



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA



RUBRICA DISCIPLINEI MEDICINA DE FAMILIE UMF "Iuliu Hațieganu" CLUJ-NAPOCA ȘI A ASOCIAȚIEI MEDICILOR DE FAMILIE CLUJ

PRACTICĂ MEDICALĂ

Ce este nou în practica medicului de familie?

Despre hipertensiune arterială în practica medicului de familie

Dr. Maria Bursan^{1,3}, Dr. Teodora Onofrei^{1,3}, Dr. Anca Vlad^{1,3}, Conf. univ. habil. dr. Aida Puia^{1,2,3}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, România, ²Cabinet Medical Individual Medicină de Familie, Cluj-Napoca, ³Medicină de familie

Acknowledgments: Toți autorii au avut contribuție egală la acest articol

Conflict de interese: nu există

Primit: 15.08.2025 • Acceptat pentru publicare: 1.09.2025

Administrarea monoterapiei antihipertensive seara scade riscul cardiovascular la vârstnicul fragil?

Tensiunea arterială prezintă un declin fiziologic nocturn, valorile măsurate pe durata somnului fiind considerate un predictor cardiovascular mai fidel decât tensiunea diurnă.

Astfel s-a formulat ideea că administrarea antihipertensivelor seara poate reduce riscul cardiovascular.

Datele disponibile sunt însă eterogene. Două studii clinice randomizate (Hermida et al.) au raportat beneficii semnificative statistic ale administrării medicației seara, în timp ce un alt studiu randomizat controlat (Mackenzie et al.) și un studiu observațional nu au evidențiat diferențe semnificative între administrarea matinală și cea de seară.

Doar studiul Mackenzie a semnalat reacții adverse asociate acestui tip de schemă terapeutică, ridicând întrebări privind balanța beneficiu/risc (1,2,3).

O limitare importantă a acestor cercetări constă în excluderea frecventă a pacienților vârstnici, fragili, cu comorbidități multiple sau disfuncții cognitive. La această categorie, administrarea vespérală poate determina scăderea excesivă a tensiunii arteriale în perioada de nadir fiziologic, cu risc de apariție a evenimentelor ischemice sau hipotensive.

Pentru a răspunde acestor preocupări, studiul BedMedFrail a fost conceput special pentru populația geriatrică instituționalizată, vizând evaluarea comparativă a eficacității și siguranței administrării antihipertensivelor dimineața versus seara în rândul pacienților canadieni din centre de îngrijire (3).

BedMed-Frail este un studiu controlat, randomizat, desfășurat pe o perioadă de aproape 4 ani, recrutând rezidenți din 17 secții de îngrijiri paliative din Alberta, Canada. Au fost incluși pacienți diagnosticați cu hipertensiune arterială și cu tratament antihipertensiv administrat cel puțin o dată pe zi. Nu au fost excluși pacienții la care tratamentul antihipertensiv era indicat pentru alte afecțiuni decât hipertensiunea arterială (ex. angină, insuficiență cardiacă), considerându-se necesară evaluarea raportului risc-beneficiu și în aceste situații clinice.

Pacienții au fost randomizați în două grupuri: intervenție și control. Distribuția tratamentului a fost realizată de către farmaciști, care au asigurat împachetarea medicației conform protocolului. Noii participanți au fost înregistrați și randomizați lunar, pe toată durata de derulare a studiului.

Participanților alocati grupului de intervenție li s-a administrat întreaga medicație antihipertensivă în doză unică înainte de culcare. În grupul de control nu s-au efectuat modificări ale regimului antihipertensiv, majoritatea medicației fiind administrată dimineața.

Rezultatele principale au constatat în evaluarea timpului scurs până la deces din orice cauză, spitalizare sau prezentare în sistemul de urgență pentru sindrom coronarian acut, accident vascular cerebral sau insuficiență cardiacă.

Rezultatele secundare au vizat componentele rezultatului primar analizate individual, spitalizări neplanificate, prezentări în sistemul de urgență, fracturi, căderi, incontinență, leziuni de decubit, declin cognitiv, tulburări de comportament, utilizarea medicației antipsihotice, a somniferelor, a mijloacelor de conținere mecanică sau prezența semnelor de depresie și anxietate. Aceste date au fost analizate o singură dată, la 135 de zile de la randomizare.

Mărimea eșantionului a fost de 776 de pacienți, dintre care 394 au fost incluși în grupul care a primit antihipertensive administrate seara, iar 382 au făcut parte din grupul de îngrijire uzuală. Din punct de vedere demografic, vârsta mediană a fost de 88 de ani, iar 72,4% dintre participanți erau de sex feminin. Clinic 47,3% prezentau diabet zaharat, 39,6% aveau boală coronariană și 85,6% sufereau de demență. Durata mediană de urmărire a fost de 415 zile (251–735), influențată de rata crescută a mortalității. Timpul median până la deces a fost de 337 de zile. Pierderea din urmărire a apărut doar în cazul pacienților externați.

La 6 luni, pacienții din grupul de intervenție, au administrat vespéral medicația la un procent de 66,8%, comparativ cu 15,3% în grupul de îngrijire uzuală.

Neaderența s-a datorat în principal scepticismului medicilor și al farmaciștilor privind schimbarea orei de administrare a tratamentului, în special pentru anumite medicamente.

S-au observat 320 de evenimente primare, dintre care 293 au fost reprezentate de decese. Nu s-au observat diferențe între grupuri în ceea ce privește incidența evenimentelor primare și secundare.

Schimbarea orei de administrare a medicației antihipertensive (dimineața versus seara) nu influențează rata de apariție a decesului, accidentelor vasculare cerebrale, sindroamelor coronariene acute sau insuficienței cardiace. De asemenea, nu s-au constatat modificări în ceea ce privește apariția efectelor adverse: căderi, fracturi, leziuni de decubit, tulburări cognitive sau de comportament.

Rezultatele sunt în concordanță cu studii anterioare (Mackenzie et al., studiu randomizat pe populația generală; Spanish Registry Cohort Study; Cochrane Review). Spre deosebire de studiul realizat de Hermida et al., nu s-a demonstrat o scădere a evenimentelor cardiovasculare sau a mortalității, probabil datorită diferențelor de design și a populației studiate.

Având în vedere că marea majoritate a evenimentelor au fost decese (91,6%), efectele schimbării orei de administrare asupra evenimentelor cardiovasculare rămân greu de precizat.

În ceea ce privește rezultatele secundare, s-a observat o rată mai mică de spitalizare în grupul cu administrare seara.

Rezultatele studiului dovedesc că administrarea medicației antihipertensive seara nu are beneficii sau riscuri suplimentare față de administrarea convențională din cursul dimineții.

Bibliografie

1. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1270-6. Available from: doi: 10.2337/dc11-0297. PMID: 21617110; PMCID: PMC3114338.
2. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int*. 2010;27(8):1629-51. Available from: doi: 10.3109/07420528.2010.510230. PMID: 20854139.
3. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, Williams B, Brown MJ, Webb DJ, et al. TIME Study Group. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet*. 2022;400(10361):1417-1425. Available from: doi: 10.1016/S0140-6736(22)01786-X. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36240838; PMCID: PMC9631239.
4. Garrison SR, Youngson ERE, Perry DA, Campbell FN, Korownyk CS, Green LA, et al.. Bedtime vs Morning Antihypertensive Medications in Frail Older Adults: The BedMed-Frail Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2025;8(5):e2513812. Available from: doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.13812. PMID: 40354050; PMCID: PMC12070236.

Monoterapie sau terapie duală în combinație fixă la pacientul hipertensiv - alegerea momentului optim

Ghidurile Societății Europene de Cardiologie și Societății Europene de Hipertensiune din 2018 și 2023 (1,2) recomandă inițierea terapiei combinate la majoritatea pacienților ce au nevoie de tratament medicamentos pentru scăderea valorilor tensionale. Însă există o lipsă de informații legate de rata evenimentelor cardiovasculare, factori de risc, tiparele de tratament și controlul tensiunii arteriale la o populație cu indicație pentru această terapie duală, date ce ar putea evalua beneficiile clinice prin îmbunătățirea ghidurilor în concordanță cu populația generală și grupurile țintă.

S-a efectuat un studiu longitudinal, retrospectiv, observațional pe o perioadă de 15 ani, pe o cohortă de 1.4 milioane de pacienți care au avut valori ale tensiunii arteriale sistolice (TAS) minim 140mmHg sub tratament cu un singur antihipertensiv sau TAS minim 150mmHg fără tratament, subgrupele de interes principale fiind cei care aveau ca patologie asociată diabet zaharat și boală aterosclerotică cardiovasculară (3).

Primul obiectiv urmărit a fost reprezentat de evaluarea combinată a apariției următoarelor: infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal (ischemic sau hemoragic), internare pentru insuficiență cardiacă și decesul de cauză cardiovasculară. Al doilea obiectiv a fost reprezentat de decesul de orice cauză. Pe lângă acestea, s-au urmărit și factorii de risc asociați și tiparul de tratament din punctul în care pacienții se califică pentru terapie combinată.

Rezultatele au demonstrat faptul că aproape jumătate din participanți nu aveau inițiat tratament antihipertensiv; cei cu boală aterosclerotică cardiovasculară au fost de vârstă mai înaintată, cu mai multe comorbidități (atât cardiovasculare cât și altele) și mai frecvent aveau prescris tratament medicamentos comparativ cu cei fără boală aterosclerotică. Același model s-a observat și la cei diabetici, iar la cei insulino-dependenți asocierea cu decesul de orice cauză a fost mai ridicată. Pacienții care au avut terapia duală inițiată devreme sau în primele 6 luni în perioada de urmărire au fost mai frecvent cei cu obezitate, boală aterosclerotică cardiovasculară, valori tensionale mult crescute. La aceștia a fost inițiat tratament cu diuretice, beta-blocante și/sau medicație hipolipemiantă comparativ cu cei care au primit sau au rămas pe monoterapie antihipertensivă.

Pe parcursul celor 15 ani de urmărire 27,1% au prezentat evenimente cardiovasculare compozite analizate ca prim obiectiv al studiului (infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal (ischemic sau hemoragic), internare pentru insuficiență cardiacă și decesul de cauză cardiovasculară) și 32,6% au decedat din orice cauză. Aceste riscuri au fost semnificativ mai ridicate la cei cu patologie aterosclerotică și diabetici. S-a observat o reducere cu 18% a riscului relativ pentru evenimente cardiovasculare la pacienții cu terapie duală comparativ cu cei cu monoterapie.

Perioada de tratament a pacienților pe monoterapie a scăzut de la 56.7% în primul an la 42.6% în anul 5 de urmărire, pe când pacienții cu terapie duală au avut o creștere de la 14.9% în primul an la 25.5% în anul 5. Un tipar similar a fost observat și la subgrupurile cu boală aterosclerotică și diabet. Valoarea medie a TAS la populația generală a scăzut de la 147.8mmHg din anul 1 la 138 mmHg în anul 5.

Pacienții hipertensivi ce se încadrează pentru terapie duală prezintă un risc crescut de evenimente cardiovasculare și deces pe o perioadă de urmărire de 15 ani, acest risc fiind substanțial mai ridicat la subgrupurile vulnerabile. Tratamentul dual comparativ cu monoterapia este asociat cu o reducere a evenimentelor cardiovasculare.

Boala cardiovasculară aterosclerotică, diabetul zaharat insulino-tratat, insuficiența cardiacă, fibrilația atrială, boala renală cronică și vârsta înaintată au fost asociate cu un risc de două până la patru ori mai mare pentru criteriile de evaluare primare și secundare.

Rata de risc estimată pentru dubla terapie versus monoterapie a indicat o reducere cu 18% a riscului relativ de evenimente cardiovasculare în orice moment dat pe parcursul urmăririi. Factorii de risc inițiali cei mai puternic asociați cu evenimentele criteriului principal au fost vârsta de cel puțin 65 de ani, insuficiența cardiacă, fibrilația atrială, diabetul zaharat insulino-tratat, boala cronică de rinichi stadiul IV/V, antecedentele de infarct miocardic sau alte boli coronariene sau accident vascular cerebral și boala arterială periferică.

În practică monoterapia rămâne totuși cea mai recomandată, mai ales în primii 5 ani de urmărire, studiul concluzionând că există o oportunitate importantă în reducerea riscului cardiovascular global și rezidual prin intensificarea medicației, respectiv inițierea terapiei duale în combinații fixe cât mai precoce și adaptat profilului individual.

Bibliografie

1. Williams, Bryan et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal* 2018; 39(21):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. Available from: doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub 2023 Sep 26. Erratum in: *J Hypertens*. 2024 Jan 1;42(1):194. doi: 10.1097/HJH.0000000000003621. PMID: 37345492.
3. Coca A, Borghi C, Stergiou GS, Ly NF, Lee C, Tricotel A, et al. Long-term event rates, risk factors, and treatment pattern in 1.4 million individuals qualifying for dual blood pressure lowering therapy. *J Hypertens*. 2025;43(6):993-1002. Available from: doi: 10.1097/HJH.0000000000004002. Epub 2025 Mar 17. PMID: 40099552; PMCID: PMC12052041.