

Съвременни препоръки за инициална терапия на артериална хипертония

Проф. Д-р Мария Миланова дм, FESC
Клиника по кардиология
УМБАЛСМ “Н.И.Пирогов”



- **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)**
- **2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)**

Нови аспекти в препоръките за инициална АХ терапия според ESC и JNC-8

- 1) Инициране на антихипертензивна терапия. Повече критерии, базирани на доказателствата и немедикаментозно лечение на високо нормално АН
- 2) Прицелни стойности на АН. Повече критерии, базирани на доказателства и уеднаквяване на стойностите на прицелно САН (<140 mmHg) при пациентите с висок и нисък ССР
- 3) Либерализиране на подхода при инициране на монотерапия, без определяне на степен на избор
- 4) Промяна на схемата за приоритетна комбинация на два медикамента

Нови аспекти в препоръките за инициална АХ терапия според ESC и JNC-8

- 5) Нови терапевтични алгоритми за постигане на прицелно АН
- 6) Специално внимание при резистентна хипертония и нови подходи за лечение
- 7) Повишено внимание за препоръчителната терапия спрямо органната увреда

Епидемиологични аспекти (1-2)

- Базирайки се на 21 съобщения от последното десетилетие, хипертонията обхваща 30-45% от възрастното население и нараства с напредване на възрастта.
- Явно е, че са налице значими разлики в средните нива на АН в различните страни без системна тенденция за промени на АН през последното десетилетие.

Епидемиологични аспекти (2-2)

- Независимо от това е трудно да се постигнат сравними ефекти върху АН в различните страни и с течение на времето. Ето защо е предложено да се използва сурогатен маркер на хипертоничния статус, като смъртност от инсулт.
- Въз основа на статистически данни на СЗО, западноевропейските страни показват тенденция към намаляване на смъртността от инсулт, докато източноевропейските страни показват ясно изразено увеличение.

Диагностична оценка

Първоначалната оценка на пациента с хипертония трябва:

- да потвърждава диагнозата за хипертония
- да посочва причините за вторична хипертония
- да оценява СС риск, асимптоматичната органна увреда и съпътстващите клинични състояния.

Table 3 Definitions and classification of office blood pressure levels (mmHg)^a

Category	Systolic		Diastolic
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and/or	80–84
High normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension	≥140	and	<90

^aThe blood pressure (BP) category is defined by the highest level of BP, whether systolic or diastolic. Isolated systolic hypertension should be graded 1, 2, or 3 according to systolic BP values in the ranges indicated.

Клинични показания за измерване на АН извън кабинета на лекаря за диагностични цели (1)

Клинични показания за измерване в ДМАН и АМАН

- “Хипертония на бялата престилка”
- Хипертония I степен в лекарския кабинет
- Високи стойности на офисно АН при пациенти без асимптоматична органна увреда и без висок ССР
- “Маскирана хипертония”
- Високо-нормално АН в кабинета
- Стойности на АН в норма при пациенти с асимптоматична органна увреда или висок ССР

Клинични показания за измерване на АН извън кабинета на лекаря за диагностични цели (2)

Клинични показания за измерване в ДМАН и АМАН

- Идентифициране на ефекта на бялата престилка
- Установяване на вариациите в стойностите на амбулаторното АН по време на един и същ и между отделните прегледи
- Автономна, постурална, пост-прандиална, лекарствено-обусловена хипертония
- Повишено АН, измерено в кабинета или подозрение за прееклампсия при бременни жени
- Идентифициране на истинска или фалшива резистентна хипертония

Table 6 Definitions of hypertension by office and out-of-office blood pressure levels

Category	Systolic BP (mmHg)		Diastolic BP (mmHg)
Office BP	≥ 140	and/or	≥ 90
Ambulatory BP			
Daytime (or awake)	≥ 135	and/or	≥ 85
Nighttime (or asleep)	≥ 120	and/or	≥ 70
24-h	≥ 130	and/or	≥ 80
Home BP	≥ 135	and/or	≥ 85

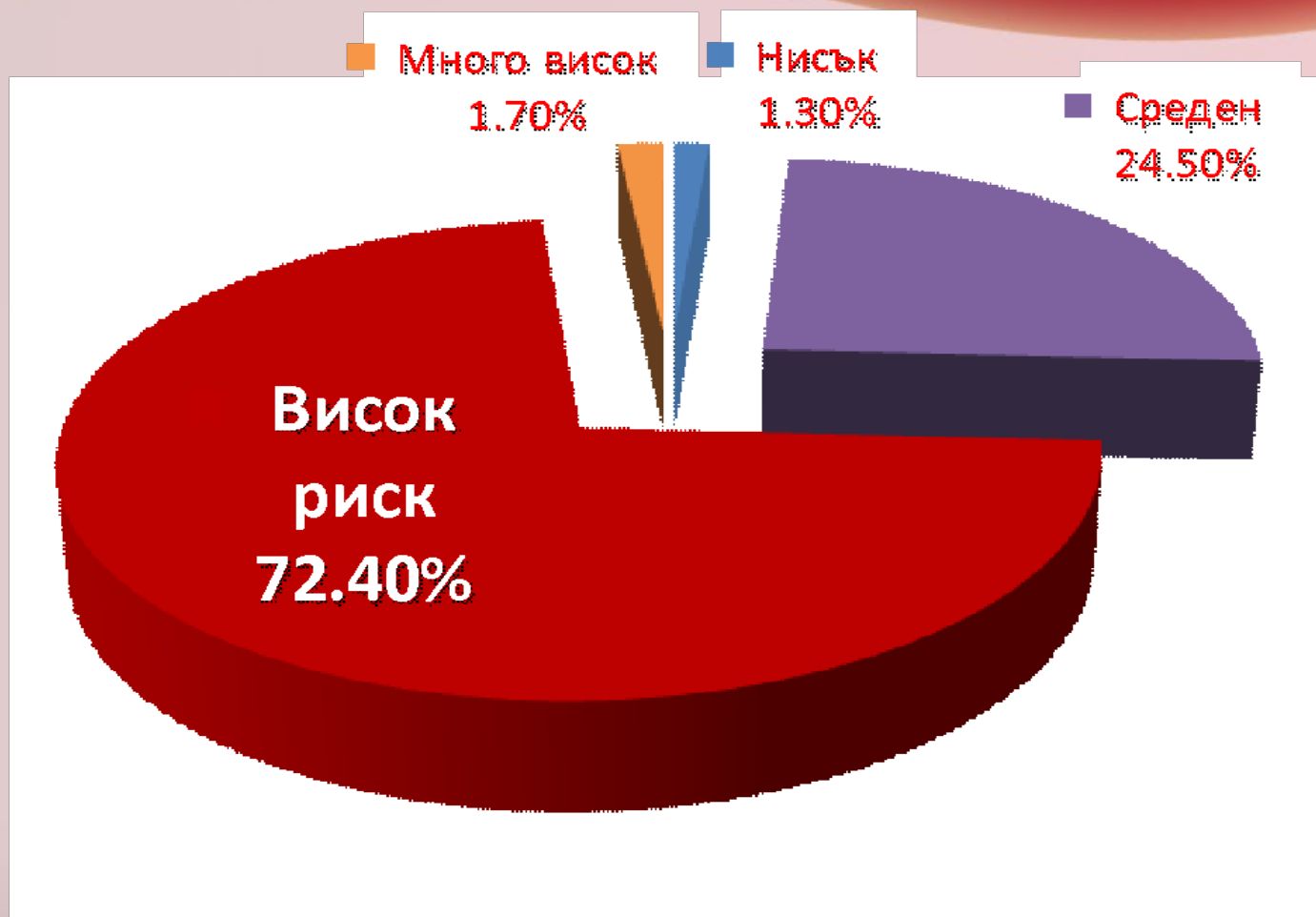
BP = blood pressure.

Най-дискутираната и критикуваната част в новия документ на JNC8 е отслабването на контрола на АН при една съществена част от хипертониците: тези над 60-годишна възраст без диабет и бъбречна дисфункция – прицелните стойности за АН в

Other risk factors, asymptomatic organ damage or disease	Blood Pressure (mmHg)			
	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥180 or DBP ≥110
No other RF		Low risk	Moderate risk	High risk
1–2 RF	Low risk	Moderate risk	Moderate to high risk	High risk
≥3 RF	Low to Moderate risk	Moderate to high risk	High Risk	High risk
OD, CKD stage 3 or diabetes	Moderate to high risk	High risk	High risk	High to very high risk
Symptomatic CVD, CKD stage ≥4 or diabetes with OD/RFs	Very high risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk

BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DBP = diastolic blood pressure; HT = hypertension; OD = organ damage; RF = risk factor; SBP = systolic blood pressure.

3/4 ОТ ХИПЕРТОНИЦИТЕ СА С ВИСОК СС РИСК



Препоръки за промени в начина на ЖИВОТ

Препоръчано	Клас	LoEa	LoEb
· Намаляване приема на сол 5-6 гр/дн.	I	A	B
· Умерена консумация на алкохол мъже – не повече от 20-30 гр концентрат/дн жени - не повече от 10-20 гр концентрат/дн	I	A	B
· Увеличаване на приема на зеленчуци, плодове, нискомаслени млечни продукти	I	A	B
· Понижаване на телесното тегло до BMI 25 kg/m ² и обиколка на талията: мъже < 102 см / жени < 88 см	I	A	B
· Редовни физически упражнения – не по-малко от 30 мин/дн. Умерено физическо натоварване 5-7 дни / седмично	I	A	B
· Прекратяване на тютюнопушенето	I	A	B

a) LoE: базирани на ефекта върху АН и/или профила на ССР

b) LoE: базирани на проучвания за цел

Кога да инициираме антихипертензивна медикаментозна терапия?

Доказателство	
Клас	Ниво
I	A

“Препоръчва се бързо започване на антихипертензивно медикаментозно лечение при хипертония 2 и 3 степен, независимо от нивото на риска, няколко седмици след или едновременно с инициране на промени в начина на живот”

Антихипертензивно лечение при хипертония 1 степен с висок/много висок ССР

- Рандомизирани контролирани проучвания с пациенти с висок/много висок ССР (диабет, хронично СС и/или бъбречно заболяване)
- Благоприятни ефекти, асоциирани с намаление на АН, след приложение на антихипертензивни лекарства
- Потвърждение от суб-групови / post hoc анализи на някои проучвания (обсервационни данни)

Кога да инициираме антихипертензивна медикаментозна терапия

Доказателство	
Клас	Ниво
I	B

“Медикаментозното намаляване на АН е препоръчано когато ССР е висок поради органна увреда, диабет, хронично СС и/или бъбречно заболяване, дори при хипертония 1 степен”

Трябва ли да се инициира медикаментозно лечение при хипертоници с нисък/умерен риск и хипертония 1 степен?

- 2007 Guidelines препоръчват приложение на антихипертензивни медикаменти дори при липса на други РФ (или ОУ), ако немедикаментозното лечение се оказва неуспешно
- Препоръките касаят и пациенти в старческа възраст с хипертония 1 степен

Налични данни за медикаментозно лечение на хипертония 1 степен с нисък до умерен риск

- 5 Рандомизирани, контролирани проучвания: OSLO / HDFP / MRC / Australian / FEVER
- Класификация, базирана на САН често близко до/над 160 mmHg
- Обичайна ОУ (допълнителни РФ) общ ССР при някои проучвания >20%
- Данни от предишни клинични проучвания
- Допълнителни доказателства от суб-групови анализи

Кога да започнем антихипертензивното лечение ESC Guidelines-2013г.

Доказателство	
Клас	Ниво
IIa	B

“...медикаментозно лечение трябва да се има предвид при хипертония I степен при нисък до умерен риск, когато”

- АН е в тези граници при няколко последователни визити
- Повишено амбулаторно АН
- АН остава в тези граници въпреки промените в начина на живот, предприети за резонен период от време

Пациенти в старческа възраст със САН >160 mmHg, представляващи значителен брой в проучванията, демонстрират благоприятни ефекти от антихипертензивното медикаментозно лечение

Всички антихипертензивни класове се препоръчват в тази възрастова група, въпреки че диуретиците и калциевите антагонисти са за предпочитане при изолирана систолна АХ (IA)

Antihypertensive treatment strategies in the elderly

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
In elderly hypertensives with SBP \geq 160 mmHg there is solid evidence to recommend reducing SBP to between 150 and 140 mmHg.	I	A	141, 265
In fit elderly patients <80 years old antihypertensive treatment may be considered at SBP values \geq 140 mmHg with a target SBP <140 mmHg if treatment is well tolerated.	IIb	C	-
In individuals older than 80 years with an initial SBP \geq 160 mmHg it is recommended to reduce SBP to between 150 and 140 mmHg, provided they are in good physical and mental conditions.	I	B	287

Трябва ли да се използва медикаментозно лечение при високо нормално АН?

- Препоръките от 2007 – медикаментозно лечение при висок/много висок ССР (органна увреда/ХБН/ССЗ)
- Доказателствата в най-добрия случай са оскъдни
 - протекция, демонстрирана от едно (малко) проучване/субгрупови данни
 - няколко отрицателни резултата
 - предшестващо антихипертензивно лечение в началото
- Доказателствата, че лечението може да забави прогресията към хипертония са интересни, но не е доказана продължителността на ползата/забавянето на инцидентите

Започване на медикаментозно лечение при хипертония

Степен 2-3	Препоръчително (незабавно)	IA
Степен 1/ Висок ССР	Препоръчително	IB
Степен 1/ Нисък ССР	Трябва да се има предвид	IIaB
Старческа възраст	Препоръчително ако САН ≥ 160 mmHg (и възраст > 80) Може да се има предвид ако САН 140-159 mmHg	IA IIbC
Високо нормално	Не се препоръчва медикаментозно лечение	IIIA

Прицелно САН<130 mmHg при висок/много висок ССР

- Няма ясни/значителни доказателства за намаление на СС инциденти и при субгрупови/post hoc анализи
- Няма благоприятни ефекти върху риска от краен стадий на бъбречно заболяване при пациенти с нефротичен синдром
- Макар и основан само на post-hoc подход, подозрение за възможен J вълна феномен

Прицелни нива на АН при хипертония Според ESC Guidelines 2013/ JNC 8

- Препоръчват се/трябва да се имат предвид нива на СААН < 140 mmHg, независимо от нивото на риска
 - нисък/умерен риск (IB)
 - диабет (IA)
 - ХБН при диабетици/недиабетици (IIaB)
 - пациенти с КБС/предшестващ инсулт или ТИА (IIaBN)
- Препоръчват се нива на ДАН < 90 mmHg

Recommendation 1

In the general population aged ≥ 60 years, initiate pharmacologic treatment to lower blood pressure (BP) at systolic blood pressure (SBP) ≥ 150 mm Hg or diastolic blood pressure (DBP) ≥ 90 mm Hg and treat to a goal SBP < 150 mm Hg and goal DBP < 90 mm Hg. (Strong Recommendation - Grade A)

Recommendation 2

In the general population < 60 years, initiate pharmacologic treatment to lower BP at DBP ≥ 90 mm Hg and treat to a goal DBP < 90 mm Hg. (For ages 30-59 years, Strong Recommendation - Grade A; For ages 18-29 years, Expert Opinion - Grade E)

Recommendation 4

In the population aged ≥ 18 years with chronic kidney disease (CKD), initiate pharmacologic treatment to lower BP at SBP ≥ 140 mm Hg or DBP ≥ 90 mm Hg and treat to goal SBP < 140 mm Hg and goal DBP < 90 mm Hg. (Expert Opinion - Grade E)

Corollary Recommendation

In the general population aged ≥ 60 years, if pharmacologic treatment for high BP results in lower achieved SBP (eg, < 140 mm Hg) and treatment is well tolerated and without adverse effects on health or quality of life, treatment does not need to be adjusted. (Expert Opinion - Grade E)

Recommendation 3

In the general population < 60 years, initiate pharmacologic treatment to lower BP at SBP ≥ 140 mm Hg and treat to a goal SBP < 140 mm Hg. (Expert Opinion - Grade E)

Recommendation 5

In the population aged ≥ 18 years with diabetes, initiate pharmacologic treatment to lower BP at SBP ≥ 140 mm Hg or DBP ≥ 90 mm Hg and treat to a goal SBP < 140 mm Hg and goal DBP < 90 mm Hg. (Expert Opinion - Grade E)

Таргетни стойности на АН при пациенти със Захарен диабет според ESC Guidelines 2013/ JNC-8

Според ESC при пациенти с диабет таргетната стойност на ДАН е <85mmHg, като се позовава на резултатите от проучванията HOT и UKPDS.

A SBP goal <140 mmHg is recommended in patients with diabetes.	I	A	270,275, 276,295
The DBP target in patients with diabetes is recommended to be <85 mmHg.	I	A	290, 293

Recommendation 5

In the population aged ≥ 18 years with diabetes, initiate pharmacologic treatment to lower BP at SBP ≥ 140 mm Hg or DBP ≥ 90 mm Hg and treat to a goal SBP <140 mm Hg and goal DBP <90 mm Hg. (Expert Opinion - Grade E)

Избор на антихипертензивни лекарства – заключение от Препоръки 2013 (2003 и 2007) (1-2)

- Основните ползи от антихипертензивното лечение се дължат на понижаването на АН “per se” и са много независими от използваното лекарство
- Независимо че метаанализи понякога демонстрират превъзходство на един клас за определени изходи, това в голяма степен зависи от селектираните проучвания. Най-обширните мета-анализи не показват статистически значими разлики между класовете.

Избор на антихипертензивни лекарства – заключение от Препоръки 2013 (2003 и 2007) (2-2)

- Настоящите Препоръки препотвърждават, че всички от изброените класове лекарства са подходящи за започване и поддържане на антихипертензивното лечение или като монотерапия, или в някои комбинации помежду си (IA),
 - диуретици (тиазиди/хлорталидон/индапамид)
 - бета-блокери
 - калциеви антагонисти
 - ACE-инхибитори
 - Ангиотензин-рецепторни блокери

По отношение на комбинираната антихипертензивна терапия към момента се дискутира въпросът не дали тя е от полза, а по-скоро дали винаги трябва да се предшества от опит за използване на монотерапия, т.е. дали и кога комбинираната терапия може да се използва като първоначален избор.

Избор на антихипертензивни лекарства – JNC-8

Според препоръките на JNC-8 от като първи избор за инициална терапия при АХ са подходящи диуретици, калциеви антагонисти, АСЕ-инхибитори, АРБ.

Аргумент срещу използването на ББ, като първи избор при АХ се посочват резултатите от едно проучване показващо по-висока честота на сърдечно-съдови събития в групата на лечение с ББ сравнено с група на АРБ, макар че други проучвания не доказват разлика между ББ и другите медикаменти на първи избор.

Recommendation 6

In the general nonblack population, including those with diabetes, initial antihypertensive treatment should include a thiazide-type diuretic, calcium channel blocker (CCB), angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI), or angiotensin receptor blocker (ARB). (Moderate Recommendation - Grade B)

АХ терапия според съпстващите заболявания

Препоръки 2013

Condition	Drug
Asymptomatic organ damage	
LVH	ACE inhibitor, calcium antagonist, ARB
Asymptomatic atherosclerosis	Calcium antagonist, ACE inhibitor
Microalbuminuria	ACE inhibitor, ARB
Renal dysfunction	ACE inhibitor, ARB
Clinical CV event	
Previous stroke	Any agent effectively lowering BP
Previous myocardial infarction	BB, ACE inhibitor, ARB
Angina pectoris	BB, calcium antagonist
Heart failure	Diuretic, BB, ACE inhibitor, ARB, mineralocorticoid receptor antagonists
Aortic aneurysm	BB
Atrial fibrillation, prevention	Consider ARB, ACE inhibitor, BB or mineralocorticoid receptor antagonist
Atrial fibrillation, ventricular rate control	BB, non-dihydropyridine calcium antagonist
ESRD/proteinuria	ACE inhibitor, ARB
Peripheral artery disease	ACE inhibitor, calcium antagonist
Other	
ISH (elderly)	Diuretic, calcium antagonist
Metabolic syndrome	ACE inhibitor, ARB, calcium antagonist
Diabetes mellitus	ACE inhibitor, ARB
Pregnancy	Methyldopa, BB, calcium antagonist
Blacks	Diuretic, calcium antagonist

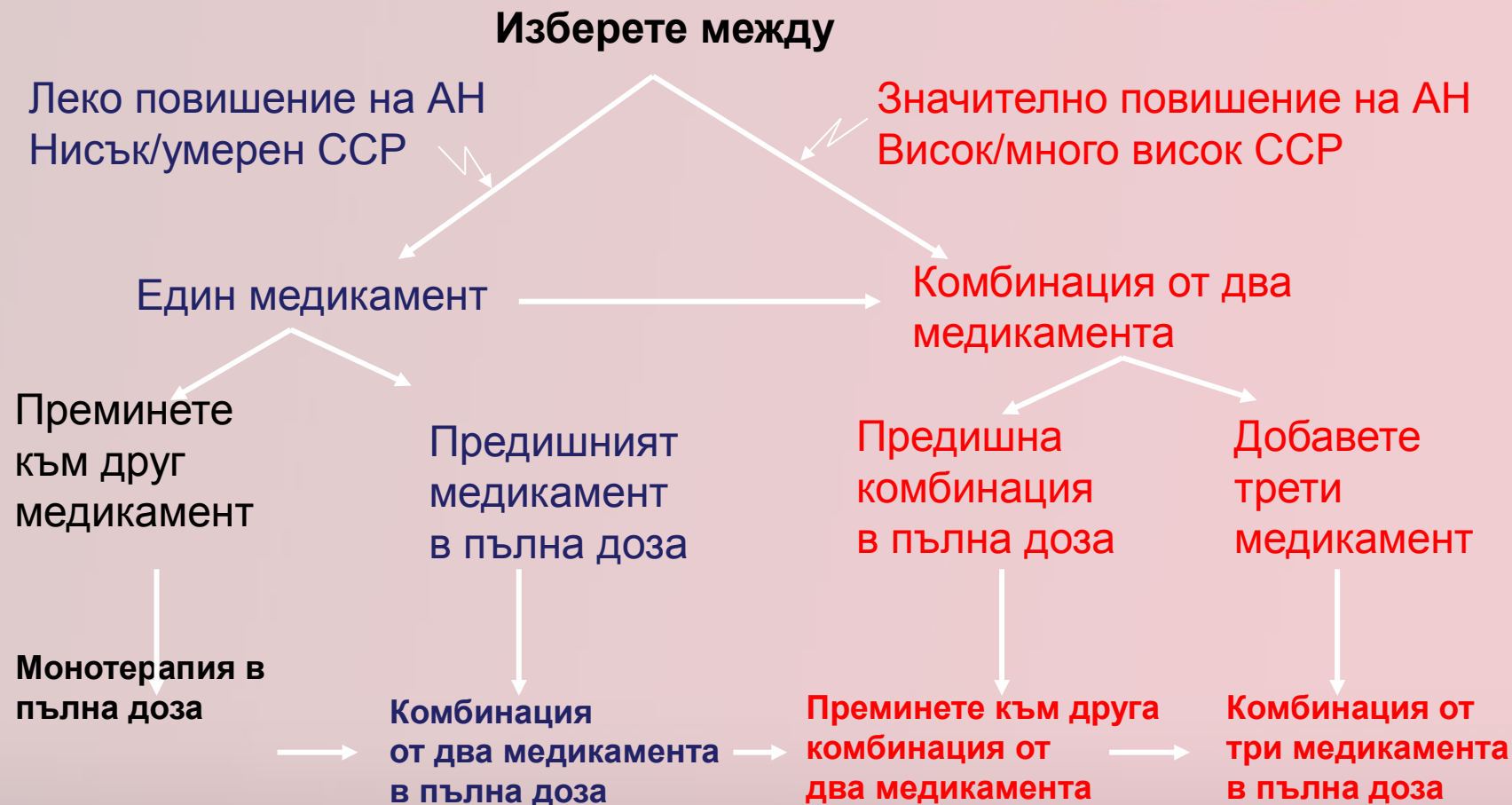
Аргументи против подреждане на лекарствата според реда на избор (1)

- Основният механизъм на ползата от антихипертензивното лечение е намаление на АН
- Ефектите върху причинно-специфичните изходи са подобни или се различават в много малка степен между отделните лекарства
- Какъв ще бъде изхода при определен пациент не може да се предвиди
- Всички класове антихипертензивни лекарства имат своите предимства, но също и своите противопоказания

Аргументи против подреждане на лекарствата според реда на избор (2)

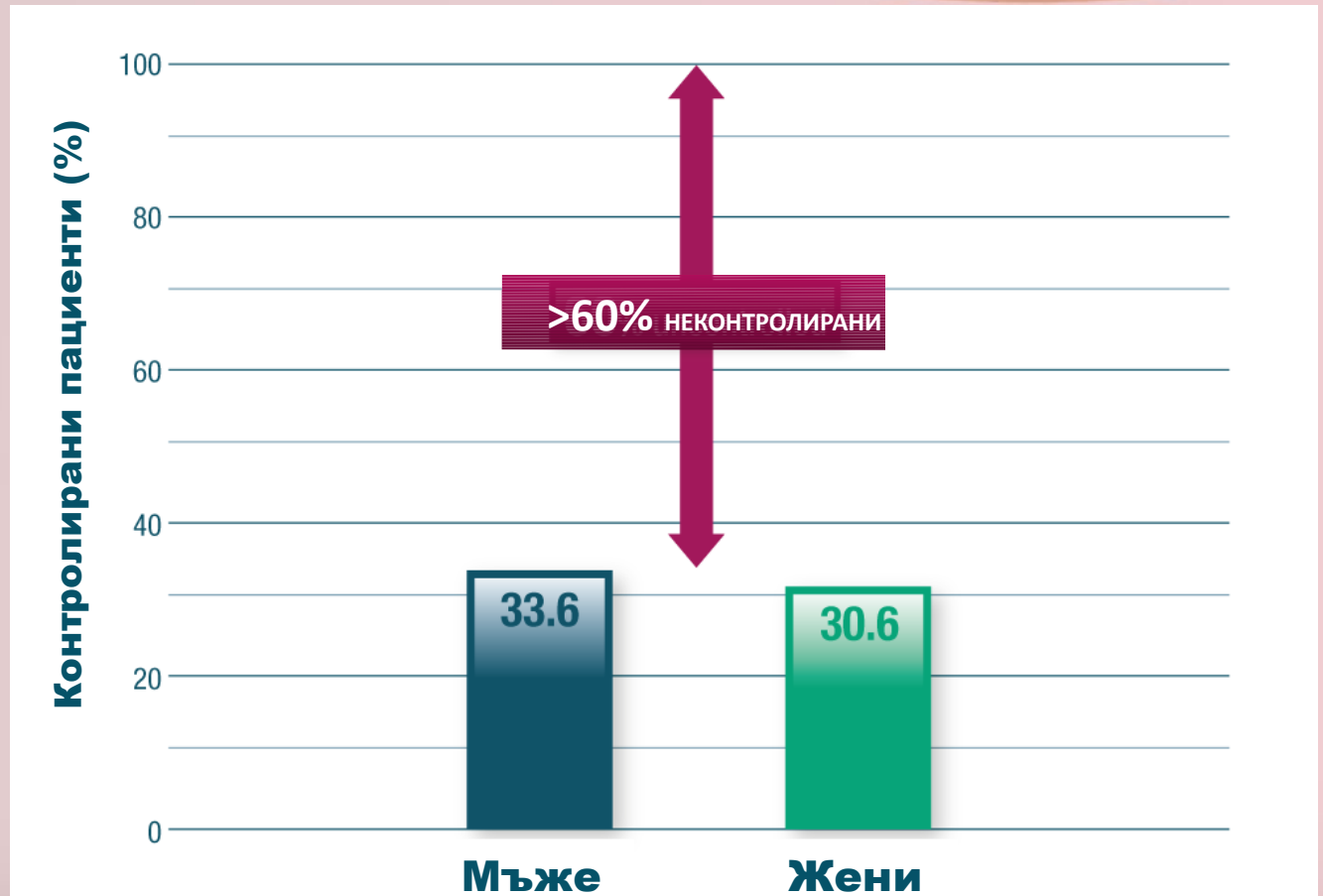
- Универсалното подреждане на лекарствата за обща антихипертензивна употреба не се основава на доказателства
- Препоръките трябва да насочват към преференциален избор на определени лекарства в зависимост от
 - употребата им в проучвания със специфични състояния
 - по-висока ефективност върху органната увреда и рисковите фактори
 - нежеланите ефекти (и риска от преустановяване на лечението)

Монотерапия спрямо комбинирано лечение за постигане на таргетни нива на АН



Преминете от по-ниско към по-високо интензивна терапевтична стратегия, ако не са достигнати прицелните стойности на АН

60% ОТ ХИПЕРТОНИЦИТЕ С 2 МЕДИКАМЕНТА НЕ СА В КОНТРОЛ



18 652 patients

Northern Europe (Belgium, Germany, Sweden, Switzerland), **Southern Europe** (Greece, Italy, Spain, Turkey), **North America** (Canada), **Latin America** (Columbia, Mexico, Peru), **Middle East** (Kuwait, Lebanon, Qatar, Saudi Arabia, UAE), **Asia** (Hong Kong, Indonesia, Korea, Singapore, Taiwan, Thailand, Vietnam, Australia)

Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M, et al. *J Hum Hypertens*. 2010;24:336-344.

Предпочитани лекарствени комбинации

- Рандомизирани сравнения между лекарствени комбинации спрямо монотерапия/плацебо само в някои проучвания (ADVANCE / FEVER / ACCOMPLISH)
- При останалите проучвания:
 - Лечението започва с едно лекарство/добавят се други лекарства
 - 2-3....лекарства, избрани между тези, които не са включени в другата проучвана, лекувана група

Блокер на РААС плюс КА или Диуретик (Д) в ACCOMPLISH

- ACCOMPLISH е единственото проучване, което сравнява две комбинации при всички пациенти
- АСЕи+Д е по-добра от АСЕи+КА, въпреки липсата на разлика в АН
- Тези неочаквани резултати трябва да се повторят, тъй като проучвания, сравняващи лечение с Д и КА никога не са показвали превъзходство на КА
- Възможността от по-висока ефективност на комбинирано лечение с блокер на РАС/КА върху контрол на АН заслужава допълнително изследване

Комбинирано лечение с диуретик/ББ

- Комбинацията ББ/диуретик е ефективна, колкото други комбинации в няколко проучвания и по-ефективна от плацебо в три проучвания (SHER/Cooper-Warrender / STORI)

- Комбинирането на два антихипертензивни медикамента във фиксирани дози в една таблетка е за предпочитане, тъй като намалението на броя на приеманите таблетки дневно води до увеличение на комплайънса, който по принцип е нисък при пациентите с АХ (IIbB).

ФИКСИРАНИТЕ КОМБИНАЦИИ ПОВИШАВАТ СЪТРУДНИЧЕСТВОТО НА ПАЦИЕНТА

Ниво на сътрудничество



**Благодаря ви за
вниманието**