

Терапевтичен подход при прехипертония

Д-р Петър Николов, д.м.

Клиника по Кардиология, МУ Пловдив

Определение

- Прехипертонията /ПХ/ е категория артериално налягане, намираща се между нормалното и патологичното по класификацията на JNC-7(Joint National Committee) - САЩ.

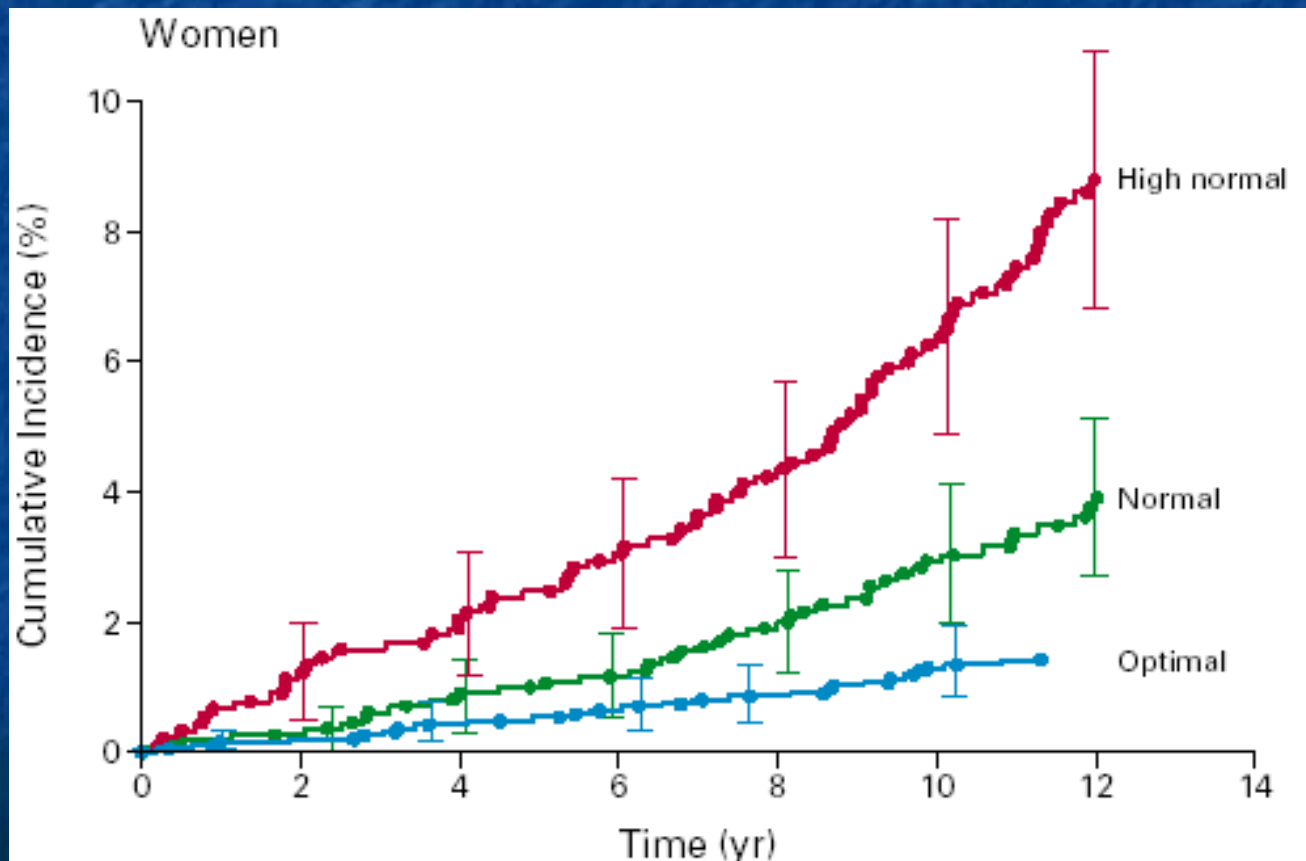
JNC 7 Report

BP Classification	SBP (mmHG)	DBP (mmHG)
Normal	< 120	and < 80
Prehypertensive	120-139	or 80-89
Stage 1 Hypertension	140-159	or 90-99
Stage 2 Hypertension	≥ 160	or ≥ 100

ESC – 2013

Prehypertensive	}	Нормално	120-129	80-84
		В. нормално	130-139	85-89

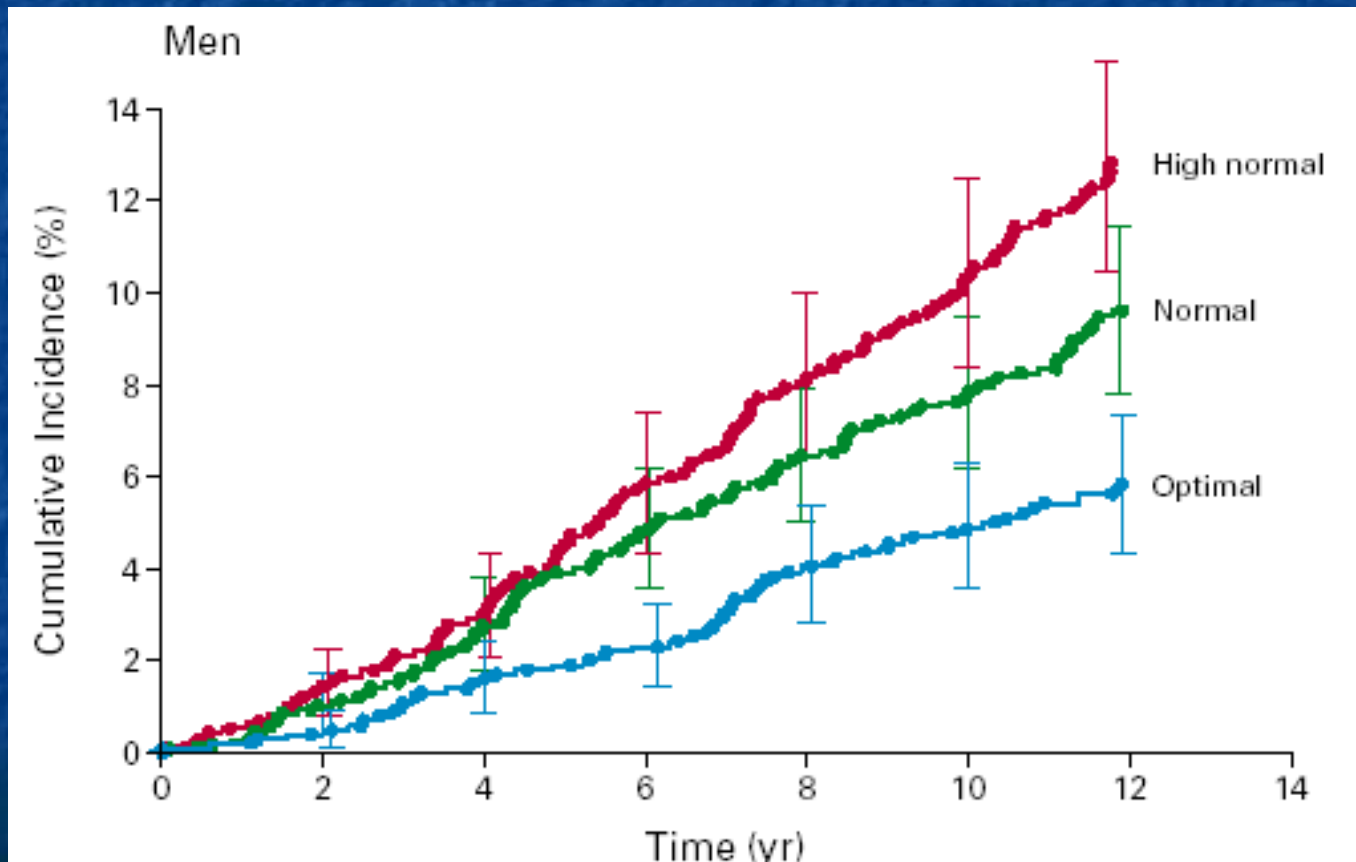
Cumulative Incidence of CV Events in Women, According to BP Category at Baseline



Vasan et al. NEJM. 2001;345:1291-1297.

Copyright ©2001, Massachusetts Medical Society

Cumulative Incidence of CV Events in Men, According to BP Category at Baseline



Vasan et al. NEJM. 2001;345:1291-1297.

Copyright ©2001, Massachusetts Medical Society

Повишеният СС риск при ПХ се дължи на акцелериране на субклинично изявената атеросклероза. Според някои автори при ПХ се отчита нарастване на:

- задебеляването на интима-медия на каротидната артерия.
- нивата на оксидирания LDL- холестерол.
- микроалбуминурия.
- С-реактивен протеин, TNF- α , хомоцистеини, интерлевкин. адхезионни молекули.
- нивата на резистин.

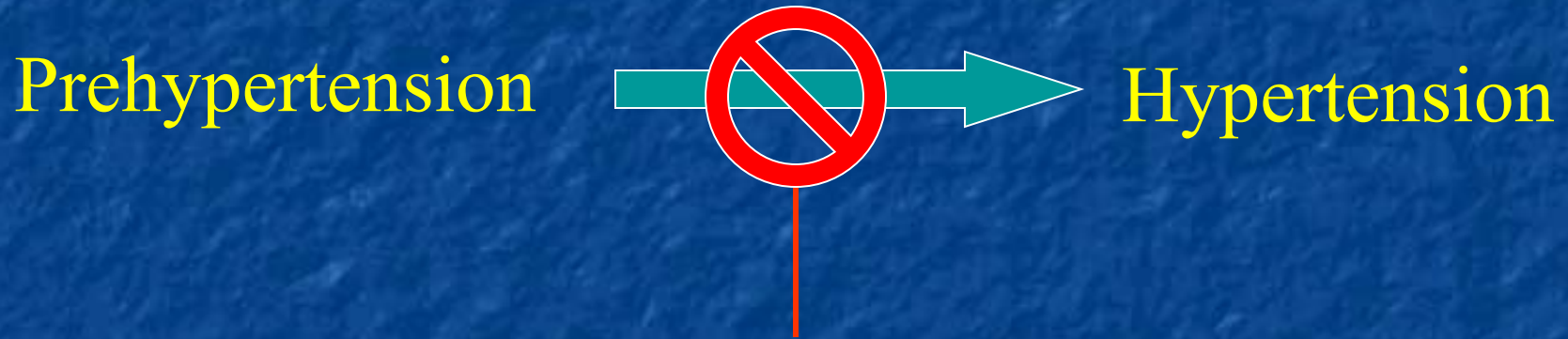
Хемодинамични отклонения

- Julius установява, че при така наречената гранична хипертония/ПХ/ се отчита повишена сърдечна честота, повишен сърдечен индекс и високи нива на норадреналина.
- Известно е, че началното повишение на АН е свързано най-често с хиперкинетичен тип циркулация.
- В последствие настъпва съдово ремоделиране, което може да бъде хипертрофично или еутрофично.
- В тази връзка при ПХ могат да се търсят начални промени във функцията на сърцето, както и промени в съдовете.

Изгражда се **хипотезата**, че ПХ е не само повишено артериално налягане, но и нарушение в ендотелната функция и метаболитни промени.

Терапевтичен подход

- Немедикаментозно
- Медикаментозно лечение



Can we slow down or reverse the trend?

- Lifestyle Intervention
- Pharmacologic Intervention

Немедикаментозно лечение

Редукция на теглото.

- Клиничните данни показват, че загуба на 10 kg от теглото води до снижение на АН с 6,0/4,6 mm Hg. Степента на редукция на теглото е пропорционална на намалението на АН до определени граници. При прехипертоници това може да забави развитието на хипертонията.

Диета

- По-малко от 5гр. сол на ден
- 30-45 г. фибри на ден за сметка на пълнозърнести продукти, плодове и зеленчуци
- 200г. плодове дневно (2-3 сервиращи)
- 200г. зеленчуци дневно (2-3 сервиращи)
- Риба най-малко два пъти седмично
- Консумацията на алкохол да се ограничи до 2 чаши дневно(20г абс.алкохол)
- Наситените мастни киселини < 10% от енергийния внос

Ефект на регулярната, умерена, анаеробна физическа активност

- Подобрява ендотелната функция (shear stress)
- Микроцируклацията
- Коронарния кръвоток
- Антитромботичен ефект
- Повишава ендогенната тромболиза
- Подготвя миокарда към исхемия
- Благоприятен ефект върху рисковите фактори

- Препоръчва се изотоничен тип натоварване (бягане, плуване, разходка) в повечето дни на седмицата в рамките на 30 min с натоварване около 50-60% от максималното за възрастта. Физическата активност редуцира АН около 3/2,4 mm Hg

Медикаментозно лечение

- Клиничният опит за медикаментозно лечение на ПХ е твърде ограничен – проучванията TROPHY и PHARAO. В ход са още 2 големи проучвания CHINOM (Китай) и PREVER(Бразилия), които използват диуретик като активна субстанция.
- Метаанализ на Sipahi в Stroke 2012;43:432-440, показва редукция на мозъчен инсулт с 22% при лечение на прехипертонични пациенти.
- В момента са спорни въпросите за начало на медикаментозно лечение, избор на медикамент, избор на пациенти и продължителност на лечение.

TROPHY – hypothesis

The **TR**ial **O**f **P**reventing **HY**pertension (TROPHY) is an investigator-initiated trial to examine whether early treatment of high-normal blood pressure values (according to JNC VI) with candesartan would prevent or postpone the development of stage 1 hypertension.

TROPHY – objectives

➤ Primary

- to determine whether treatment with candesartan 16 mg compared with placebo reduces the incidence of hypertension in subjects with high-normal BP

➤ Secondary

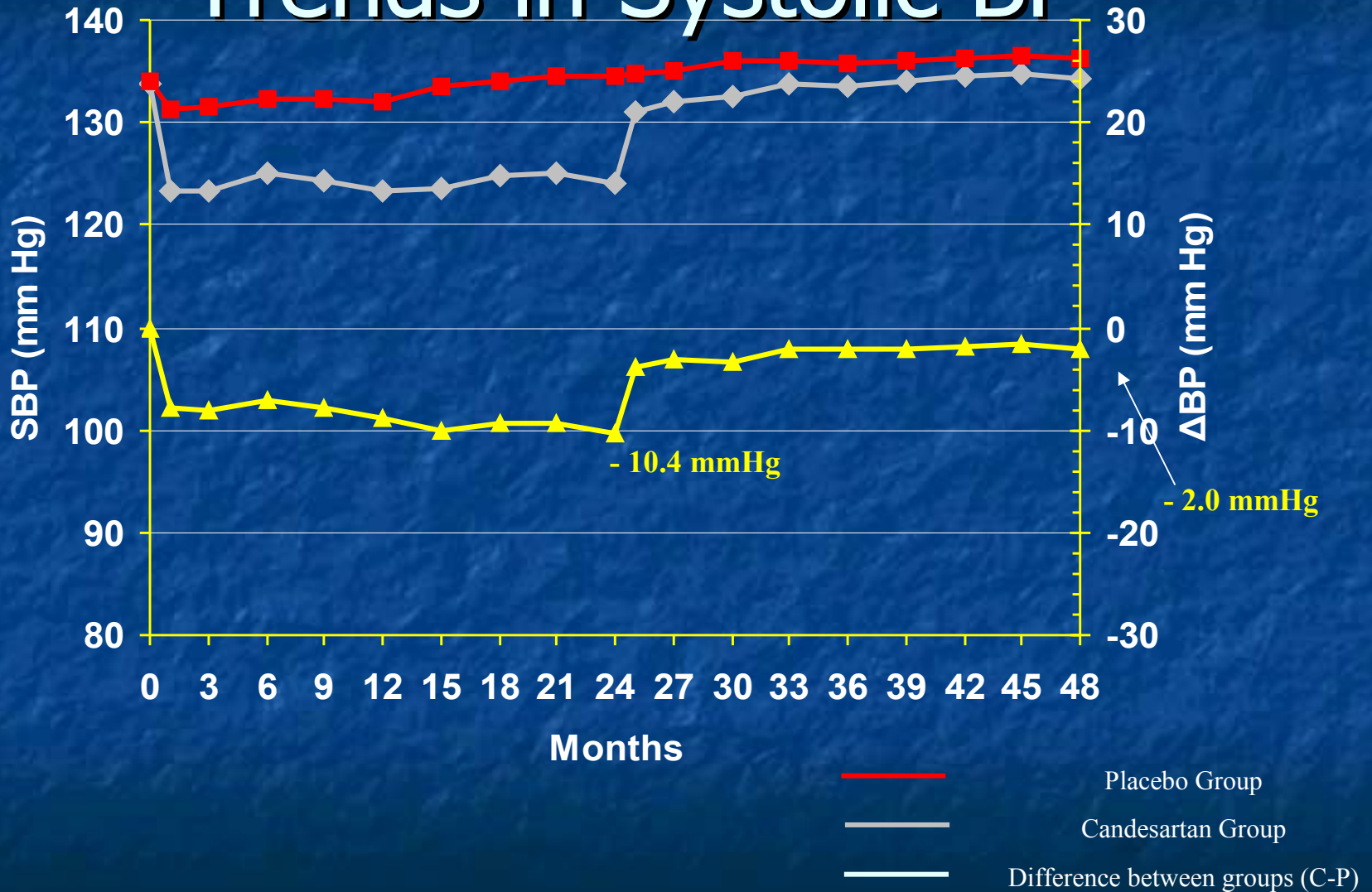
- evaluate reduction of BP after 2 years of treatment with candesartan 16 mg versus placebo
- evaluate incidence of hypertension after 2 years of treatment with candesartan 16 mg versus placebo
- evaluate quality of life during 2 years of treatment with candesartan 16 mg versus placebo

TROPHY – study design



*Clinic BP reading of 130-139/ \leq 89 mm Hg
or \leq 139/85-89 mm Hg

Trends in Systolic BP

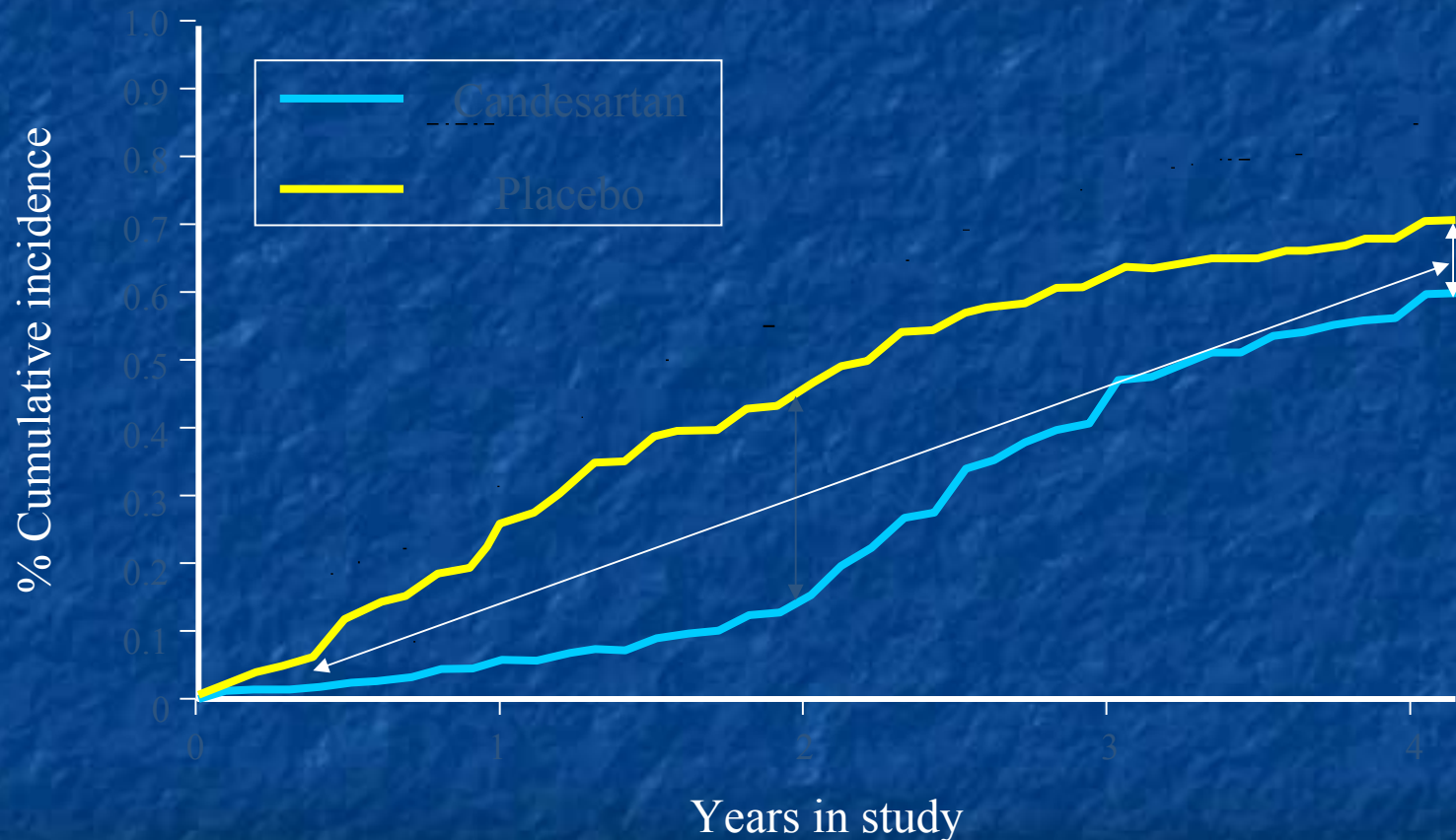


TROPHY: Risk of hypertension after two years with candesartan vs placebo, followed by two years of placebo vs placebo

Time point	Candesartan, n	Placebo, n	Relative risk (95% CI)	p
At two years	53	154	66.3	<0.001
At four years	208	240	15.6	<0.007

Kaplan-Meier Curves of Clinical Hypertension in the Two Groups

Numbers under the graph refer to hypertension-free individuals



Candesartan	391	356	309	191	128
Placebo	381	269	184	118	85

TROPHY: Обсъждане

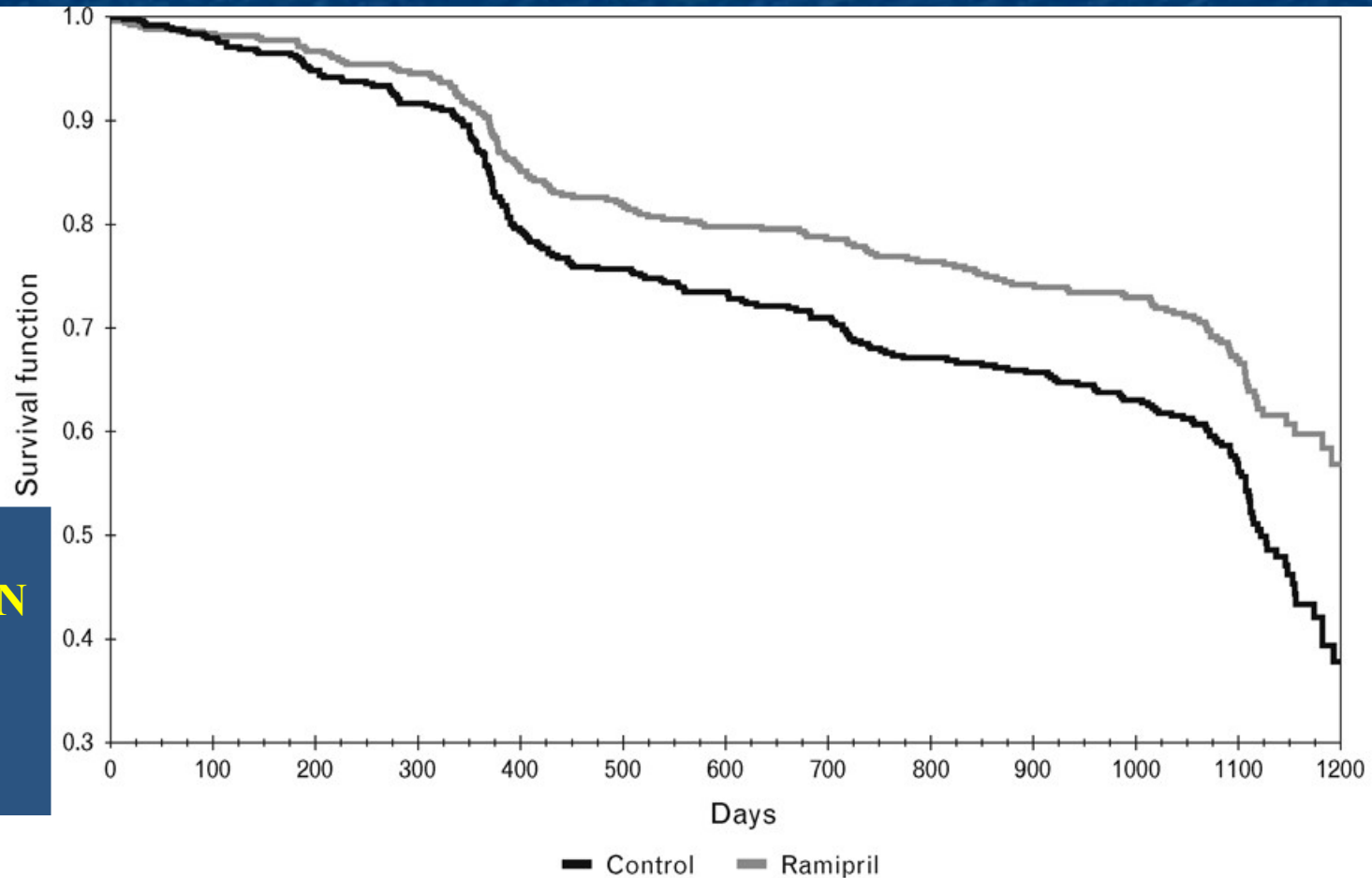
- Съдовите промени се наблюдават далеч преди клиничните прояви на хипертонията
- Медикаментозното повлияване на прехипертонията с Candesartan може да предпази от развитието на АХ и да намали кардиоваскуларния риск.
- Пример: от 25 мн. Американци с прехипертония след 4год 16мн ще развият АХ с повишен риск в диапазона 1.61-2.14

PHARAO Study

Prevention of Hypertension

- 1008 patients with high-normal BP (≥ 50 y/o)
- Randomized to Ramipril (5 mg/day) vs placebo
- Primary endpoint – development of hypertension
- Secondary endpoint – cardiovascular event

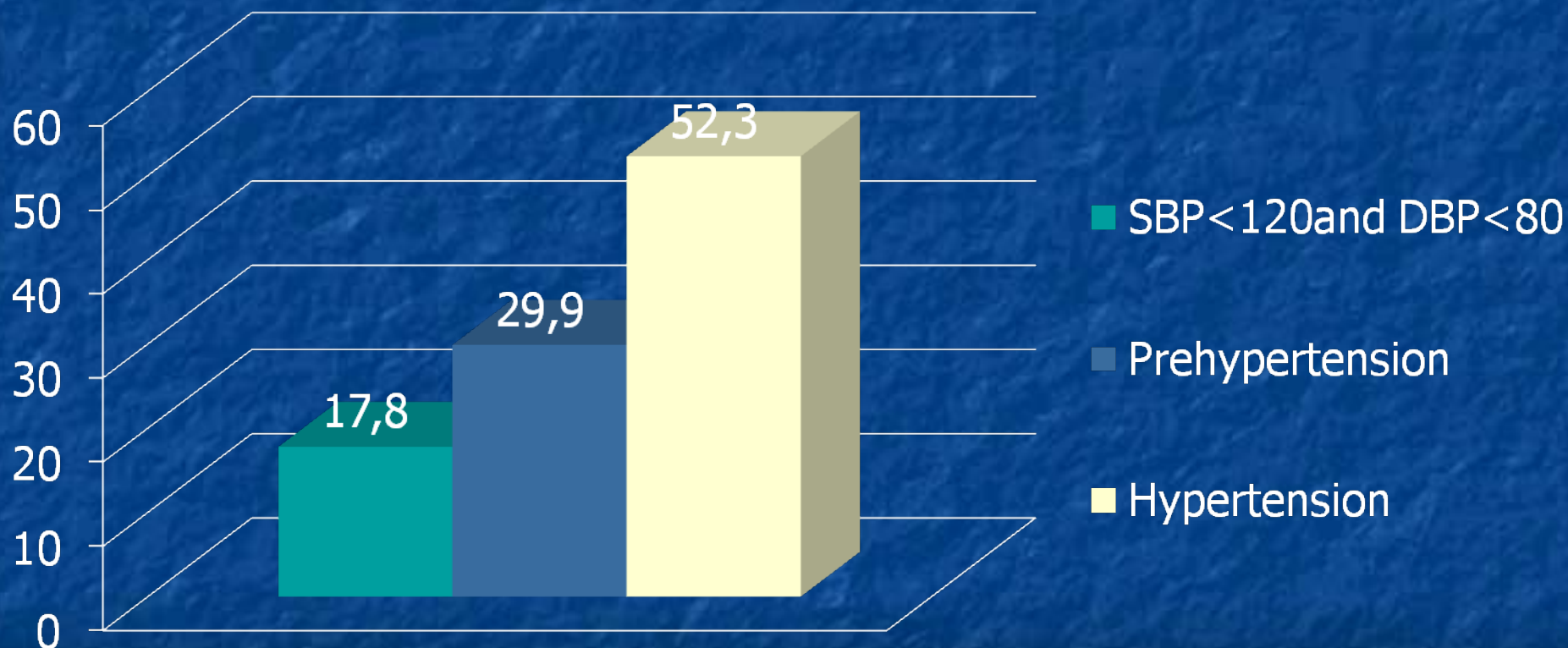
PHARAO Study



Kaplan-Meier estimate of freedom from primary outcome event per group. Dark line: control group, and grey line: ramipril group. The hazard ratio of the primary endpoint in the ramipril group as compared with the control group was 0.656 (95% CI 0.533–0.807). CI, confidence interval.

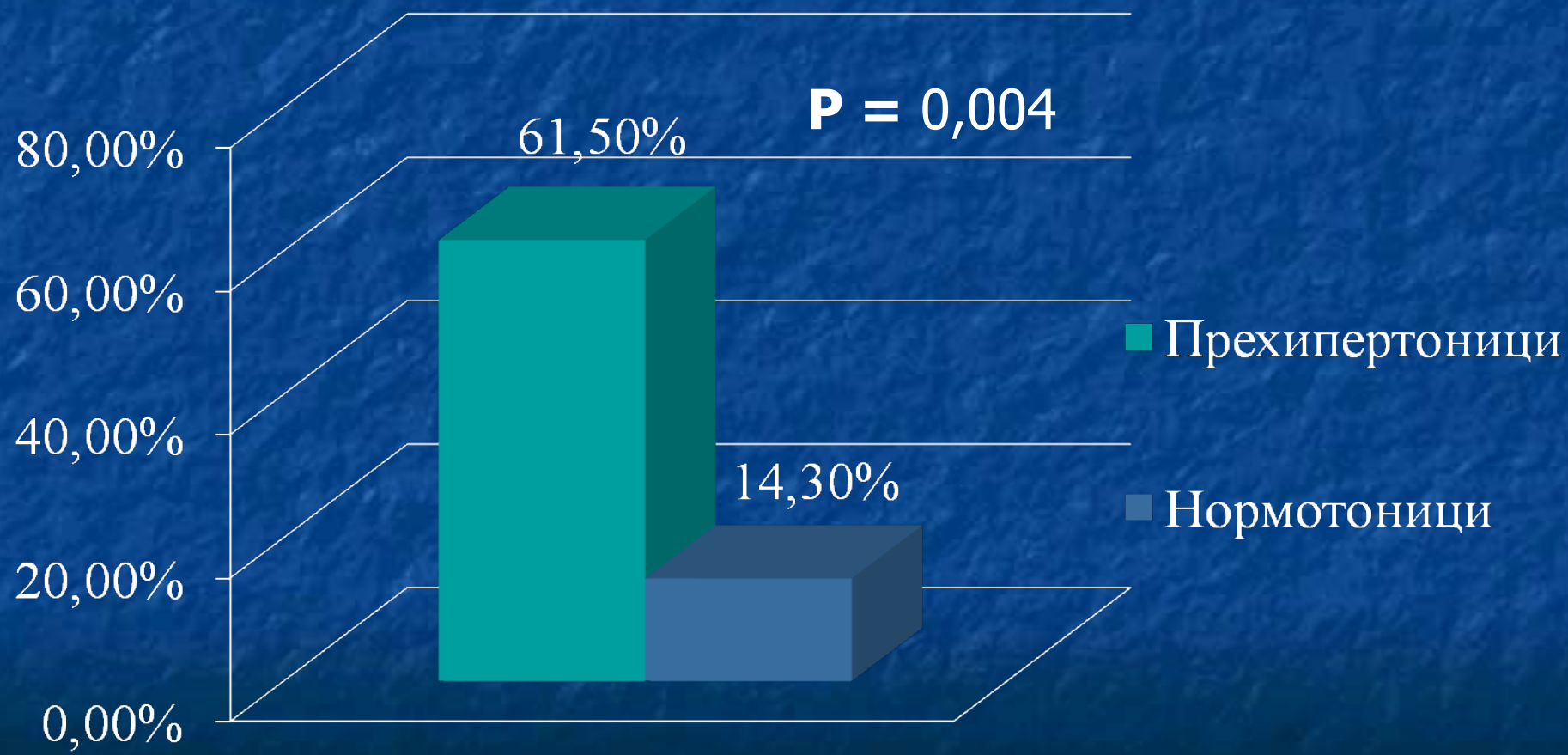
Собствени резултати

Процент на прехипертонията в популацията над 18 год.- 29,92%



Нормотоници - 17,79%, **прехипертоници** - **29,92%**, хипертоници - 52,29%

Честота на метаболитния синдром при прехипертоници и нормотоници



Промяна в маркерите за ендотелна дисфункция при прехипертоници и нормотоници

JNS7		N	Mean	Std. Deviation	P
VCAM	prehipertonik	103	1041,9048	238,86689	<0,05
	normotonik	45	686,5000	153,44217	
ICAM	prehipertonik	103	553,0476	126,82526	NS
	normotonik	45	471,0000	32,52691	
ADMA	prehipertonik	103	1,0286	,38663	<0,05
	normotonik	45	,7100	,18248	

Систолна функција на ЛК

Group Statistics

	JNS7	N	Mean	Std. Deviation	P
EF	prehipertonik	103	65,8000	5,52986	NS
	normotonik	45	68,0000	5,32291	
Tissue Dopl.sisit skor.na sept	prehipertonik	103	,0962	,01597	NS
	normotonik	45	,1046	,01903	
Tissue sist skor.later	prehipertonik	103	,1064	,02347	p<0,05
	normotonik	45	,1251	,02100	

Диастолна функција

Group Statistics

	JNS7	N	Mean	Std. Deviation	P
obem na LA	prehipertonik	103	34,7733	14,70876	p<0,05
	normotonik	45	23,7000	6,58761	
index na LV mas	prehipertonik	103	106,9467	16,83469	p<0,05
	normotonik	45	83,9714	14,36543	
E/A ratio	prehipertonik	103	1,2610	,42522	p<0,05
	normotonik	45	1,7000	,17521	
Tissue dopl diast skor E na sept	prehipertonik	103	,1142	,03062	p<0,05
	normotonik	45	,1363	,02155	
Tissue dop. diast A skorost na sept	prehipertonik	103	,0927	,02205	NS
	normotonik	45	,1009	,01006	

Group Statistics

JNS7		N	Mean	Std. Deviation	P
PWV	prehipertonik	103	7,2626	1,55327	p<0,05
	normotonik	45	6,3400	,57908	
SBPAOR	prehipertonik	103	108,0756	13,22888	p<0,05
	normotonik	45	100,8167	4,28132	
AIAORTA	prehipertonik	103	7,9267	9,68100	p<0,05
	normotonik	45	3,8957	2,17044	
PP	prehipertonik	103	49,6923	6,03834	p<0,05
	normotonik	45	44,2857	3,68394	

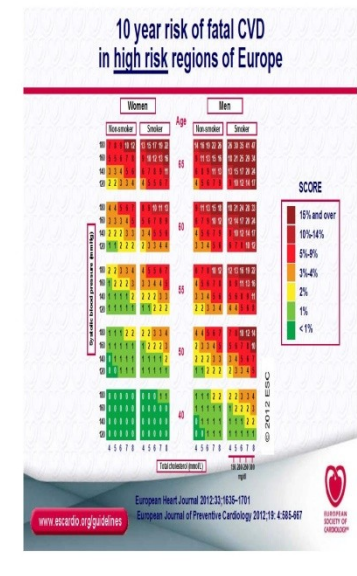
Отчитат се повишени стойности на скоростта на пулсовата вълна, Augmentation индекс, централно аортно налягане, пулсово налягане в групата на преhipертониците.

FMD% при прехипертоници и нормотоници

Group Statistics

	PREHYPER	N	Mean	Std. Deviation	P
FMD%	prehypert	103	10,7497	9,54000	<0,05
	normot	45	16,0743	8,75000	

Сърдечно-съдовият риск е сигнификантно по-висок при прехипертоници в сравнение с нормотоници, но той е сравнително нисък като абсолютна стойност



Group Statistics

	JNS7	N	Mean	Std. Deviation	P
SCORE	prehipertonik	103	1,10	,995	<0,05
	normotonik	45	,29	,488	

SCORE индексът не е в състояние адекватно да оцени прехипертониците!

Показатели за оценка на необходимостта от медикаментозно лечение(Prehypertension SCORE)

Показатели	стойности	точки
VCAM	1041ng /l	1
ADMA	1,02umol/l	1
индекс на ЛК маса	106,94 g/m ²	1
Диаст скорост септум	0,114 m/sec	1
Сист.скорост латер. стена	0,106 m/sec	1
PWV	7,26 m/sec	1
AuI	7,92 %	1
SBPAo	108,07 mmHg	1
PP	49,67 mmHg	1
FMD	10,74 %	1
Метаболитен синдром	да	2
Общ брой точки		12

Терапевтични резултати

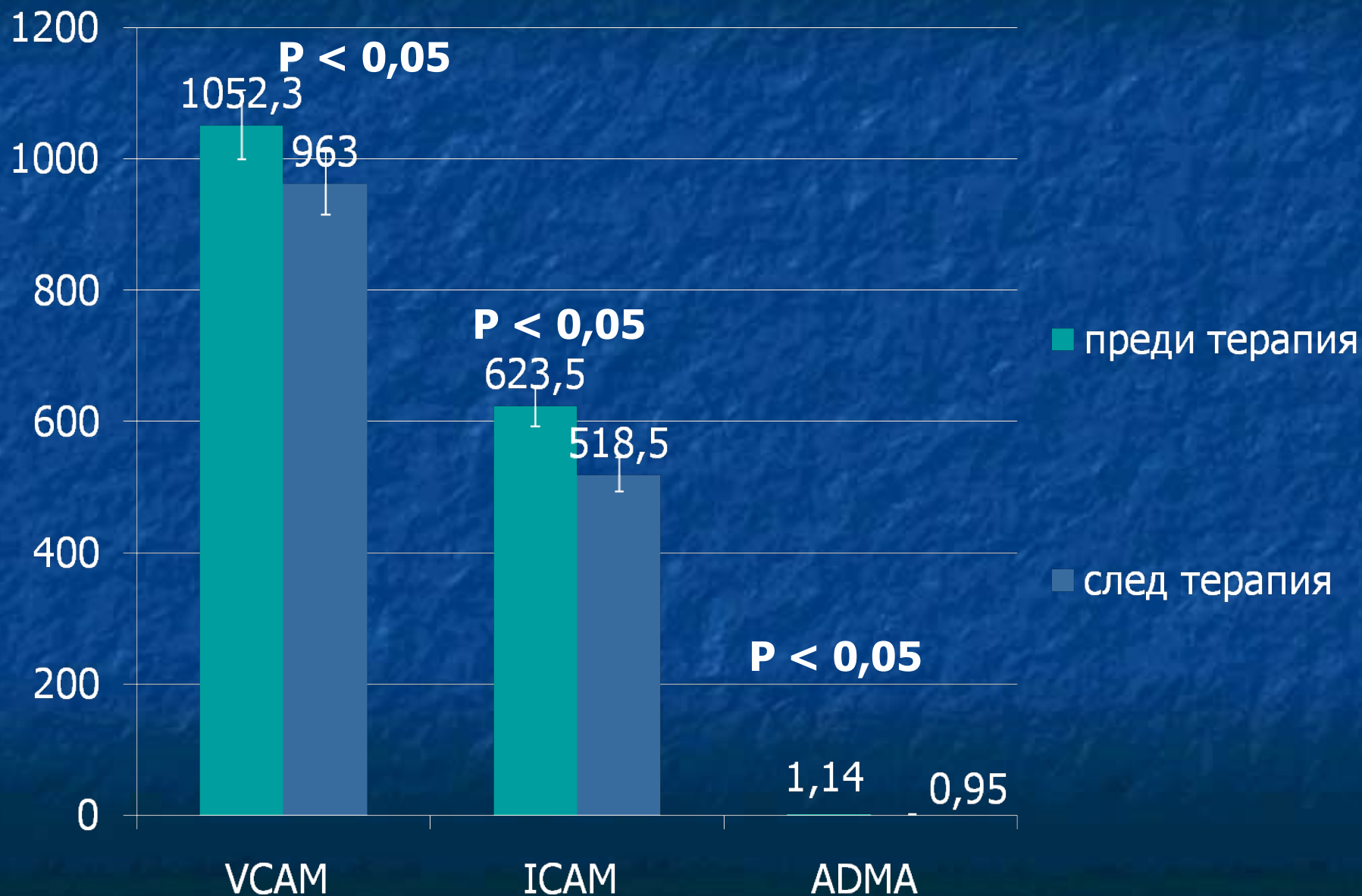
- На 57 души с "**Prehypertension SCORE**" над 5 се проведе терапия с АСЕ инхибитор Ramipril.
- Периодът на наблюдение бе в интервала 3-6 м., средно 4,7м
- дозови режима от 2,5 мг или 5,0 мг еднократно вечер, средна доза $3,08 \pm 1,09$ мг
- отпаднаха 2 поради хипотония, 1 поради кашлица, т.е 5,26%.

Промяна в АН преди и след лечението

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	P
Pair 1	SBP	124,7273	54	8,67284	<0,05
	SBPTH	118,0000	54	9,60208	
Pair 2	DBP	74,7273	54	5,76352	NS
	DBPTH	70,5455	54	8,88103	

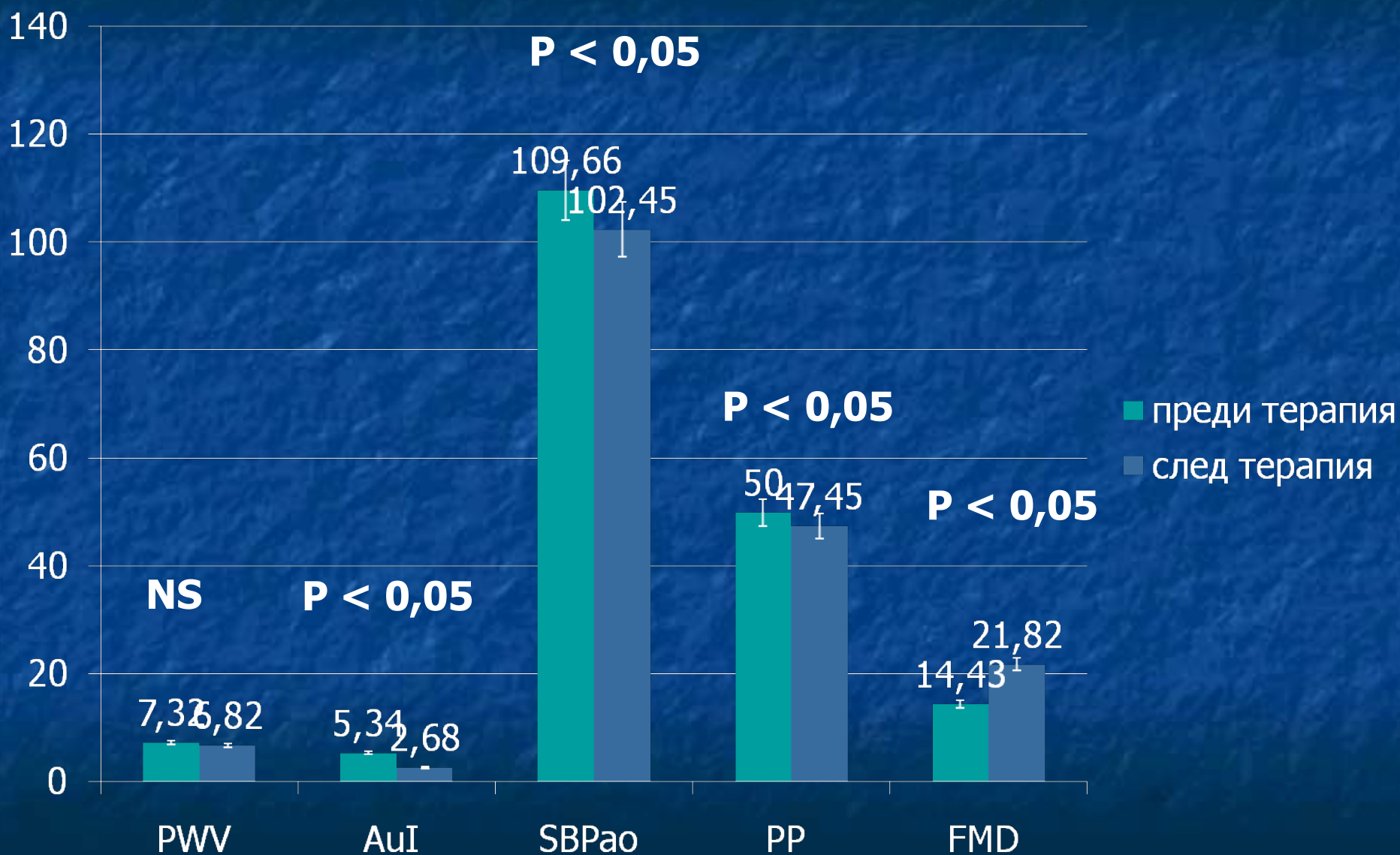
Лабораторни маркери за ендотелна дисфункция преди и след терапията.



Показатели за систолна и диастолна функция на ЛК преди и след терапия.

	преди терапия	след терапия	P
обем на ЛП(ml)	38,8±13,5	34,8±11,4	< 0,05
индекс на ЛК маса(g/m ²)	108,47±16,8	101,2±11,6	< 0,05
E/A съотношение	1,24±0,35	1,44±0,35	< 0,05
Диастолна скорост на септум(m/sec)	0,09±0,02	0,12±0,01	< 0,05
Систолна скорост латерална стена (m/sec)	0,11±0,02	0,13±0,01	< 0,05

Показатели на съдовата функция преди и след терапия



Резултати от лечението на ПХ с АСЕ-инхибитор (Ramipril)

- Приложението на АСЕ инхибитор(Ramipril) води до обратно развитие на лабораторните и сърдечно-съдови промени.
- По този начин сме в състояние патологичните тенденции да бъдат спрени.
- Налице е реална възможност за ранна профилактика на артериалната хипертония и респективно сърдечно-съдовите заболявания.

Guidelines

2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension

The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)

Authors/Task Force Members: Giuseppe Mancia, Co-Chairperson (Italy), Guy de Backer, Co-Chairperson (Belgium), Anna Dominiczak (UK), Renata Cifkova (Czech Republic), Robert Fagard (Belgium), Giuseppe Germano (Italy), Guido Grassi (Italy), Anthony M. Heagerty (UK), Sverre E. Kjeldsen (Norway), Stephane Laurent (France), Krzysztof Narkiewicz (Poland), Luis Ruilope (Spain), Andrzej Rynkiewicz (Poland), Roland E. Schmieder (Germany), Harry A.J. Struijker Boudier (Netherlands), Alberto Zanchetti (Italy)



2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension

The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)

Authors/Task Force Members: Giuseppe Mancia (Chairperson) (Italy)*, Robert Fagard (Chairperson) (Belgium)*, Krzysztof Narkiewicz (Section co-ordinator) (Poland), Josep Redon (Section co-ordinator) (Spain), Alberto Zanchetti (Section co-ordinator) (Italy), Michael Böhm (Germany), Thierry Christiaens (Belgium), Renata Cifkova (Czech Republic), Guy De Backer (Belgium), Anna Dominiczak (UK), Maurizio Galderisi (Italy), Diederick E. Grobbee (Netherlands), Tiny Jaarsma (Sweden), Paulus Kirchhof (Germany/UK), Sverre E. Kjeldsen (Norway), Stéphane Laurent (France), Athanasios J. Manolis (Greece), Peter M. Nilsson (Sweden), Luis Miguel Rodriguez-Gomez (Spain), Robert H. Sliwa (Canada),

Initiation of antihypertensive drug treatment

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
Prompt initiation of drug treatment is recommended in individuals with grade 2 and 3 hypertension with any level of CV risk, a few weeks after or simultaneously with initiation of lifestyle changes.	I	A	260, 265, 284
Lowering BP with drugs is also recommended when total CV risk is high because of OD, diabetes, CVD or CKD, even when hypertension is in the grade I range.	I	B	260, 284
Initiation of antihypertensive drug treatment should also be considered in grade I hypertensive patients at low to moderate risk, when BP is within this range at several repeated visits or elevated by ambulatory BP criteria, and remains within this range despite a reasonable period of time with lifestyle measures.	IIa	B	266, 267
In elderly hypertensive patients drug treatment is recommended when SBP is ≥ 160 mmHg.	I	A	141, 265
Antihypertensive drug treatment may also be considered in the elderly (at least when younger than 80 years) when SBP is in the 140–159 mmHg range, provided that antihypertensive treatment is well tolerated.	IIb	C	-
Unless the necessary evidence is obtained it is not recommended to initiate antihypertensive drug therapy at high normal BP.	III	A	265
Lack of evidence does also not allow recommending to initiate antihypertensive drug therapy in young individuals with isolated elevation of brachial SBP, but these individuals should be followed closely with lifestyle recommendations.	III	A	142

BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; OD = organ damage; SBP = systolic blood pressure.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting levels of evidence.

Заклучение

- Прехипертонията е състояние на границата между норма и патология.
- Немедикаментозното лечение е основно в терапевтичния подход при ПХ
- Настоящите Guidelines не препоръчват медикаментозно лечение.
- Ние считаме, че при определена група пациенти е логично приложението на РААС инхибитори за забавяне на прехода от ПХ към Хиперт.
- За тази цел предлагаме използване на подходяща скала- **"Prehypertension SCORE"**
- Нужни са нови изследвания, които вероятно ще потвърдят този подход.