treptată a efortului fizic, combaterea sedentarismului (în corespundere cu starea funcțională a pacientului). Limitarea consumului de alcool și condimente, micșorarea cantității de alimente consumate la o masă contribuie de asemenea la reducerea ponderii, care, de obicei, se realizează cu greu. Recidivele obezității sunt foarte frecvente, de aceea este bine ca la etapa inițială de realizare a programului de combatere a excesului ponderal vizitele la medic să fie mai frecvente în vederea corecției măsurilor dietetice și monitorizării masei și TA.

Întrucât s-a dovedit că măsurile de ordin dietetic sunt capabile să întârzie dezvoltarea aterosclerozei (care la hipertensiivi apare mult mai precoce) pacienților cu HTA li se va recomanda limitarea folosirii CS și a grăsimilor saturate. Importanța acestor măsuri sporește în cazul pacienților cu dislipidemie, care frecvent se asociază cu HTA.

4) Efortul fizic

Cercetările speciale au demonstrat, că efortul fizic dozat, efectuat sistematic, nu contribuie numai la reducerea masei corporale excesive, dar are și un efect hipotensor "per se", uneori conducând la normalizarea unei HTA ușoare. Printre efectele lui benefice s-au mai arătat mobilizarea și consumul de lipide, creșterea HDL-colesterolului, creșterea activității fibrinolitice, normalizarea tonusului psihic și ameliorarea reacțiilor vegetative.

Se recomandă un program de exerciții în dependență de starea funcțională a pacientului (înotul, jogging-ul, plimbările cu bicicleta sau plimbările în aer liber). Există lucrări în care s-a fost demonstrat faptul că efectul benefic al efortului fizic în reducerea riscului cardiovascular nu depinde de intensitatea efortului, fiind același și la alergări și la plimbările cu pas domol cu condiția regularității.

La HTA nu se recomandă eforturile statice, izometrice (ridicare de greutăți), deoarece ele duc la ridicarea TA. Sunt contraindicate sportul de performanță, întrecerile sportive, alpinismul.

Măsurile de tratament nemedicamentos și-au dovedit eficiența înaltă în normalizarea TA la cel puțin o parte din hipertensiivi și prin simplitatea relativă, costul mic și securitatea (nu apar efecte secundare) sunt recomandate ca tratament de bază în HTA ușoară, inițială și în calitate de component adjuvant farmacoterapiei, practic, în toate celelalte cazuri. Capacitatea metodelor nefarmacologice de a reduce morbiditatea și mortalitatea nu a fost încă dovedită direct.

Complianța pacienților la astfel de măsuri este destul de joasă și descrește în timp. Pacienții nu sunt gata să purceadă la modificări serioase în stilul de viață, să învingă propriile obișnuințe și stereotipuri, unele din tradițiile lo-

cale de alimentație și de petrecere a timpului liber pentru a-și îmbunătăți propria sănătate. În populație predomină conceptul că a întreprinde ceva în interesul sănătății echivalează cu o cură de preparate la modă și deficitare, preferabil în infuzii, ca apoi să continuie același mod de viață fără restricții disconfortante, fără cele mai mici eforturi proprii. La astfel de pacienți insistența medicului asupra recomandărilor nemedicamentoase, foarte simple în esență, nu are priză, uneori știrbește imaginea psihologică a doctorului pe motiv că “nu a știut să realizeze lucruri mai serioase (spre exemplu, operații pe cord)” sau că “nu cunoaște destul ca să-mi prescrie niște pastile care să vindece hipertensiunea”.

În rândurile medicilor popularitatea metodelor nefarmacologice de tratament antihipertensiv nu este înaltă la momentul actual fie din cauza necunoașterii rezultatelor studiilor, în care s-a demonstrat eficacitatea aplicării lor, fie din cauza lipsei de timp pentru explicații multiple și repetate etc.

5.2 Tratamentul medicamentos

Obligativitatea tratamentului medicamentos al HTA moderate și severe este unanim recunoscută și se bazează pe rezultatele cercetărilor populatională largă (așa zise trialuri clinice), în care beneficiile coborârii TA au fost demonstre univoc (26,27,39,56). Deși în majoritatea lor au fost folosite diuretice, preparate cu acțiune centrală, vasodilatatoare și beta-blocante aparte sau în combinație, s-a arătat că beneficiul depinde de coborârea TA *per se* și nu de tipul medicamentului particular.

5.2.1 Principii generale

1. Tratamentul trebuie să fie de lungă durată, zilnic și neîntrerupt (intensitatea medicației poate varia mult în dependență de valorile tensionale). Spre regret, la majoritatea pacienților și la unii medici persistă concepția greșită despre posibilitatea indicării “curelor de terapie medicamentoasă” la HTA stabilă. E necesar de subliniat că cazurile de HTA secundară curabilă sunt puțin numeroase.

2. Tratamentul trebuie să fie strict individualizat;

3. Administrarea terapiei se va face în doze progresive pentru a detecta doza minimă eficace;

4. Preferabilă este monoterapia, dar în locul unei monoterapii în doză masivă se recomandă asocierile medicamentoase (de preferință într-o unică tabletă);

5. Asigurarea colaborării conștiente a pacientului este esențială. Se va explica riscul menținerii HTA la valori crescute, necesitatea tratamentului de mulți ani, posibilele efecte secundare și metodele de autosupraveghere.

6. Alegerea medicamentului se va face în funcție de starea hemodinamică, prezența complicațiilor, patologiei asociate și a altor FR cardiovasculare, ținând cont de psihologia bolnavului și de experiența personală a medicului în manevrarea medicației.

7. Experiența de mulți ani arată că folosind diferite combinații de medicamente se poate trata eficient chiar și cea mai stabilă HTA. După o perioadă (uneori destul de îndelungată) de tratament combinat în doze mari HTA începe să cedeze astfel că devin suficiente dozele de susținere pentru menținerea îndelungată a valorilor tensionale normale.

8. Nu se recomandă reducerea spectaculoasă a TA decât în urgențe pentru a evita hipoperfuzia organelor vitale (riscul complicațiilor coronariene și cerebroischemice este deosebit de mare la vârstnici).

9. Supravegherea eficienței terapiei se face atât prin autosupraveghere, cât și prin controale medicale periodice și se referă atât la aprecierea eficienței (atingerea valorilor tensionale țintă), cât și la toleranță (efekte secundare). Examenele paraclinice de supraveghere vor include:

la 3 - 4 luni

- ureea (preferabil creatinina) plasmatică
- kaliemia
- glicemie
- uricemie

la 12 luni

- fundoscopia oculară
- ECG
- microradiofotografia toracelui
- analiza generală de urină.

5.2.2 Selectarea medicației antihipertensive

Actualmente paleta medicamentelor antihipertensive este foarte bogată și variată (se cunosc circa 500 preparate cu acțiune antihipertensivă), de aceea în fața medicului stă problema selectării preparatului cel mai indicat în fiecare caz particular. Numai prin metoda testării consecutive, fără a se baza pe anumite principii de selectare medicul nu are sorți de izbândă în găsirea schemei raționale de tratament individualizat. Este necesară cunoașterea farmacodinamicii principalelor grupuri de medicamente antihipertensive, a particularităților patogeniei HTA la pacientul concret.

Pentru a fi un *antihipertensiv ideal* medicamentul ar trebui să posede anumite calități:

- eficient în monoterapie în cel puțin jumătate din cazuri;
- durată de acțiune lungă (o unică administrare zilnică);
- menținerea răspunsului hemodinamic normal la efortul fizic aerobic și anaerobic;

GRUPELE PRINCIPALE DE PREPARATE ANTIHYPERTENSIVE ȘI REPREZENTANȚII LOR TIPICI

I. DIURETICE

1. Tiazidice (Hidrochlorothiazid)
2. Diuretice de ansă (Furosemid, Acid ethacrinic)
3. Compuși sulfonamidici (Chlorthalidon)
4. Economizatoare de potasiu (Spironolacton, Triamteren, Amilorid)

II. BETA-BLOCANTE

1. Cardioselective (beta-1) (Talinolol, Atenolol, Metoprolol)
2. Necardioselective (beta-1 + beta-2) (Propranolol, Oxprenolol)
3. Cu acțiune complexă (beta + alfa) (Labetolol)

III. SIMPATICOLITICE

1. Predominant centrale (Clonidină, Metildopa, Guanabenz, Guanfacină)
2. Periferice (Guanetidină)
3. Cu acțiune centrală și periferică (Reserpină, Urapidil)
4. Alfa-adrenoblocante (Prazosin, Phentolamină)
5. Ganglioblocante (Trimetafan, Pentamină)

IV. VASODILATATOARE

1. Miovasculorelaxante (Hidralazină, Diazoxid, nitrati, Nitroprusiat, Minoxidil, Molsidomină)
2. Calcium-blocante (Nifedipină, Verapamil, Diltiazem, Nisoldipină)

V. INHIBITORI AI SISTEMULUI RENINA-ANGIOTENSINĂ

1. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (Captopril, Enalapril, Lisinopril)
2. Antagoniști ai angiotensinei II (Saralazin, Lozartan)

- acțiune favorabilă asupra hemodinamicii: reducerea RTP, menținerea DC, îmbunătățirea compliantei arteriale, menținerea perfuziei organelor vitale;

- efecte metabolice favorabile;
- lipsa toleranței sau pseudotoleranței;
- să nu provoace retenția reflectorie a lichidului sau stimularea mecanismelor neurohormonale;
- să provoace regresia HVS și schimbările structurale ale peretelui vascular, să amelioreze compliancea diastolică și sistemică, performanța VS, să suprime ectopismul ventricular (în caz dacă este prezent);
- să reducă afecțiunile tuturor organelor-țintă: cardiace, cerebrovascular, retinale și de artere mari;
- rată mică a efectelor secundare și o bună calitate a vieții;
- să nu deterioreze bolile asociate și să nu interfereze cu acțiunea altor medicamente.

Majoritatea medicamentelor antihipertensive utilizate în prezent fac parte din 5 grupe farmacologice (*tabelul 5.1*)

Fiecare din medicamentele antihipertensive este capabil să normalizeze TA, dar mecanismul acțiunii și consecințele metabolice pot fi diametral opuse. Salureticele produc pierderea lichidului și micșorarea masei corporale, propranoloul cauzează retenția hidrosalină și sporirea greutății corpului. Potasiemia crește la terapia cu spironolactonă și diminuează în urma salureticilor. Creatinina serică rămâne neschimbată la tratamentul cu saluretice și crește la aplicarea spironolactonei, ca urmare a diminuării filtrației glomerulare. Activitatea reninei și concentrația aldosteronului sporesc la tratamentul cu saluretice și cu spironolacton și diminuează la beta-blocante. Diferite droguri se deosebesc și în vedere capacitatea de prevenire a HVS, prin gradul de interferență cu metabolismul glucidic, lipidic și al acidului uric. Deopotrivă cu efectele hemodinamice (în repaus și la efort) și asupra funcțiilor sistemului nervos central aceste aspecte influențează decizia medicului în fiecare situație concretă. Neapărat se va ține cont de interacțiunea dintre medicamentele antihipertensive cu cele folosite de pacient în legatură cu patologia concomitentă (spre exemplu, dintre adrenoblocante și antidepresantele triciclice).

Programul gradual în trepte al terapiei hipertensiunii arteriale a fost și rămâne la baza tratamentului îndelungat, cu unele modificări în strategia actuală, față de programul recomandat inițial de OMS în 1978 (3).

TREAPTA I - monoterapie

unul din următoarele medicamente:

- diuretic;
- beta-blocant;
- calcium-blocant;
- inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei;
- clonidină;

TREAPTA a II-a

se asociază cu alt medicament din lista de la treapta 1

TREAPTA a III-a

la medicația treptei 2 se asociază:

- hidralazină
- sau
- prazosină;

TREAPTA a IV-a

se adaugă un antihipertensiv de rezervă

- guanetidină;
- minoxidil.

DIURETICELE UTILIZATE ÎN TERAPIA HIPERTENSIUNII ARTERIALE

| Denumirea generică | Medicament | Doza/tb mg | Doza/24h mg | Durata acțiunii, h |
|---------------------------------------|--|---------------|----------------|--------------------|
| TAZIDICE | | | | |
| Hidrochlorothiazid (Dichlothiazid) | Esidrex, Nefrix, Oretic, Hypothiazid, Hydro-Diuril | 25 100 | 25-100 | 12-18 |
| Chlorothiazid | Diuril | 250 500 | 250-500 | 6-12 |
| Cyclothiazid | Anhydron, Valmiran | 2 | 1-2 | 18-24 |
| Cyclomethiazid | Navidrex, Salimid | 1 | 1-2 | 20-24 |
| Hydroflumethiazid | Saluron, Hydrenox | 25 | 25-50 | 18-24 |
| Benzithiazid | Exna, Aquatag, Edemex, Diucen, Lemazide | 10 50 | 25-50 | 12-18 |
| Bendroflumethiazid | Naturetin | 2,5; 5,0 | 5-20 | 18-36 |
| Thiabutizid | Ufrax, Butizide | 5 | 5-15 | 6-12 |
| Bendrofluazid | Aprinox, Cetyl | 5 | 5-20 | 18 |
| Methyclothiazid | Enduron, Aquatensen | 2,5 5 | 2,5-10 | 24-48 |
| Trichlormethiazid | Methahydrin, Naqua | 2 | 2-4 | 24-48 |
| Polythiazid | Renese, Nefril, Drenusi | 1;2;4 | 1-4 | 24-28 |
| COMPUSI SULFONAMIDICI | | | | |
| Chlorthalidone | Hygroton, Oxodolin, Uranyl, Oradil | 25, 50,100 | 12,5-50 | 24-72 |
| Clopamid | Brinaldix, Adurix | 20 | 20-60 | 8-18 |
| Quinethazon | Hydromox | 50 | 50-100 | 18-24 |
| Metolazon | Diulo, Zaroxolyn | 2,5; 5,10 | 2,5-10 | 24 |
| Indapamid | Lozol, Arifon, Fludex Tertensif | 2,5 | 2,5-5 | 24 |
| DIURETICE DE ANSA | | | | |
| Furosemid | Lasix, Furantil | 40 | 40-480 | 4-6 |
| Acid ethacrinic | Lasilix | 20/fiola | | |
| | Uregit, Edecril, | 50,100 | 50-400 | 8-12 |
| Bumetamid | Crinuril | 50/fiola | | |
| | Bumex | 0,5;1 | 1-2 | 6-8 |
| ECONOMIZATOARE DE POTASIU | | | | |
| Spironolacton | Aldactone, Verošpiron | 25; | 25-200 | 8-12 |
| | Osirol | 50;100 | | |
| Triamterene | Dyrenium, Dytac, Pterofen | 50 | 50-200 | 8-12 |
| Amilorid | Amuril, Midamor | 5;10 | 10-20 | 8-12 |

5.2.3 Caracteristica principalelor medicamente antihipertensive

5.2.3.1 Diureticele

În monoterapie sunt folosite foarte des în special la hipertensivii cu semne clinice de retenție a sodiului și apei (forme volumdependente, hiporeninemice) și fără manifestări de hipersimpaticotonie. Avându-se în vedere prețul mic și eficiența satisfăcătoare încă acum câțiva ani constituiau cel mai des prescris în monoterapie antihipertensiv în țările occidentale.

În zilele noastre tot mai mult crește popularitatea monoterapiei cu preparate noi din grupele IECA și antagoniștilor de calciu, dar diureticele se folosesc în majoritatea cazurilor de terapie asociată (întră în componența majorității absolute a medicamentelor combinate). Deosebit de utilă este asocierea lor cu substanțele care au contraefect retenția de sare și apă; sunt component indispensabil al tratamentului la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Realizarea efectului antihipertensiv este complexă: scăderea inițială a volumului sanguin și a DC este urmată peste câteva săptămâni-luni de scăderea RPT (depleția sodică micșorează tonusul bazal și răspunsul musculaturii arteriolare la influențele presoare, se stimulează secreția PG cu efect vasodilatator).

Diureticele tiazidice sunt cele mai utilizate (se aplică din 1958). *Avantaje:* cost redus, acțiune călduroasă și prelungită, toleranță bună, absența efectului sedativ. Mecanismul de acțiune constă în blocarea reabsorbției sodiului (dar și a kaliului, magneziului) și apei în porțiunea proximală a tubului contort distal.

Dezavantaje:

- hipokaliemie importantă (uneori cu hipomagneziemie) cu manifestări clinice, inclusiv efect aritmogen;
- hiperuricemie (retenție renală de acid uric) și acutizarea gutei;
- reducerea secreției insulinei și scăderea toleranței la glucide;
- hiperlipoproteinemie (ridică nivelul fracțiilor aterogene - TG, LDL și VLDL);
- alcaloză metabolică;
- deshidratare;
- neficiență sau chiar agravare în insuficiență renală cronică.

Pentru a contracara efectele secundare ale tiazidicelor se recomandă folosirea dozelor minime, spre exemplu, doza inițială de chidrochlorthiazidă de 12,5 mg/zi în loc de cea recomandată anterior de 100 mg/zi. Într-o serie întreagă de lucrări s-a demonstrat, că dozele mici (echivalente cu 12,5 mg hidrochlorthiazidă) coboară TA la fel de bine ca și dozele mari (echivalente cu 100 mg/zi), dar permit evitarea majorității efectelor metabolice.

FACTORII SUPLIMENTARI DE RISC AL HIPOKALIEMIEI LA TRATAMENTUL ANTIHIPERTENSIV CU DIURETICE SPOLIATOARE DE POTASIU

- tulburări gastro-intestinale ca: diareea, sindroamele de malabsorbție, vomă persistentă, drenuri sau stome intestinale ori biliare;
- diabet zaharat decompensat;
- tratament cu corticosteroizi sau hipercorticism (Cushing) spontan;
- episoade de hipokaliemie documentată în antecedente;
- aldosteronism secundar (ciroza hepatică etc.);
- tubulopatii renale cu urina alcalină;
- alcaloză metabolică;
- sudorăție excesivă.

Diureticile de ansă sunt indispensabile în urgențele hipertensive (datorită efectului mai puternic și mai prompt) și la HTA cu insuficiență cardiacă marcată. Pot fi folosite la diabetici și la bolnavii cu creatinina majorată, când tiazidicele nu sunt eficiente sau chiar agravează insuficiența renală (prin creșterea rezistenței vasculare renale). Efectul asupra metabolismului lipidic este mai puțin pronunțat față de tiazidice.

Se aplică rar în terapia planică a HTA:

- în special în insuficiența renală avansată, deoarece își păstrează eficiența și la rate foarte reduse (sub 5 ml/min) ale filtrației glomerulare și nu diminuaează circulația renală; acești pacienți pot necesita administrarea în doze de câteva sute miligrame zilnic;

- ca alternativă tiazidicelor în HTA rezistentă. (La unii pacienți, chiar și dozele maxime de tiazidice nu blochează complet retenția sodică perpetuată de medicația antihipertensivă concomitantă, cauzând rezistență sau pseudotoleranță. Substituirea cu furosemid TAs peste 180 mm Hg peste o perioadă de timp retenția sodiului și restabilește eficiența antihipertensivelor);

- la hipertensivii cu insuficiență cardiacă avansată.

În tratamentul hipertensiunii arteriale moderate furosemidul este mai puțin eficient ca tiazidicele.

ACTIONEA Natriuretică moderată a diureticelor economizatoare de potasiu se îmbină cu efectul antikaliuretic.

Spironolactona blochează receptorii aldosteronului în celulele tubulare (antagonist concurrent direct), iar triamterenul și amiloridul acionează în aceeași direcție asupra metabolismului natriu-kaliu la nivelul tubului distal contort, dar printr-un mecanism independent de mineralocorticoizi.

Spironolactona se folosește (din 1960) ca remediu patogenetic în aldosteronismul primar (sindromul Conn) și în formele secundare de hiperaldosteronism. Se aplică și pentru a contracara spolierea de potasiu în terapia cu saluretice, permitând reducerea reciprocă a dozelor în stările cu aldosteronism secundar ca ciroza hepatică, insuficiența cardiacă. Efectul diuretic este moderat.

Dezavantaje:

- acidoză metabolică;
- contraindicat în insuficiența renală severă sau în IR acută;
- hiperkaliemie.

Efecte secundare frecvente:

- impotență sexuală;
- ginecomastie;
- amenoree;
- crampe intestinale.

De menționat că eficiența diuretică poate fi redusă semnificativ chiar și de doze mici de aspirină. Dozele obișnuite nu depășesc 100-150 mg/zi în afară de perioada preoperatorie în legătură cu sindromul Conn, când pot fi ridicate la 300-400 mg/24 h.

AMILORIDUL (folosit din 1969) și *TRIAMTERENUL* (din 1961) au aceleași contraindicații și o eficiență mai mică decât spironolactona. Sunt folosiți în special în combinație cu diureticile kalium-spoliatoare.

Se introduc în practica clinică tot mai multe diuretice noi, unul dintre cei mai interesanți fiind *INDAPAMIDA*. Acest derivat sulfamidic netiazidic, în afară de efectul diuretic, care nu este însotit de kaliurie, posedă și efect antihipertensiv extrarenal vasodilatant. Este singurul diuretic care induce regresia HVS și singurul lipsit de acțiune aterogenă. Indapamida își menține acțiunea și în insuficiența renală și, de asemenea, nu s-a constatat cumularea ei în această situație, probabil datorită intensificării *clearance-ului* hepatic.

Terapia antihipertensivă cu diuretice în doze mici (12,5 mg/zi de hidrochlorthiazidă) întărită prin restricția de sare și folosirea produselor bogate în kaliu (fructe și legume) este eficientă și cu efecte secundare practic neglijabile, continuând să rămână terapie de bază la treapta întâia sau terapie asociată altor medicamente la treptele următoare. S-a mai menționat, că eficiența ei se manifestă evident numai după 3-4 săptămâni de administrare. La controalele periodice anuale (eventual la 6 luni) se va efectua determinarea potasiemiei, glicemiei, acidului uric și trigliceridelor. Hipokaliemia, care poate eventual apărea, este de mică intensitate și asimptomatică. Corecție (asociere de diuretice economizatoare de potasiu sau suplementare orală) necesită numai cazurile simptomatische cu kaliemia sub 3,5 mEq/l, care se observă foarte rar în cursul tratamentului cu doze mici și moderate (în acest caz se ridică problema unui hiperaldosteronism). Dacă asocierea economizatoarelor de potasiu nu rezolvă situația, atunci se recurge la suplimentarea orală cu kaliu mai ales în prezența edemelor, sau la necesitatea administrării cardiotonicelor. De obicei la o hipokaliemie de 3,0-3,5 mEq/l este nevoie de 40-80 mEq kaliu suplimentar pe zi. Pentru a evita ulceratiile intestinului subțire se vor prefera tabletele retard de clorură de kaliu.

CARACTERISTICA UNOR BETA-BLOCANTE

| Denumirea generică | Medicament | Sele | ASI | HDL | LDL | Doza/ab, mg | Doza/zi, mg |
|--------------------|---|------|-----|-----|-----|-------------|-------------|
| Acebutolol | Sectral, Prent | + | + | | | 200, 400 | 400-1200 |
| Atenolol | Tenormin, Tenolol, Catenol | + | - | < | < | 25, 50, 100 | 50-300 |
| Metoprolol | Beloc, Betaloc, Lopressor, Prelis, Sigaprolol | + | - | < | > | 50, 100 | 100-400 |
| Nadolol | Corgard, Solgol | + | - | | | 40, 80 | 80-320 |
| Oxprenolol | Trasicor | - | + | < | < | 20-80 | 60-400 |
| Pindolol | Visken | - | +++ | > | < | 5 | 10-45 |
| Propranolol | Inderal, Obsidan, Anaprilin, Dociton | - | - | < | < | 10, 40, 160 | 60-320 |
| Timolol | Blocadren | - | - | | | 10 | 10-50 |

Notă: ASI - acțiune simpatomimetică intrinsecă
 HDL - lipoproteidele cu densitatea înaltă
 LDL - lipoproteidele cu densitatea joasă
 Sele. - selectivitatea

5.2.3.2 Beta-blocantele

Preparatele acestui grup prin mecanism competitiv împiedică interacțiunea catecolaminelor cu adrenoreceptorii de tip beta, anihilând astfel acțiunea mediatorilor. Interacțiunea beta-blocantelor cu adrenoreceptorii este concurentă și reversibilă, efectul lor se poate suprima, depăși prin concentrații sporite de mimitice.

Beta-adrenoreceptorii se subdivizează în 2 grupuri:

beta-1-receptori, predominant aflați în miocard și rinichi; stimularea lor provoacă efect inotrop, dromotrop și cronotrop pozitiv și creșterea secreției reninei în aparatul juxtaglomerular (evident că blocada receptorilor va provoca efecte diametral opuse);

beta-2-receptori, predominant în bronhii și musculatura netedă vasculară; stimularea lor produce vasodilatație și dilatarea musculaturii bronhiilor (blocada acestor receptori va induce bronhospasmul și vasoconstricția).

Actualmente se folosesc beta-blocante din două clase: *neselective* (blochează beta-1 și beta-2 receptorii, conducând uneori la spasm bronșic și vasoconstricție periferică) și, aplicate mai recent, *cardioselective* (beta-1), care selectiv blochează adrenoreceptoarea cardiacă și renală. Selectivitatea se păstrează numai la dozele limitate; la doze mari sau la pacienții cu reactivitate bronșică exagerată ele pot duce la bronhoconstricție.

În afara de cardioselectivitate beta-blocantele se deosebesc și prin alte proprietăți farmacodinamice și farmacocinetice. Unele, datorită asemănării moleculare cu catecolaminele, concomitent cu blocada receptorilor induc și o stimulare a lor, producând efecte agoniste. Această proprietate a beta-blocantelor a fost numită *activitate simpatomimetică întrinsecă (ASI)*. Preparatele cu ASI produc o bradicardie mai puțin pronunțată.

Liposolubilitatea unor beta-blocante (propranolol, metoprolol, oxprenolol) permite penetrarea lor în sistemul nervos central și producerea reacțiilor adverse de tipul somnolenței, viselor terifiante, halucinațiilor (extrem de rar). O altă diferențiere a beta-blocantelor o face prezența sau absența activității de stabilizare a membranei celulare, datorită căreia unele preparate au acțiune antiaritmică.

Efectul hipotensor al beta-blocantelor se realizează în principal prin reducerea debitului cardiac (proprietăți inotrope și cronotrope negative) și micșorarea activității reninei plasmaticice. În plus, ele modifică sensibilitatea baroreceptorilor (reajustare), inhibă beta-receptorii presinaptici, exercită acțiune centrală, modifică biosinteza catecolaminelor și a PG.

În monoterapie beta-blocantele sunt deosebit de efective la pacienții cu evoluția labilă a HTA, la persoanele tinere cu semne de hipersimpaticotonie, la sindromul hiperkinetic. Indicație pentru tratamentul cu aceste droguri servește asocierea HTA cu cardiopatia ischemică (sunt eficiente în tratamentul anginei pectorale și în profilaxia secundară a infarctului miocardic), cu tulburările de ritm, suspectarea hiperreninemiei (HTA renovasculară, malignă). În HTA din feocromocitom beta-blocantele se prescriu în asociere cu alfa-blocante.

Eficiența în stadiile inițiale ale HTA este destul de înaltă (circa 60% la propranolol) și se majorează prin asocierea diureticelor. Dozele de susținere variază foarte mult de la caz la caz. Spre exemplu, la propranolol ele ar putea fi și 80-120 mg/zi, dar și 240-600 mg/zi. Noi am aplicat și 960 mg/zi (!) fără efecte secundare, iar în literatură sunt comunicări despre folosirea a 3000 (!!?) mg propranolol pe zi.

Beta-blocantele sunt *contraindicate* la obstrucția bronșică, bradicardie, insuficiență cardiacă congestivă (ultimii ani se folosesc, dar în doze minime), blocurile atrio-ventriculare și sino-atriale, la diabetul zaharat în cetoacidoză și în timpul terapiei hipoglicemante (deoarece maschează răspunsul simpatic obișnuit la hipoglicemie), în sindromul Raynaud, ateroscleroza obliterantă și la tratamentul cu psihotropele din grupul inhibitorilor MAO.

De obicei sunt bine tolerate. Necesită atenție la suprimare deoarece, fiind deprivată de impulsăția adrenergică, celula își multiplică receptorii respectivi, care la suspendarea drogului fac ca influxul adrenergic normal să provoace răspuns excesiv. Au fost comunicate cazuri de exacerbare a anginei pectorale la pacienții cu BIC. Printre efectele adverse se notează: bradicardii pronunțate, bloc atrio-ventricular, bronchoconstricție, răcirea extremităților, sindrom Raynaud, dislipoproteinemie, parestezii, cefalee, amețeli, somnolență, depresii, slăbiciune, apatie, grețuri, diaree, constipație, oboseală. Efectele secundare din partea sistemului nervos central apar mai des la persoanele în vîrstă și pot fi minimalizate prin administrarea preparatelor cu liposolubilitatea mai mică decât atenololul, acebutololul, nadololul, care pătrund în creier în cantități mai mici.

Spectrul larg de beta-blocante permite alegerea medicamentului necesar. Spre exemplu, la pacienții cu patologie bronho-pulmonară se folosesc cu succes preparatele cardioselective (*tabelul 5.4*) în doze limitate; pindololu datorită ASI pronunțate se poate aplica în cazurile cu tendință spre bradicardie și la pacienții cu dislipoproteinemie inițială. De menționat că acțiunea nefavorabilă a unor beta-blocante asupra spectrului lipidelor plasmatic se observă la aplicarea îndelungată (un an și mai mult). Din cauza acțiunii negative asupra spectrului lipidic și ratei înalte a efectelor secundare, beta-blocantele tradiționale nu mai sunt recomandate pentru terapia antihipertensivă inițială în toată populația. Ele rămân de folos la pacienții cu BIC confirmată, fiind substituite la hipertensivii din populația generală de alte beta-blocante, ca spre exemplu, labetololul, care pe lângă efectul pozitiv asupra lipidelor mai este și bine tolerat.

Beta-blocantele deseori se asociază cu diureticile ca, de exemplu, în preparatele *Viskaldix* (pindolol 10 mg, clopamid 5 mg), *Tenoretic* (atenolol 50 mg sau 100 mg plus chlorthalidon 50 mg/tabletă) sau se adaugă la vasodilatatoarele care produc hipersimpaticotonie reflectorie. Îmbinarea beta-blocantelor cu anticalcicele, îndeosebi în doze mari, necesită o atenție deosebită deoarece se pot suma efectele inotrop și cronotrop negative, prezente la preparatele ambelor grupuri.

Recent au fost introduse în practica clinică beta-blocante cu proprietăți deosebite. Spre exemplu, **labetololul** (*Trandate, Albetol, Normodyne*) pe lângă blocada neselectivă a beta-receptorilor, realizează și blocarea selectivă a receptorilor alfa-1 (postsinaptici), acțiune similară prazosinului. Datorită acestor mecanisme labetalolul nu modifică frecvența contracțiilor cardiace și volumul circulant, coborând TA datorită reducerii RPT. Este bine tolerat în dozele medii orale 400-500 mg/zi. În forma parenterală are acțiune rapidă și se folosește în urgențele hipertensive. Unele preparate nu numai că sunt cardioselective (nu blochează beta-2 receptorii) ci sunt chiar în stare să stimuleze beta-2 receptorii (contra beta-1, pro beta-2): *celiprolol, carvedilol, dilevalol*.

**SIMPATICOLITICELE DE UZ CURENT
ÎN TRATAMENTUL DE AMBULATOR AL HIPERTENSIUNII ARTERIALE**

| <i>Denumirea generică</i> | <i>Medicament</i> | <i>Doza de menținere, (mg/24 h)</i> | <i>Frecvența administrarii (ori/ 24 h)</i> | <i>Durata acțiunii (ore)</i> |
|-------------------------------------|--|-------------------------------------|--|------------------------------|
| <u>Acțiune predominant centrală</u> | | | | |
| Metildopa | Dopegyt, Aldomet, Presinol | 250-2000 | 2 | 6-12 |
| <u>Clonidin</u> | | | | |
| | Clophellinum, Catapres, Haemiton, Catapressan | 0,2-0,8 | 2 | 6-12 |
| Clonidin emplastru | Catapres-TTS | 1 emplastru (0,1;0,2; 0,3 mg) | săptămânal | 7 zile |
| Guanfacin | Estulic, Tenex | 1-3 | 1 | 12-24 |
| <u>Guanetidin</u> | | | | |
| | Octadin, Ismelin, Isobarin, Sanotensin | 12,5-300 | 1 | 24 |
| <u>Reserpine</u> | | | | |
| | Serpasil, Hiposerpil, Rausedyl | 0,1-0,25 | 1 | 24 |
| Urapidil | Ebrantil | 30-90 | 1 | 24 |
| <u>Prazosin</u> | | | | |
| | Minipress, Hipopase, Pratsiol, Sinetens | 2,5-20 | 2 sau 3 | 3-6 |
| Prazosin prolongat | Minipress XL | 2,5-20 | 1 | 24 |
| Doxazosin | Cardura | 2-8 | 1 | 24 |

Notă: Beta-adrenoblocantele sunt, de asemenea, simpatolitice, dar folosirea lor frecvență și numărul mare de reprezentanți a făcut necesară prezentarea în grup separat (vezi tabelul 5.4)

5.2.3.3 Simpaticoliticele

a) Preparatele din grupa simpaticoliticelor *CU ACȚIUNE PREDOMINANT CENTRALĂ* (clonidina, metildopa, guanabenz, guanfacina) de-a lungul câtorva decenii au stat la baza tratamentului hipertensiunii arteriale (metildopa se folosește din 1960). Efectul lor antihipertensiv este legat de stimularea alfa-2-adrenoreceptorilor în trunchiul cerebral și în hipotalamus, fapt ce provoacă micșorarea impulsăției simpatice din sistemul nervos central și, prin urmare, a TA, frecvenței cardiace și RPT. Eficiența lor este comparabilă cu cea a hipotensivelor din alte grupuri farmacologice mari; ele nu influențează metabolismul lipidic, nivelul glucozei serice și funcția renală.

Efectele secundare cele mai frecvente la simpaticoliticele cu acțiune centrală sunt xerostomia, somnolența, fatigabilitatea, care apar până la 30% din pacienți la inițierea terapiei, dar au tendința să se diminueze la continuarea tratamentului. Mai puțin frecvent se observă hipotensiunea ortostatică, disfuncția sexuală, scăderea capacitatei de muncă intelectuală, a tonusului psihic, depresiile. Necesită atenție deosebită la persoanele în vîrstă datorită acțiunii asupra funcției baroreflexorii și a sistemului nervos central.

Metildopa (Aldomet, Dopegyt, Presinol) are și reacții adverse relativ specifice. Testul Coombs pozitiv se observă la 10%-20% din pacienții care urmează preparatul timp îndelungat (cățiva ani), dar anemia hemolitică se dezvoltă numai într-o proporție mică din cazuri (sub 1%). Manifestările alergice, dezvoltarea agranulocitozei, stărilor febrile, artralgiilor se observă uneori, de aceea impun necesitatea unei supravegheri mai atente. Metildopa nu este indicat în hepatitele active, dar se consideră indicat în tratamentul gravidelor. Poate reduce eficiența preparatelor de L-dopa în tratamentul bolii Parkinson.

Clonidina (Haemiton, Clophellinum, Catapres, Catapressan) este unul din cele mai des folosite (din 1966) droguri antihipertensive. Sedarea, somnolența, uscăciunea gurii, constipațiile, depresiile se întâlnesc deseori, câteodată necesitând stoparea medicației. La întreruperea tratamentului, mai ales la doze mari, se pot dezvolta crize hipertensive simpatoadrenalice cu valori ale TA chiar mai mari decât până la începerea tratamentului, cu cefalee, vomă, anxietate, cu agravarea insuficienței coronariene. Ele necesită revenirea la clonidină (parenteral) sau introducerea beta- sau alfa-adrenoblocantelor. Reacții la întreruperea tratamentului nu se observă la folosirea formei transdermale a clonidinei, care asigură o resorbție lentă a medicamentului și are un efect hipotensor pentru 5-7 zile.

Clonidina este *contraindicată* la depresii, alcoolism și relativ contraindicată pacienților cu profesii, care necesită atenție sporită: piloti, șoferi etc. Înrăutățește acomodarea oculară, în schimb se folosește cu succes în glaucom. Poate provoca diminuarea funcției sexuale.

Este efectivă în urgențele hipertensive - i.v. sau subcutan 0,5-1,0 ml soluție de 0,01% (0,05-1,0 mg). În crizele hipertensive se poate folosi și sub formă de pastile (0,15-0,3 mg sublingual + 40-80 mg furosemid enteral). Administrarea i.v. se însoțește în primele 15-30 minute de o creștere tranzitorie a TA, produsă de stimularea directă a alfa-1-adrenoreceptorilor.

Clonidina se poate asocia cu un diuretic sau cu un antagonist de calciu. Dozele uzuale în monoterapie sunt 0,15-0,45 mg/zi, până la maxim 0,90 mg/24 h, administrate în 3 prize. Uneori se poate administra în 2 prize zilnice, mai ales la asocierea cu diuretice.

Printre avantajele clonidinei se consideră lipsa reacțiilor ortostatice (nu inhibă baroreflexul), posibilitatea administrării în insuficiență renală cronică (nu influențează debitul renal) și acțiunea benefică asupra HVS.

Guanfacina (Estulic, Estulin, Tenex) are acțiune asemănătoare cu a clonidinei. Are avantajul administrării într-o priză zilnică și al unor efecte secundare mult mai reduse și mai rare. Foarte rar provoacă fenomenul *rebound*. Se poate asocia cu antidepresante, tranchilizante și cu methildopa. Doze uzuale 1-3 mg/24 h (1 mg/tb), mărirea dozei se face treptat la 6-7 zile.

b) *SIMPATICOLITICELE CU ACȚIUNE PERIFERICĂ* (Guanetidin, Betanidin, Debrisquine, Guanadrel) inhibă eliberarea norepinefrinei (probabil și depozitarea ei) la nivelul neuronilor adrenergici printr-un efect de tip anestezic asupra membranei neuronale. Se produce blocarea selectivă a simpaticului ("simpatectomie farmacologică"). Pentru a acționa sunt transportate activ în interiorul nervilor cu ajutorul unor pompe de amine, care sunt inhibate de antidepresante triciclice, amfetamină, efedrină. Deoarece nu traversează bariera hematocerebrală sunt lipsite de efecte secundare din partea sistemului nervos central (în afară de cele mediate prin hipotonii ortostatice).

Blocada simpaticului produce micșorarea DC și RTP, inhibarea reflexelor care controlează rezistența și capacitatea vaselor, conducând la micșorarea TA. Hipotensiunea se accentuează în ortostatism și la efort fizic (blocarea vasoconstricției mediate simpatic duce la acumularea săngelui în membrele inferioare). Reacțiile ortostatice grave, îndeosebi în orele matinale și la efort fizic, constituie cel mai frecvent și mai neplăcut efect secundar al acestor preparate, care limitează mult aplicarea lor. În prezent tratamentul cu guanetidină este rezervat numai cazurilor severe de HTA, care nu cedează altor medicamente.

Pentru prevenirea reacțiilor ortostatice se recomandă ridicarea treptată în ortostatism, utilizarea ciorapilor elastici, aplicarea medicamentului în priza de seară, nocturnă. Alte acțiuni adverse sunt: slăbiciune musculară, congestie nazală, diaree, dificultăți sexuale, retenția sodică cu apariția sau agravarea edemelor.

Datorită proprietății de acumulare a Guanetidinei (Ismelin, Octadin, Isobarin, Sanotensin) terapia se începe cu doze mici 12,5 mg/zi (1/2 tb), doza se mărește treptat la interval de 2 săptămâni. Efectul hipotensiv se păstrează 10-14 zile după suspendarea medicației. Doza uzualeă 25 mg/zi. Foarte rar se folosesc doze mai mari de 75 mg/24 h. De regulă se asociază cu un diuretic. Este contraindicată în feocromocitom (sporește sensibilitatea la catecolamine și agravează extrem crizele din feocromocitom) și în primele zile după suspendarea antidepresantelor triciclice. Sunt contraindicate chiar și dozele mici de alcool (colaps).

Folosirea guanetidinei este foarte riscantă la persoanele în vîrstă și la cele cu ateroscleroză avansată, la pacienții tineri trebuie considerate tulburările funcției sexuale.

Guanadrelul (și alte preparate mai noi din această grupă) nu cumulează - durata acțiunii 6-8 ore - de aceea sunt mai ușor manevrabile și au un spectru mai restrâns de efecte secundare. Ca și guanetidina, se aplică numai la ultima treaptă de tratament antihipertensiv.

c) Unele preparate antihipertensive au ca loc de acțiune **PORTIUNEA CENTRALĂ ȘI PERIFERICĂ A SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV**.

Reserpina (Rausedyl, Serpasil, Hiposerpil) este primul antihipertensiv introdus în practică (1949). Blochează mecanismele de captare a norepinefrinei în depozitele veziculare ale neuronului adrenergic postganglionar, expunând-o astfel la degradarea de către MAO citoplasmatică. Fondul mobil de catecolamine se epuizează, scade activitatea simpatică.

Efectul periferic este dominant, însă în afară de aceasta, datorită penetrării barierei hematocerebrale, medicamentul poate depozitele centrale de catecolamine și serotonină. Această fapt explică capacitatea preparatului de a regla TA prin efecte centrale și acțiunea lui sedativă. Efectele secundare sunt cauzate de hiposimpaticotonie și, implicit, de manifestări de tonus parasimpatic crescut (bradicardie și tulburări de conducere, mioză, activarea secreției clorhidropeptice uneori cu acutizarea ulcerului gastroduodenal) și de acțiunea centrală: sedare importantă, somnolență, depresie (până la suicid la aplicarea îndelungată necontrolată), amețeli, parkinsonism, insomnie. Amplifică acțiunea depresoriei asupra sistemului nervos central a alcoolului și a barbituratelor, cauzează hipotensiuni grave la aplicarea anesteticelor. Este contraindicată în mastopatie și în fibromatoza uterină. La bărbați poate cauza tulburări sexuale. Congestia nazală se întâlnește în 20% cazuri.

Reserpina și alții alcaloizi ai *Rauwolfia serpentina* se folosesc în prezent în HTA labilă, în stările hiperkinetice și în hipertiroidism. În HTA mai avansată se aplică numai în asociere. Intră în componența multor medicamente combinate (Adelfan, Erpozide, Salutensin, Rauzide etc.) Utilizarea este în declin.

În general se administrează o singură doză de 0,1-0,25 mg/zi; foarte rar se mărește doza la 0,3-0,5 mg/24 h, deoarece crește mult rata efectelor secundare fără o sporire semnificativă a efectului hipotensor. Acțiunea hipotensivă se instalează lent, după câteva săptămâni. Peste câteva săptămâni doza se poate micșora treptat.

Parenteral se aplică i.m. sau foarte lent i.v. câte 0,5-2,5 mg în HTA severă, mai ales în preeclampsie și eclampsie, în formele paroxistice sau ca sedativ (stări maniacale, *delirium tremens*).

Urapidilul (Ebrantil, Alpha-Depressan) la nivel central stimulează alfa-2-adrenoreceptorii presinaptici din jurul nucleului tractului solitar, urmată de deprimarea centrului medular (asemănător clonidinei), iar la periferie se prezintă ca blocant neselectiv al alfa-1-receptorilor postsinaptici (asemănător prazosinului). Efectul periferic este de zeci de ori mai puternic decât cel central. (Mai posedă și efect antihiataminic pe receptorii H-1). În rezultat, preparatul micșorează RTP și reduce tonusul sistemului nervos simpatic, astfel că nu permite tăhicardia reflectorie și mărirea ARP. Nu posedă acțiuni metabolice malefice, necesită administrare zilnică unică. Doze uzuale 30-90 mg/24 ore.

d) *ANTAGONIȘTII ALFA-ADRENORECEPTORILOR*. Pot interacționa sau cu receptorii postsinaptici (alfa-1) sau și cu receptorii postsinaptici și cu cei presinaptici (alfa-2).

Din grupul alfa-blocantelor neselective (alfa-1 plus alfa-2) fac parte phenoxybenzamina, *phentolamina* (regitina) și pyrroxanul. Acționând asupra alfa-1 receptorilor (postsinaptici) produc dilatare arteriolară și venulară și, ca urmare, scăderea TA. Blocada adrenoreceptorilor presinaptici (alfa-2) provoacă pierderea retrocontrolului asupra eliberării de norepinefrină în spațiul sinaptic. Ca urmare, are loc stimularea excesivă a beta-1-adrenoreceptorilor ce provoacă tăhicardie, creșterea ARP etc.

Efectul antihipertensiv de scurtă durată le face aplicabile numai în crizele hipertensive, în special în cele din feocromociton (în asociere cu un beta-blocant). Alte indicații se rezumă la pregătirea preoperatorie pentru ablația feocromocitonului și ca test diagnostic în forma cu HTA permanentă a feocromocitonului. Uneori sunt efective în crizele diencefalice.

Printre blocanții selectivi ai adrenoreceptorilor postsinaptici (alfa-1) pot fi enumerate prazosinul, terazosinul, trimazosinul, doxazosinul și.a.

Prazosinul (Minipress, Hipovase, Sinetens, Pratsiol) blochează selectiv receptorii alfa-1 (postsinaptici), inhibând vasoconstricția, indusă de norepinefrină. Datorită faptului că alfa-2-receptorii (presinaptici) rămân neblocati se păstrează *feed back*-ul de inhibiție a secreției norepinefrinei. Drept urmare, nu are loc stimularea excesivă a beta-1 receptorilor cu tăhicardie și creșterea ARP ca în cazul alfa-adrenoblocanților neselectivi. Mai posedă și

acțiune de vasodilatare directă (prin inhibarea fosfodiesterazei), mai accentuată însă pe sectorul venos, precum și acțiune bronhodilatatorie. Scăderea TA nu este însoțită de reducerea debitelor regionale renal sau coronarian.

Este lipsit de efecte metabolice nedorite și, de fapt, provoacă reducerea CS total și a LDL-colesterolului și mărește nivelul plasmatic al HDL-colesterolului. Deci, modifică spectrul lipidelor în direcția antiaterogenă și prin aceasta asigură un beneficiu suplimentar în reducerea riscului cardiovascular.

Prazosinul s-a arătat a fi efectiv în toate subgrupele principale de hipertensiivi:

- în HTA esențială necomplicată;
- în feocromocitom;
- în HTA cu insuficiență cardiacă (scade pre- și postsarcina);
- în HTA cu angină pectorală, în special vasospastică;
- în insuficiență renală cronică;
- în astmul bronșic;
- în HTA de sarcină (nu este teratogen).

Poate fi folosit la pacienții cu dislipoproteinemie și cu DZ. Poate fi combinat cu antihipertensivele din toate grupurile principale, inclusiv cu diureticile și cu beta-blocantele. În trialurile clinice nu s-a confirmat impresia inițială despre dezvoltarea relativ ușoară a pseudotoleranței.

Prințre efectele secundare (care sunt destul de frecvente - în aproximativ 10% cazuri necesită discontinuarea tratamentului) pot fi enumerate cefaleia, amețelile, slăbiciunea, retenția ușoară de lichide și hipotensiunea ortostatică nepronunțată. Acțiunile secundare mediate de sistemul nervos central ca uscăciunea în gură, oboseala și disfuncția sexuală se întâlnesc foarte rar. Hipotensiunea ortostatică este deosebit de marcată la aplicarea primei doze. Pentru a preveni "fenomenul primei doze" medicația se va începe cu 0,5 mg seara, la culcare. Următoarele 3-4 zile se vor administra câte 1 mg/24 h. În caz de necesitate doza se mărește treptat la fiecare 3-4 zile, ajungându-se la 4-20 mg/24 h în formele medii și la 30-40 mg/24 h în formele grave. Trecerea la dozele mari se recomandă numai după asocierea diureticului.

e) *GANGLIOBLOCANTELE* au o aplicare limitată, numai în urgențele hipertensive. Deși în astfel de situații o aplicare tot mai largă capătă medicamentele cu acțiune mai selectivă, totuși unele ganglioblocante cu acțiune rapidă și ușor dirijabilă continuă să fie folosite cu scopul micșorării TA în crizele hipertensive și în practica anestezioologică.

Aceste preparate împiedică transmiterea acetilcolinică a impulsurilor și blochează atât ganglionii simpatici, cât și pe cei parasimpatici, într-un coraport diferit la diverse preparate. Blocada parasimpatică poate provoca ileus, pareza vezicii biliare, xerostomia, tulburări de acomodare sau ale funcției

sexuale, retenție urinată. De aceea se folosesc numai în condiții de staționar, care asigură observarea necesară a pacientului și previn reacțiile ortostatice.

Prin blocada simpatică micșorează TA, RPT, tonusul venos și returnarea venoasă, micșorând astfel și DC. *Pentamina* și *arfonadul* (Trimetaphan) în infuzii i.v. se folosesc pentru reducerea dozată a TA în crizele hipertensive cu insuficiență ventriculară stângă (astm cardiac, edem pulmonar).

5.2.3.4 Vasodilatatoarele periferice

A) Miovasculorelaxantele

Coboară TA datorită dilatației musculaturii netede arteriolare. Efectul asupra vaselor de capacitanță este mai puțin pronunțat. Acțiunea vasodilatatoare nu este mediată prin structurile adrenergice, ci se realizează la nivel subcelular direct în celulele musculare prin mecanisme complexe. Unele vasodilatatoare inhibă fosfodiesteraza plasmatică, urmată de acumularea de AMP ciclic, care inactivă miozinkinaza ce se manifestă prin relaxarea musculaturii (minoxidilul, prostaglandinele, diazoxidul, papaverina, teofilina). Alte vasodilatatoare periferice mai induc și modificări în activitatea ATP-azelor din pompele electrolitice de natriu-potasiu (minoxidilul, diazoxidul) sau își realizează acțiunea numai datorită ultimului efect (hidralazină). În cazul prazosinului efectul miorelaxant prin inhibiția fosfodiesterazei este mai slab față de acțiunea vasodilatatoare principală, realizată prin blocada selectivă a alfa-1-adrenoreceptorilor (postsinaptică) (vezi paragraful 5.2.3.3).

Vasodilatația arteriolară reduce RPT, coboară TA și este asociată de o creștere reflectorie a frecvenței contracțiilor cardiace, a volumului sistolic, a DC și a puterii de contracție a miocardului. Aceste schimbări măresc necesitatea miocardului în oxigen și pot manifesta sau agrava o insuficiență coronariană. Efectele secundare provenite din activarea reflectoriei a sistemului simpatic (tahicardie, palpitării, congestie nazală, sporirea contractilității și a DC, eritem) impun necesitatea administrării în comun cu beta-blocante, iar pentru a contracara efectul de retenție hidrosalină se asociază cu diuretice.

Hidralazina (Apressin, Apresoline) se utilizează de mult timp (din 1951), dar a fost readusă în actualitate de când asocierea cu beta-blocantele și cu diureticile i-au sporit eficiența și au micșorat efectele adverse. Pe lângă efectele secundare caracteristice grupei vasodilatatoarelor, mai are un efect specific de a induce lupus eritematos ("lupus hidralazinic") în 10-12% cazuri de tratament îndelungat, în special în doze mari (mai mult de 300 mg/zi). Sindromul lupic este însoțit de apariția anticorpilor antinucleari, de polineurite periferice, dar este, în general, reversibil la stoparea medicamentului (uneori peste mai multe luni sau chiar ani). Hidralazina nu

se indică în boala ulceroasă, mai ales în asocierea cu rezerpină, în viciu mitral sau hipertensiune pulmonară de altă cauză (se consideră că poate majora presiunea în artera pulmonară).

Actualmente se consideră indicată numai în asociere cu beta-blocante și cu diuretice în cazurile de efect nesatisfăcător de la monoterapia sau biterapia cu preparate din aceste sau alte grupuri. Intră în componența Adelphanului și a altor preparate combinate (*tabelul 5.7*).

Minoxidilul (Loniten, Lonolox) are proprietăți asemănătoare cu hidralazina, dar exercită un efect hipotensor mult mai puternic, fiind efectiv în toate formele etiologice și evolutive, inclusiv și la HTA malignă. În cazurile de HTA "refractoră" un scurt tratament cu minoxidil adesea restabilește sensibilitatea medicamentelor convenționale. Datorită proprietății de a nu altera circulația renală se poate folosi în IRC. Spre deosebire de hidralazină este bine suportat, ceea ce permite folosirea îndelungată. Ultima poate fi limitată de apariția frecventă a hipertrigozei, care este reversibilă la întreruperea drogului. Retenția hidrosalină poate fi pronunțată și necesită diuretice în doze seminificative.

În monoterapie nu se aplică, este indicat numai în combinație (cu un beta-blocant și/sau cu un diuretic). Dozele uzuale 5-10 mg/24 h în una sau două prize. Este unanim acceptat ca medicament potențial pentru treapta a patra de tratament ca alternativă la guanetidină. Însă inducerea hirsutismului pronunțat restrâne aplicarea la bolnavii cu HTA gravă și cu IRC.

Molsidomina (Corvaton, Sidnofarm) acționează vasodilatator mai puternic asupra sistemului venos, efectul hipotensor este ușor. Datorită acestor efecte, deopotrivă cu acțiunea coronarodilatantă pronunțată, se aplică mai mult la pacienții cu HTA ușoară și moderată în asociere cu angina pectorală.

Efectul hipotensor al *NITRATILOR* este mai slab față de molsidomină, de aceea ei se folosesc foarte rar în calitate de antihipertensive (sunt suficiente numai în HTA ușoară la bolnavii cu CPI). Infuziile i.v. de nitrati pot fi salvatoare în urgențele hipertensive, în lipsa medicamentelor mai efective.

Nitroprusiatul de sodiu (Nipride, Nipress, Nanipruß) se folosește numai în infuzii, deoarece la aplicarea enterală nu are efect vasodilatator. Acționează (probabil, prin blocaj calcic, dar și prin acțiune directă asupra mecanismului de contracție-relaxare a fibrei musculare din partea grupului Fe-NO) atât pe etajul arteriolar (antihipertensiv), cât și pe cel venos (coboără presiunea venoasă centrală). Are loc o creștere reflectorie a frecvenței contracțiilor cardiace și a ARP. Efectul hemodinamic se instalează odată cu începutul perfuziei și este limitat la durata ei: imediat după închiderea perfuziei TA începe să crească și ajunge la valorile premărgătoare tratamentului în 5-10 minute.

Se administrează în infuzie în ritm de 0,5-8 mcg/kg/min, în dependență

de valorile-țintă ale TA (dizolvând 50 mg nitroprusiat în 500 ml glucoză 5% într-o sticlă fotoprotejată, se aplică 1-6 ml/min cu controlul minutat al TA până la atingerea nivelului tensional dorit).

Este indicat în urgențele hipertensive.

Diazoxidul (Hyperstat, Hypertonal, Proglycem) se aplică la fel exclusiv în urgențe. Efectul vasodilatator apare imediat (30-60 sec), deci se poate folosi în urgențele hipertensive cu risc vital. Se administrează i.v. rapid 1 fiolă, care conține 300 mg substanță activă. Durata efectului hipotensor este de 1-6 ore. Doza maximă admisibilă 1200 mg/24 h.

Fiind un compus tiazidic, poate induce tulburări ale metabolismului glucidic, dar nu posedă nici o acțiune diuretică. Din contra, poate induce retenția natriului, acționând la nivel tubular.

B) Calcium - blocantele (blocanții canalelor lente de calciu, antagoniști ai calciului, blocanți de calciu, anticalcice)

Coboară tensiunea arterială prin micșorarea rezistenței periferice datorită relaxării musculaturii (în special arteriolare) prin mecanisme nemediate adrenergic, deci, asemănător altor vasodilatatoare periferice. În urma blocării selective a canalelor ionice de transportare lenta a calciului în celulă în faza depolarizării are loc o diminuare a concentrației ionilor de calciu în celulă. Concentrațiile mai mici de ioni de calciu în timpul depolarizării cauzează o interacțiune mai slabă a proteinelor contractile din celulele musculare netede, deci, vasodilatația. Posedă, de asemenea, acțiune antiaritmică și antianginoasă, nu provoacă retenția natriului și majorarea ARP.

S-au dovedit eficiente în tratamentul majorității hipertensivilor neselectați, dar sunt indicate, în special, pacienților în vîrstă, deoarece nu induc retenția apei, hipotensiune ortostatică, tahicardie, somnolență, stări depresive, disfuncție sexuală. Se pot utiliza în multe patologii asociate: DZ, afecțiuni bronhopulmonare obstructive, arteriopatii ocluzive. Sunt eficiente în monoterapie în formele hiporeninemice de HTA (probabil, datorită faptului că în aceste forme cu volum crescut, concentrația intracelulară de natriu și de calciu este crescută). Antagoniștii de calciu se folosesc în terapia CPI (indicația majoră fiind angina vasospastică), de aceea se aplică în tratamentul HTA la bolnavii cu BIC. Acțiunea lor antivasospastică se poate dovedi utilă la unii bolnavi cu sindromul Raynaud. Printre avantaje este și faptul că nu provoacă alterări în metabolismul lipidic.

Efecte secundare comune pentru toate medicamentele acestui grup:

- diminuarea contractilității miocardului (în special la doze mari de verapamil);

- constipații (mai pronunțate la verapamil);

- majorează nivelul digoxinei plasmaticice (verapamilul într-o măsură mai mare);

Nifedipina

(*Adalat, Corinfar, Cordafen, Procardia, Aprical, Nifedipat, Nifical, Nifeclair, Fenigidin, Depin, Corotrend*)

Este primul antagonist de calciu din grupa dihidropiridinelor introdus în practică. Actualmente se aplică și alți compuși din această grupă: *nitrendipina* (Bayotensin), *nicardipina* (Antagonil, Loxen), *nisoldipina* (Baymycard), *isradipina* (Vascal, Lomir, Dynacirc), *nilvadipina* (Escor, Nivadol), *felodipina* (Modip, Monolal), *amlodipina* (Norvasc) etc.

Cele mai frecvente efecte secundare ale derivaților dihidropiridinei sunt cauzate de vasodilatație și de activarea reflexă a sistemului simpatic: înroșirea tegumentelor, tahicardie, edeme pretibiale, maleolare și periorbitale.

Nifedipina se folosește sublingual în urgențe (de obicei 2 tablete a câte 10 mg) deoarece, folosită pe această cale, coboră TA în 10-15 minute. La aplicarea pe cale orală efectul se produce peste 30 minute și durează 6-8 ore, deci necesită 3 prize pe zi (există preparate retard, care necesită 2 prize zilnice). Doza obișnuită este de 30-60 mg/24 h, doza maximă - 120 mg/zi. Nu modifică proprietățile excito-conductoare ale cordului (spre deosebire de diltiazem și, în special, de verapamil, la care aceste capacitați sunt pronunțate), de aceea se poate folosi în bradicardii, în blocuri de conducere și se poate asocia cu beta-blocantele și alte simpaticolitice.

Verapamilul

(*Isoptin, Finoptin, Veramex, Calan, Fadicard, Azupamil*)

Este aplicat la hipertensiivii cu manifestări ale CPI, dar în special cu asocierea unor tulburări de ritm cardiac: fibrilație atrială cronică cu alură mare, FA paroxistică, unele variante de tahicardie supraventriculară etc. În acest caz, pe lângă proprietățile vasodilatatoare, se contează pe capacitatea drogului de a prelungi conducerea în nodul AV, de a micșora excitabilitatea exagerată a celulelor atriale, de a întrerupe circuitele re-entry (prin inhibarea potențialelor de acțiune cu "reacție lentă") și de a micșora activitatea nodului sinoatrial. Acțiunea puternică asupra sistemului conductor cere atenție sporită în asocierea cu simpatoliticele, glicozizi și alte medicamente cu efect puternic pe nodul AV. Combinarea cu beta-blocantele este contraindicată deoarece ambele preparate au efecte dromotrop și inotrop negative. În cazul verapamilului efectul inotrop este destul de semnificativ, de aceea nu se prescrie la hipertensiivii cu disfuncție ventriculară marcată.

Diltiazemul

(*Dilzem, Cardizem, Cardil, Diacor, Cordazet, Bi-Tildem*)

Are proprietăți farmacodinamice asemănătoare verapamilului, cu deosebirea că efectele negative crono-, dromo- și inotrop sunt mai puțin pronunțate. Totuși, se aplică și ca antiaritmice în tahicardiile supraventriculare.

În studii experimentale schimbă spectrul lipoproteinelor în direcția favorabilă și întârzie progresarea leziunilor aterosclerotice. În trialuri clinice s-a dovedit eficient la cardiopatia ischemică cu infarct miocardic non-Q. Doza inițială în HTA este de 90-120 mg/zi. La fel ca și celelalte două preparate principale din generația întâi de anticalcice (nifedipina și verapamilul), actualmente este comercializat și sub forme retard.

5.2.3.5 Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei

Își realizează acțiunea hipotensivă datorită blocării transformării enzimatiche a angiotensinei I (A I) în angiotensină II (A II).

Decapeptidul A I se formează din alfa-globulina angiotensinogen sub acțiunea reninei, dar este inactiv. Sub acțiunea altelor proteaze, mai puțin specifice - enzima de conversie a angiotensinei (ECA) - A I se transformă în octapeptidul A II, care este cea mai puternică substanță vasoactivă cunoscută. Stimulând receptorii specifici din organale-țintă, în special musculatura vaselor și corticoadrenală, A II majorează tonusul vascular și stimulează secreția aldosteronului. Conversia A I în A II are loc la contactul cu ECA, aflată în celulele endoteliului vascular, în special în circuitul pulmonar.

În afara de formarea substanței vasoconstrictive A II, enzima de conversie catalizează descompunerea altor peptide vasoactive în forme inactice. Aceasta se referă în special la bradikinină, care pe lângă rolul de mediator al inflamației, mai deține un rol important în reglarea tensiunii arteriale și a metabolismului hidro-salin. Prin întârzierea degradării bradikininei IECA realizează un efect vasodilatator suplimentar. Actualmente sunt suficiente date experimentale, care dovedesc că stimularea producerii de PG E₂ constituie un mecanism important al acțiunii hipotensive a IECA. La acestea se adaugă și inhibiția adrenergică pre- și postsinaptică datorită scăderii producției locale de noradrenalină.

Ca urmare a blocării ECA scade rezistența vasculară periferică și tonusul sistemului nervos simpatic, se micșorează retenția renală a sodiului și apei. Inhibitorii ECA (IECA) coboară TA la toate grupurile de hipertensiivi, indiferent de nivelul reninei plasmaticе, deși inițial ei au fost sintetizați și propuși pentru tratamentul formelor hiperreninemice.

Datorită micșorării postsarcinii, IECA reprezintă medicația de elecție la pacienții cu hipertensiune arterială însoțită de insuficiență cardiacă, mai ales că nu produc nici tahicardie reflexă. Rezultatele trialurilor clinice demonstrează creșterea supraviețuirii pacienților cu insuficiență cardiacă avansată în rezultatul tratamentului combinat cu IECA, diuretice și digitalice.

O altă grupă de pacienți, la care IECA sunt deosebit de indicați, o constituie hipertensiivii cu diabet zaharat, întrucât a fost demonstrată

proprietatea acestor medicamente de a reduce proteinuria și de a întârziadgradarea funcției renale în nefropatia diabetică. Se consideră, că aceastăacțiune se realizează prin intermediul sistemelor locale (intracelulare, tisulare)de renină-angiotensină.

O indicație specială pentru IECA o constituie hipertensiunea renovasculară, în care ei s-au dovedit a fi deosebit de eficienți. Aceasta se explică prin implicarea maximă a sistemului renină-angiotensină-aldosteronîn perpetuarea acestei forme etiologice de HTA.

Tabelul 5.6

INHIBITORII ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI ÎN TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE

| Denumirea | Medicament | Doza de menținere, (mg/24h) | Frecvența administrării (ori/24h) | Durata acțiunii (ore) |
|--------------|--|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| Benazepril | Cibacen | 10 | 1 | 24 |
| Captopril | Capoten, Lopirin Tensiomin | 75-450 | 3 | 4-8 |
| Cilazapril | Inhibace, Dynorm | 1,25-5 | 1 | 24 |
| Enalapril | Vasotec, Enam, Ednit, Renacor, Pres, Xanef | 5-40 | 1 sau 2 | 12-24 |
| Lisinopril | Prinivil, Acerbon, Coric Zestril | 10-80 | 1 | 24 |
| Perindopril | Prestarium, Coversum, Coverex | 2 | 1 | 24 |
| Quinapril | Accupril, Accupro | 5-40 | 1 sau 2 | 12-24 |
| Ramipril | Tritace, Delix Ramace | 1,25-10 | 2 | 12-24 |
| Trandolapril | Gopten | 1-2 | 1 | 24 |

Sunt contraindicați la pacienții cu stenoză bilaterală sau unilaterală pe rinichi unic din cauza riscului major al insuficienței renale.

Un avantaj serios al IECA este proprietatea lor de a preveni și chiar a provoca regresia hipertrofiei ventriculului stâng. Există date despre eficiența inhibitorilor ECA în tratamentul cardiopatiei ischemice și aritmilor cardiaice.

Inhibitorii ECA nu posedă efecte secundare asupra metabolismului lipidic, glucidic și al acidului uric, nu înrăutățesc funcția sexuală și activitatea sistemului nervos central. Au proprietatea de a reține potasiul, de aceea combinația IECA plus diuretic este foarte larg folosită (evidenț, în afară de cele economizatoare de potasiu). Hiperkaliemia se observă rar la pacienții cu funcția renală normală, însă ea se poate dezvolta sub acțiunea terapiei cu IECA la bolnavii cu diabet zaharat, cu insuficiență renală cronică, la cei tratați cu antiinflamatorii nesteroidi, cu economizatoare de potasiu sau în condițiile aportului majorat de kaliu cu alimentația.

Medicamentele, care blochiază producerea de PG E₂, în special metindolul și aspirina, micșorează efectul antihipertensiv al IECA.

Hipotensiunea pronunțată de la prima doză de IECA se observă rar, îndeosebi la pacienții cu hiperreninemie (spre exemplu la cei cu dieta hiposodică sau tratați cu diuretice). Totuși, se recomandă a se începe tratamentul cu doze mici (de exemplu 6,25 mg captopril) și de a încărca diureticele cu câteva zile înainte, dacă permite situația clinică.

Toți inhibitorii ECA se elimină prin rinichi de aceea dozele necesită ajustare la pacienții cu funcția renală compromisă. Toate medicamentele acestei grupe în afară de captopril se absorb bine din tractul gastro-intestinal, numai captoprilul se va administra înainte de masă, altfel se diminuează brusc absorția. Captoprilul necesită minim 2, dar mai bine trei prize zilnice; ceilalți IECA pot fi administrați într-o singură priză zilnică.

Uneori la tratamentul cu captopril se înregistrează o proteinurie, care rar devine importantă clinic (peste 1 g/24 h). Totuși, se cere o monitorizare mai strânsă a proteinuriei cu suspendarea preparatului în unele cazuri. Inhibitorii ECA din generațiile următoare, care nu conțin grupul sulfhidril, provoacă extrem de rar proteinuria, ca și celelalte efecte secundare ale captoprilului legate de prezența acestui grup structural (rash-ul tegumentar, pancitopenia, agranulocitoza, tulburări ale gustului, crampe musculare).

Tusea neproductivă cu agravare nocturnă este efectul advers cel mai frecvent întâlnit în tratamentul cu IECA (până la 20% din pacienți), având drept explicații posibile ridicarea tonusului parasimpatic în urma blocadei ECA, creșterea producerii de PG E2 sub acțiunea bradikininei, modificarea proprietăților receptorilor bronșici. Tusea poate să cedeze la diminuarea dozei, uneori însă necesită suspendarea medicamentului.

Possible explicație a tulburărilor gustative este deficiența de zinc în urma fixării lui în complecșii helati cu IECA. Această proprietate o au și alte medicamente antihipertensive (metildopa, furosemid).

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei găsesc o aplicare tot mai largă în tratamentul hipertensiunii arteriale, atât în monoterapie (la treapta întâi a programului gradual), cât și în combinație cu alte droguri.

PREPARATE ANTIHIPERTENSIVE COMBINATE

| <i>Nume generic</i> | <i>Denumirea comercială (tab./zi)</i> | <i>Doza (mg/mg/mg)</i> | <i>Conținut/tab</i> |
|---|---------------------------------------|------------------------|----------------------------|
| <u>COMBINATIE DE DIURETICE</u> | | | |
| HCTZ/amilorid | Moduretic | 1-2 | 50/15 |
| HCTZ/spironolacton | Aldactazide | 1-2 | 25/25 |
| HCTZ/triamteren | Maxzide | 1-2 | 25/75,50/75 |
| HCTZ/triamteren | Dyazide | 1-4 | 25/50 |
| HCTZ/triamteren | Diutensat | 1-2 | 25/50 |
| Furosemid/amilorid | Logirene | 1-2 | 40/5 |
| Furosemid/ spironolacton | Duraspiron | 1-2 | 20/50 |
| Furosemid/ spironolacton | Spirocomp | 1-2 | 20/50 |
| Xipamid/triamteren | Neotri | 1-2 | 10/30 |
| Xipamid/triamteren | Neotri-mite | 1-2 | 5/15 |
| <u>INHIBITORI ECA CU DIURETICE</u> | | | |
| Captopril/HCTZ | Capozide,Tensobon | 2-4 | 25/15,25/25 50/15,50/25 |
| Captopril/HCTZ | Ecazide | 2-4 | 50/25 |
| Enalapril/HCTZ | Vaseretic | 1-2 | 10/25 |
| Enalapril/HCTZ | Renacor | 1-2 | 10/25 |
| Ramipril/HCTZ | Vesdil 2,5 plus | 1-2 | 2,5/12,5 |
| Ramipril/HCTZ | Delix 2,5 plus | 1-2 | 2,5/12,5 |
| Ramipril/HCTZ | Delix 5 plus | 1 | 5/25 |
| Quinapril/HCTZ | Accuzide | 1-2 | 10/12,5 |
| <u>BETA-BLOCANTE CU DIURETICE</u> | | | |
| Pindolol/clopamid | Viskaldix | 2-4 | 10/5 |
| Propranolol/HCTZ | Inderide | 2-4 | 40/25,80/25 |
| Propranolol prolongat/HCTZ | Inderide LA | 1 | 80/50 120/50 160/50 |
| Atenolol/clortalidon | Tenoretic | 1 | 50/25 100/25 |
| Timolol/HCTZ | Timolide | 1-2 | 10/25 |
| Nadolol/ bendroflumetiazid | Corzide | 1 | 40/5,80/5 |
| Labetalol/HCTZ | Normozide | 2 | 100/25 200/25 300/25 |
| Metoprolol/HCTZ | Metostad | 1 | 100/12,5 |

| | | | |
|--------------------------------------|--------------------|-----|--------|
| Oxprenolol/clortalidon | Trazintenzin | 1-2 | 80/10 |
| Oxprenolol prolongat/ clortalidon | Slow-Tranzintenzin | 1 | 160/20 |

VASODILATATOARE CU DIURETICE

| | | | |
|---------------------|--------------------|-----|-----------------------|
| Hidralazin/HCTZ | Apresazide | 2-4 | 25/25, 50/50 |
| Hidralazin/HCTZ | Apresoline-Exidrix | 2-4 | 25/15 |
| Prazosin/politiazid | Minizide | 2-4 | 1/0.5, 2/0.5 3/0.5 |

SIMPATICOLITICE CENTRALE CU DIURETICE

| | | | |
|---------------------------------|------------------|-------|--------------------------------------|
| Metildopa/clorotiazid | Aldoclor | 2-8 | 250/150 250/250 |
| Metildopa/HCTZ | Aldoril | 2-4 | 250/15 250/25 500/30 500/50 |
| Clonidină/clortalidon | Combipres | 2-3 | 0.1/25 0.2/25 0.3/25 |
| Reserpină/clorotiazid | Diupres | 1-2 | 0.125/250 0.125/500 |
| Reserpină/ meticolotiazid | Diutensen-R | 1-4 | 0.1/2.5 |
| Reserpină/quinetazon | Hydromox | 1-2 | 0.125/50 |
| Reserpina/HCTZ | Hydropres | 1-2 | 0.125/25 0.125/50 |
| Reserpină/ triclorometiazid | Naquival | 1-2 | 0.1/4 |
| Reserpină/ politiazid | Renese-R | 0.5-2 | 0.25/2 |
| Reserpină/ hidroflumetiazid | Salutensin-Demi | 1-2 | 0.125/25 |
| Reserpină/HCTZ | Salutensin | | 0.125/50 |
| | Serpasil-Esidrix | 1-2 | 0.1/25 0.1/50 |
| Reserpină/HCTZ | Birezid | 1-3 | 0.15/10 |
| Reserpină/clortalidon | Demi-Regroton | 1 | 0.25/25 |
| | Regroton | 1 | 0.25/50 |
| Deserpидină/ meticolortiazid | Enduronyl | 0.5-2 | 0.25/50 |
| Deserpидină/HCTZ | Enduronyl-Forte | 0.5/5 | |
| | Oreticyl | 2-4 | 0.125/25 0.125/50 |
| | Oreticyl-Forte | | 0.250/25 |
| Guanetidin/HCTZ | Esimil | 1-4 | 10/25 |
| Rauwolfa/ bendroflumetiazid | Rauzide | 1-4 | 50/4 |

ANTAGONIȘTI DE CALCIU CU DIURETICE

| | | | |
|-------------------------------|-------------|-----|-----------|
| Verapamil/ triamteren/HCTZ | Veratide | 1 | 160/50/25 |
| Nifedipin/mefruzid | Sali-Adalat | 1-2 | 20/12,5 |

ANTAGONIȘTI DE CALCIU CU BETA-BLOCANTE

| | | | |
|----------------------|---------|-----|-------|
| Nifedipin/atenolol | Nif-Ten | 1-3 | 20/50 |
| Nifedipin/metoprolol | Belnif | 1-3 | 15/50 |

ALTE COMBINATII

| | | | |
|--|---------------------|-----|------------------|
| Reserpină/hidralazină | Serpasil-Apresoline | 2-4 | 0,1/25 0,2/25 |
| Reserpină/hidralazină | Adelphan | 2-4 | 0,1/10 |
| Reserpină/ hidralazină/HCTZ | Adelphan-Esidrex | 2-4 | 0,1/10/10 |
| Reserpină/ hidralazină/HCTZ/KCl | Adelphan-Esidrex-K | 2-3 | 0,1/10/10/ 0,6 |
| Reserpină/ hidralazină/HCTZ/KCl | Trirezid-K | 2-3 | 0,1/10/10/0,35 |
| Reserpină/ hidralazin/HCTZ | Ser-Ap-Es | 3-6 | 0,1/25/15 |
| Reserpină/ dihidroergocristin/ HCTZ | Sinipress | 1-3 | 0,1/0,6/10 |
| Reserpină/ dihidroergocristin/ clopamid | Crystepin | 3-4 | 0,1/0,5/5 |
| Reserpină/ dihidroergocristin/ clopamid | Brinerdin | 3-4 | 0,1/0,5/5 |
| Reserpină/ dihidroergocristin/ clortalidon | Neocrystepin | 2-4 | 0,1/0,58/25 |
| Oxprenolol/hidralazin/ clortalidon | Tripress | 1-2 | 80/25/10 |

HCTZ - hidrochlorothiazid

5.3 Medicamente antihipertensive combinate

În tratamentul îndelungat al hipertensiunii arteriale moderate și grave foarte rar este efectivă monoterapia: pentru a spori efectul hipotensor și a contracara efectele adverse se folosesc combinațiile de medicamente din diferite grupuri farmacologice. După ce combinația a fost găsită și testată,

este foarte comod pentru pacient ca drogurile să se administreze într-o singură tabletă în loc de două sau trei. Cu scopul sporirii complianței la medicația îndelungată s-a propus o gamă întreagă de preparate combinate.

Ele au și o serie de neajunsuri:

- dacă medicul începe terapia cu un astfel de preparat, el nu poate ajusta corect doza fiecărui componentă în conformitate cu necesitatea fiecarui pacient individual;

- la un pacient care necesita majorarea dozei unei din medicamentele combinate, mărirea numărului de tablete poate duce la supradozarea celuilalt din componente;

- crește probabilitatea situației când pacientul, necesitând numai unul din medicamente, va fi expus nejustificat efectelor secundare ale celuilalt drog.

Totuși, datorită simplificării regimului de administrare și costului mai redus, preparatele combinate au căpătat o aplicare foarte largă. O parte din aceste medicamente sunt trecute în *tabelul 5.7*.

5.4 Selectarea medicației antihipertensive la pacienții cu patologie asociată

Hipertensiunea arterială este deseori asociată cu alte boli sau alte probleme de ordin medical (spre exemplu, dislipoproteinemia). Pe lângă faptul, că trebuie să fie eficientă, simplă și lipsită de efecte secundare importante (pentru a fi acceptată de pacient pe o perioadă foarte îndelungată - practic pe viață) medicația antihipertensivă mai trebuie să nu deterioreze evoluția altor boli și să nu influențeze negativ alți factori de risc importanți. Informația prezentată în *tabelul 5.8* poate să fie de folos la deciderea medicației.

Tabelul 5.8

MEDICAȚIA ANTIHIPERTENSIVĂ ÎN FUNCȚIE DE CONDIȚIILE SAU BOLILE ASOCIAȚE

| Boala sau condiția asociată de electrică | Medicamentul | Alternativa | Relativ sau absolut contraindicate |
|--|----------------------------|--|---|
| Diabet zaharat | IECA alfa-A SC AC | BB cu ASI VD Indapamidă Labetolol | BB fără ASI Diuretic Metildopa |
| Dislipoproteinemie | alfa-A SC AC | IECA BB cu ASI VD Indapamidă Labetolol | BB fără ASI Diuretic Metildopa SP Reserpina |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Hiperuricemie | IECA alfa-A SC AC | VD Labetolol SP Reserpină | BB fără ASI BB cu ASI Diuretice |
| Insuficiență renală | IECA* alfa-A SC AC | Diuretice* VD Labetolol | BB fără ASI BB cu ASI SP Reserpină |
| Efort fizic | IECA alfa-A SC AC | BB cu ASI Diuretic VD Labetolol Metildopa | BB fără ASI SP Reserpină |
| Insuficiență cardiacă (sistolică) | IECA Amlodipină Diuretic VD Isradipină Nicardipină Nifedipină | alfa-A SC Diltiazem | BB fără ASI BB cu ASI Labetolol SP Reserpină Verapamil |
| Insuficiență cardiacă (sau disfuncție) diastolică | AC | IECA alfa-A BB fără ASI SC Labetolol | BB cu ASI Diuretic VD SP Reserpină |
| Hipertrofia VS | IECA alfa-A SC AC Indapamidă Labetolol | BB fără ASI Reserpină | BB cu ASI Diuretic VD SP |
| Angină pectorală obstructivă | BB fără ASI AC | IECA alfa-A SC Diuretic Labetolol | BB cu ASI VD SP Reserpină |
| mixtă | BB fără ASI AC | IECA alfa-A SC Diuretic Labetolol | BB cu ASI VD SP Reserpină |
| spastică | AC alfa-A | IECA SC Diuretic | BB fără ASI BB cu ASI VD Labetolol SP Reserpină |

| Aritmii | | | |
|--|------------------------------------|---|--|
| tahicardii supraventriculare | BB SC Diltiazem Verapamil | IECA alfa-A Amlodipină Diuretic Felodipină Labetolol Nicardipină Nifedipină Reserpină | BB cu ASI VD SP |
| extrasistolie ventriculară | BB fără ASI AC | IECA alfa-A SC Labetolol | BB cu ASI Diuretic VD SP Reserpină |
| Afecțiuni hepatice cronice | alfa-A SC AC | IECA Diuretic VD Labetolol | BB Metildopa SP Reserpină |
| Migrenă | BB fără ASI SC AC | alfa-A IECA BB cu ASI Diuretic Labetolol | VD SP Reserpină |
| Afecțiuni cerebrovasculare | IECA AC | alfa-A SC VD Labetolol | BB fără ASI BB cu ASI Diuretic SP Reserpină |
| Depresie | IECA alfa-A AC | SC Diuretic VD | BB fără ASI BB cu ASI Labetolol Metildopa SP Reserpină |
| Afecțiuni obstructive bronho-pulmonare | alfa-A SC AC | IECA Diuretic VD | BB fără ASI BB cu ASI Labetolol SP Reserpină |
| Preeclampsie | Hidralazina Metildopa | alfa-A (?) + SC (?) + AC (?) + | IECA BB fără ASI BB cu ASI Diuretic Labetolol SP Reserpină |

| | | | |
|---|----------------------------|---|---|
| Eclampsie | SC AC Hidralazină | alfa-A (?) + | BB fără ASI BB cu ASI Diuretic Labetolol SP Reserpina |
| Glaucom | BB | SC | Diuretic |
| Sinusită/rinită | SC | IECA alfa-A AC Diuretic VD | BB Labetolol SP Reserpina |
| Arteriopatie periferică | AC | IECA alfa-A SC Diuretic VD | BB fără ASI BB cu ASI Labetolol SP Reserpina |
| Semne de menopaoză | SC | | VD |
| Boala ulceroasă | CS AC | IECA alfa-A BB Diuretic VD Labetolol | SP Reserpina |
| Supraân cărcare cu lichid | IECA AC Diuretic | alfa-A SC Labetolol | BB VD SP Reserpina |
| Obezitate | IECA alfa-A SC AC | Diuretic VD | BB fără ASI BB cu ASI SP Reserpina |
| Hipertensiune pulmonară | AC VD | IECA alfa-A SC Diuretic | BB |
| Disfuncție sexuală | IECA alfa-A AC | SC VD | BB fără ASI BB cu ASI Diuretic Labetolol Metildopa SP Reserpina |
| Prolaps de valvă mitrală | BB fără ASI SC AC | alfa-A IECA Labetolol | BB cu ASI Diuretic VD SP Reserpina |
| Diaree diabetică și polidipsie ginstativă | AC | | |

| | | | |
|--|------------------------|--|---|
| Sindromul abstinenței (nicotină, alcool, droguri etc.) | AC | | |
| Boala nodului sinusal sau bloc AV | IECA alfa-A | AC: Amlodipină Felodipină Isradipină Nifedipină Nicardipină Diuretic Vasodilatator | BB fără ASI BB cu ASI SC AC: Verapamil Diltiazem Labetolol SP Reserpina |
| Medicamente antiinflamatorii nesteroide | AC SC | alfa-A | IECA BB cu ASI BB fără ASI Diuretic VD Labetolol SP Reserpina |
| Infarct miocardic suportat cu unda Q | BB fără ASI | IECA SC AC Labetolol | BB cu ASI Diuretic VD SP Reserpina |
| non-Q | Diltiazem Verapamil | IECA alfa-A BB fără ASI SC AC: Amlodipină Felodipină Isradipină Nifedipină Nicardipină Labetolol | BB cu ASI Diuretic VD SP Reserpina |
| Tremor esențial | SC BB fără ASI | | |
| Anxietate/stres | SC BB fără ASI | | |
| Fenomen Raynaud | AC | IECA alfa-A SC VD SP Reserpina | BB fără ASI BB cu ASI Labetolol |

| | | | |
|------------------|----------------------------|---|--|
| Vârstă tânără | IECA alfa-A SC AC | BB cu ASI VD Labetolol | BB fără ASI Diuretic SP Reserpina |
| Vârstă înaintată | alfa-A SC AC | IECA BB fără ASI BB cu ASI Diuretic Labetolol | VD SP Reserpina |

Notă:

- AC - antagonist de calciu;
- alfa-A - alfa-adrenoblocant (prazosin etc.);
- ASI - acțiune simpatomimetică intrinsecă;
- BB - beta-adrenoblocant;
- IECA - inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei;
- SC - simpaticolitic central (clonidină etc.);
- SP - simpaticolitic periferic (guanetidină);
- VD - vasodilatator direct (hidralazină etc.);
- * - atenție în stenoza de arteră renală (bilaterală);
- ** - cu atenție. În stările cu retenție hidrosalină;
- (?) + - neconfirmat.

5.5 Tratamentul urgențelor hipertensive

Scopul farmacoterapiei în urgențele hipertensive (*vezi Compartimentul 2.2.6*) este de a reduce valorile tensionale cu aproximativ 20-25% timp de până la o oră în urgențele absolute sau timp de 24 ore în urgențele relative. Reducerea excesivă sau extrem de rapidă a TA până la normă poate afecta capacitatea organismului de regulare a circulației cu diminuarea perfuziei organelor.

În urgențele relative se va încerca aplicarea perorală a clonidinei sau a nifedipinei în dozele recomandate în tabelul 5.9, care sunt efective la aproape toți pacienții. Ameliorarea stării se observă la administrarea parenterală a sulfatului de magneziu (25% 5-10 ml), seduxenului (10 mg) sau chiar a spasmoliticelor (papaverină). Unii specialiști consideră, că rolul decisiv în astfel de situații îl are observarea și liniștirea pacientului.

Urgențele absolute necesită neaparat tratament parenteral în condițiile sălii de terapie intensivă. Medicația perorală sau sublinguală nu este indicată.

DROGURILE FOLosite ÎN TRATAMENTUL CRIZELOR HIPERTENSIVE

| <i>Medicament</i> | <i>Calea administrării</i> | <i>Dоза inițială</i> | <i>Dоза infuziei</i> | <i>Începutul acțiunii</i> | <i>Durața acțiunii</i> | <i>Efecte adverse</i> | <i>Avantaje</i> |
|-------------------|----------------------------|--|----------------------|---------------------------|------------------------|---|---|
| Nifedipină | per os sau sublingual | 10-20 mg | - | 5-10 min | 30-90 min | Hipotensiune, cefalee, tăcicardie, hiperemie | Administrarea bucală se poate repeta peste 30 min încă de 3 ori |
| Clonidină | bucal | 0,15-0,30 mg | - | 30-60 min | 90-120 min | Cefalee, ghețuri, amețeli, somnolență | Administrarea se poate repeta la intervale de 1 oră până la 0,75 mg sumar |
| | i/m | 0,1 mg | - | 30-60 min | 2-5 ore | Acelerații | Acțiune treptată, repetată peste 5 ore |
| | posibil i/v | 0,1-0,2 mg (1-2 ml soluție 0,1 % dizolvată la 10 ml ser fiziological, picurată la vîțea 2ml/min) | - | 6 min | 2 ore | Colaps, hipertensiune paradoxală, bradicardie, somnolență | Acțiune rapidă |
| Captopril | bucal | 25 mg | - | 30-60 min | 3-6 ore | Urticarie, colaps | Benefic în insuficiența cardiacă și în ischemie |
| Dihazon | i/v sau i/m | 2 mg, 2-4 ml sol. 1% sau 4-8ml 0,5% | - | 15-60 min | 2-4 ore | | Benefic în insuficiența cerebrovasculară și la vârstnici |

| | | | | | | | |
|------------------------|-------------------------|--|----------------------|-----------|--------------------|--|--|
| Diazoxid | i/v bolus | 50-100 mg se poate repeta la 5-10 min. până la atingerea TA dorită (până la 600 mg total) | - | 1-2 min | 2-24 ore | Tahicardie, colaps, vomă, hiperglycemic, agravaarea anginei sau IC | Ajuncte rapide, ajuncte puternice, nu necesită infuzie |
| Nitro-prusiat de sodiu | Infuzie, numai dizolvat | 0,5 - 1,5 microg/kg/min | 0,5-10 microg/kg/min | Imediat | 1-2 min | Greturi, vomă, intoxicație cu tiocianură, sudorajie | Ajuncte rapide, preciz dozabilă |
| Hidralazină | i/m i/v | 10-40 mg 5-10 min | Rar aplicată | 30 min | 2-8 ore | Tahicardie, greturi, vomă, céfalee, agravaarea anginei sau IC | Efect rapid, este posibilă îmbinarea cu folosirea bucală |
| Reserpina | i/m i/v | 2,5 mg 0,5 mg | - | 1 oră | 6 - 12 ore | Somnolență, depresie | Nu necesită monitorizare strânsă a TA, posibila îmbinarea cu aplicarea bucală |
| Metildopa | i/v | 250-500 mg, 250 mg se poate repeta la 4-8 ore până la 1000 mg | - | 2-4 ore | 6-12 ore | Colaps, somnolență | Efect hipotensiv treptat, nu diminuează circulația renală, posibilitatea îmbinarea cu administrarea bucală |
| Phentolamină | i/m i/v | 5-15 mg 5-15 mg | - | 30-60 min | 1-2 ore Imediat | Tahicardie, hipererie | Aplicabil în crizele din feocromociton și din sindromul diencefalic |
| Labetolol | i/v | 20 mg timp de 2 min. cu repetare la nevoie către 40-80 mg peste 10 min până la 300 mg total | 2 mg/min | Imediat | 20-30 min | Amefetili, vomă | Indicat în disecția de aortă, în feocromociton |

| | | | | |
|-----------------------------------|---------------------------|---|---|---|
| | | | | |
| Arfonad (Trime-tapham) | Infuzie permanentă | 1-15 mg/min (dizolvat prealabil pe ser fiziologic) | 1-15 mg/min | 2-5 min |
| | | | | 10 min |
| | | | Retenție urinară, ileus paralitic, paralizia acomodării și a pupilelor, reacții ortostaticice, xerostomie, necesită monitorizarea TA | Efect hipotensor puternic, care se poate ușor dirija |

| | | | | |
|---------------------|------------|-------------------|---|---|
| | | | | |
| Benzohexoniu | i/m | 12,5-25 mg | 10-30 min | 2-6 ore |
| | | | | Același, plus că se dezvoltă frecvent tahifilaxia, contraindicat în fecromociton |
| | | | Acțiune puternică, se poate indica la insuficiența ventriculară stângă | Aceleasi ca la benzohexoniu |

| | | | | |
|-----------------|------------|--|-----------------------------------|----------------|
| | | | | |
| Pentamin | i/m | 25-50 mg, se poate administra 3-4 ori zilnic (maximal 600 mg/24 ore), doza se titrează individual | 10-30 min | 2-6 ore |
| | | | Aceleși ca la benzohexoniu | |

În alegerea medicamentului se va ține cont neapărat de cauza urgenței hipertensive. Spre exemplu, hidralazina și uneori nitroprusiatul de sodiu sunt în stare să agraveze insuficiența coronariană, de aceea în urgențele hipertensive date de infarct sau de angina pectorală nestabilă este preferabilă infuzia de nitroglicerină (se dizolvă 25 mg în 250 ml ser fiziologic și se începe cu 10 microg/min - 6 ml pe oră - titrând între 10 și 20 microg/h până la atingerea efectului dorit). Nitroprusiatul la fel nu este drogul de elecție în eclampsie, iar la aplicarea împreună cu clonidina s-au descris cazuri de infarct miocardic.

Bibliografie selectivă

1. Ahmed M., Walker J., Beevers D., Beevers M. Lack of difference between malignant and accelerated hypertension // Brit. Med. J., 1986, 292: 235-23
2. Amery A., Brixko R., Clement D. et al., Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial // Lancet, 1985, 1: 1349-1354
3. Arterial hypertension. WHO. Geneva. 1978, 58 p.
4. Bakir A., Bazilinski N., Dunea G. Transient and sustained recovery from renal shutdown in accelerated hypertension // Am. J. Med., 1986, 80: 172-175
5. Baxter J.D., Perloff D., Hsuen W. et al., The endocrinology of hypertension. In: Felig P., Baxter J.D., Broadus A.E. et al. (eds): Endocrinology and metabolism, 2nd ed, McGraw-Hill Book Company, 1987, pp. 693-788
6. Berglund G., Anderson O., Wilhelmsen L. et al. Prevalence of primary and secondary hypertension: studies in a population sample // Brit. Med. J., 1976, Vol. 2, p. 554
7. Biglieri E.G., Herron M.A., Brust N. 17-hydroxylation deficiency in man // J. Clin. Invest., 1966, 45: 1946
8. Bookstein J.J., Abrams H.L., Buenger R.E. et al. Radiologic aspects of renovascular hypertension. Part 2. The role of urography in unilateral renovascular disease // JAMA, 1972, 220: 1225
9. Borow K.M., Braunwald E. Congenital heart disease in the adult. In: Braunwald E. (ed): Heart disease, Saunders company, 1988, p. 976-1008
10. Bravo E.L. Clinical aspects of endocrine hypertension // Med. Clin. North Am., 1987, 71: 907
11. Bravo E.L., Gifford R.W. Current concepts. Pheochromocytoma: Diagnosis, localization and management // N. Engl. J. Med., 1984, 311: 1298

12. Bravo E.L., Tarazi R.C., Fouad F.F et al. Clonidine-suppression test: a useful aid in the diagnosis of pheochromocytoma //N. Engl. J. Med., 1981, 305: 623
13. Bravo E.L., Tarazi R.C., Gifford R.W. et al. Circulating and urinary catecholamines in pheochromocytoma: diagnostic and pathophysiologic implications //N. Engl. J. Med., 1979, 301: 682
14. Brenner B.M., Rector F.C. Jr, The kidney, 3rd ed, Saunders company, 1986
15. Cordingley F., Jones N., Wing N et al. Reversible renal failure in malignant hypertension //Clin. Nephrol., 1980, 14: 98-103
16. Findling J.W. The Cushing syndromes: An enlarging clinical spectrum //N. Engl. J. Med., 1989, 321, p. 1677
17. Foster J.H., Maxwell M.H., Franklin S.S. et al. Renovascular occlusive disease: Results of operative treatment //JAMA, 1975, 231: 1043
18. Frohlich E., Tarazi R., Dustan H. Hyperdynamic beta adrenergic circulatory state: Increased beta receptor responsiveness //Arch. Intern. Med., 1969, 123:1
19. Gaylis H., Lissoso I. Aneurysms of the renal artery with a case of extra-corporeal repair //S. Afr. Med. J., 1975, 49: 1963
20. Geisinger M.A., Zelch M.G., Bravo E.L., et al: Primary hyperaldosteronism: comparison of CT, adrenal venography, and venous sampling //A.J.R., 1983, 14: 299
21. Glancy D., Morrow A., Simon A. et al. Juxtaductal aortic coarctation - analysis of 84 patients studied hemodynamically, angiographically, and morphologically after age 1 year //Am. J. Cardiol., 1983, 51: 537
22. Gorlin R., Brachfeld N., Turner J. et al. The idiopathic high cardiac output state //J. Clin. Invest., 1959, 38: 2144
23. Gorlin R. The hiperkinetic heart syndrome// JAMA, 1962, 182: 823
24. Hageman J.H., Smith R.F. et al. Aneurysms of the renal artery: Problems of prognosis and surgical management// Surgery, 1978, 84: 563
25. Hansson B.G., Bergentz S.E., Dymling J.F. et al. Pre and postoperative studies in 72 hypertensive patients with renal artery stenosis, with special reference to renin activity and aldosterone //Acta Med. Scand., 1981, 210: 249

26. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Blood pressure studies in 14 communities. A two-stage screening for hypertension //JAMA, 1977, 237: 2385-2391
27. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up program. II. Mortality by race, sex and age //JAMA, 1979, 242: 2572-2577
28. Isles C., McLay A., Boulton Jones J. Recovery in malignant hypertension presenting as acute renal failure// Q.J.Med., 1984, 212: 439-452
29. Kannel W., Dawber T. Hypertension as an ingredient of a cardiovascular risk profile //Br.J.Hosp.Med., 1974, 11: 508
30. Kaplan N. Systemic hypertension: mechanisms and diagnosis. In: Braunwald E.(ed.): Heart disease, Saunders company, 1988, pp. 819-861
31. Kaplan N. Systemic hypertension: therapy. In: Braunwald E. (ed.): Heart disease, Saunders company, 1988, pp. 862-883
32. Kaufmann J.J. Renovascular hypertension: The UCLA experience //J.Urol., 1979, 121:139
33. Kawazoe N., Eto T., Abe I et al. Long-term prognosis of malignant hypertension: difference between underlying diseases such as essential hypertension and chronic glomerulonephritis //Clin. Nephrol., 1988, 29: 53-57
34. Keith N., Wagener H., Barker N. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis //Am.J.Med.Sci., 1939, 197: 332-342
35. Kincaid-Smith P. Malignant hypertension //J.Hypertension, 1991,9: 893-899
36. Kincaid-Smith P., McMichael J., Murphy E. The clinical course and pathology of hypertension with papilloedema (malignant hypertension) //Q.J.Med., 1958, 27: 117-153
37. Krane N.K. Clinically unsuspected pheochromocytomas. Experience at Henry Ford Hospital and a review of the literature //Arch.Intern.Med., 1986, 146: 45
38. Luke R.G., Kennedy A.C., Briggs J.D. et al. Results of surgery in hypertension due to renal artery stenosis //Brit.Med.J., 1968, 2: 76
39. Management Committee of the National Heart Foundation of Australia: Treatment of mild hypertension in the elderly //Med.J.Aust., 1981, 2: 398-402

40. Marre M.,Leblanc H.,Suarez L. et al., Converting enzyme inhibition and kidney function in normotensive diabetic patients with persistent microalbuminuria // Br.Med.J., 1987, 294: 1448-1452
41. Mathiesen E.,Hommel E.,Giese J et al., Angiotensin converting enzyme inhibition postpones the development of diabetic nephropathy //Diabetologia, 1990, 33: 75 A
42. Negojă C. Hipertensiunea arterială secundară. În: Păun R. (redactor): Tratat de medicină internă. Bolile cardiovasculare. Partea III, Bucureşti, Editura medicală, 1992, pp.367 - 462
43. Passa P.,Marre M.,Menard J. One-year effect of enalapril in diabetic patients with microalbuminuria and no hypertension //Diabetes Metab., 1988, 14: 230 - 231
44. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: Memorandum from a WHO/ISH Meeting //Bulletin of the International Society of Hypertension, 1993
45. Re N.J. Cellular biology of the renin-angiotensin system //Arch.Intern.Med., 1984, 144: 2037
46. Reiss M.D.,Bookstein J.J.,Bleifer K.H. Radiologic aspects of renovascular hypertension.Part 4. Arteriographic complications.//JAMA, 1972, 221: 374
47. Semple P.F.,Lindop G.B.M. An atlas of hypertension, Parthenon Publishing Group, 1992
48. Serfas D.,Borow K. Coarctation of the aorta: Anatomy, pathophysiology, and natural history //J. Cardiovasc. Med., 1983, 8: 575
49. Stanley J.C.,Rhodes L.E. et al. Renal artery aneurysms: significance of macroaneurysms exclusive of dissections and fibrodyplastic mural dilatations //Arch.Surgery, 1975, 110: 1327
50. Stoney R.J.,Silane M.,Salvatierra O.Jr. Ex vivo renal artery reconstruction //Arch.Surg., 1978, 113: 1272
51. Swensen S.J.,Brown M.L.,Sheps S.G., et al. Use of 131-Iod-MIBG scintigraphy in the evaluation of suspected pheochromocytoma //Mayo Clin.Proc., 1985, 60: 299
52. Taguma Y.,Kitamoto Y.,Futaki G. et al., Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics //N Engl. J. Med., 1985, 313: 1617-1620
53. Ueda H., Ito I.,Okada R. Aortic arch syndrome with special reference to pulseless disease and its variants //Jpn.Heart J., 1963, 4: 224
54. Vlaicu R. Hipertensiunea arterială esențială. În: Păun R. (redactor):

55. Wing S., Aubert R., Hansen J. et al. Isolated systolic hypertension in Evans County. I. Prevalence and screening considerations //J.Chronic Dis., 1982, 35: 735-742
56. Working Group on Hypertension in the Elderly: Statement on Hypertension in the Elderly //JAMA, 1986, 256: 70-74
57. Ботнарь В.И., Минчуна В.Н., Фабрикантова С.В. Диспансерное наблюдение и лечение больных артериальной гипертонией в условиях поликлиники //Здравоохранение, 1987, N 4, с. 28 - 29
58. Бритов А.Н. Вопросы профилактики и лечения артериальной гипертонии на популяционном уровне //Клиническая медицина , 1984, N 9, с. 43 - 49
59. Видимски И., Вишек В., Андел М., и др. Превентивная кардиология, Киев, Здоров я, 1986
60. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь и симптоматические гипертензии, в кн: Диагностика и лечение внутренних болезней, Руководство для врачей, М., Медицина, 1991, т.1, с. 21 - 110
61. Изворян А.А., Ботнарь В.И., Профилактика артериальной гипертензии, Кишинев, Штиинца, 1992, 130 с.
62. Коэдобра О.А., Вихерт А.М., Арабидзе Г.Г. О диагностике скрыто протекающих форм симптоматической артериальной гипертонии у больных молодого возраста, Кардиология, 1982, N 12, с. 50 - 54
63. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии, Изд. 2-е, М., Медицина, 1982, 288 с.
64. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз, М., Медицина, 1965, 615 с.
65. Ратнер Н.А. Болезни почек и гипертония, М., Медицина, 1971, 464 с.
66. Шишова А.М., Чазова Л.В., Крамер А.А. Дифференциальная диагностика артериальной гипертензии в условиях городской поликлиники при массовом обследовании населения // Кардиология, 1982, N 3, с. 66 - 69
67. Шмидт В.И., Лунев Д.К., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. М., Медицина, 1976, 284 с.
68. Шхвацабая И.К. Гипертоническая болезнь //Руководство по кардиологии, М., Медицин , 1982, с. 5-65