

Ciśnienie tętnicze wysokie prawidłowe — kliniczny fakt czy mit?

High normal blood pressure — clinical fact or myth?

Summary

During last decade, an increased interest in the clinical significance of high normal blood pressure has arisen. Its prevalence is estimated at around 30% and is associated with increased cardiovascular risk. Other cardiovascular risk factors, including metabolic syndrome, are also related to high normal blood pressure values. According to ESH/ESC guidelines, lifestyle modifications alone should be implemented in patients with high normal blood pressure, unless it coexists with renal or cardiovascular diseases. Current data regarding the necessity of pharmacotherapy in patients with high normal blood pressure and low cardiovascular risk are unconvincing.

key words: high normal blood pressure, cardiovascular risk, clinical guidelines

Arterial Hypertension 2008, vol. 12, no 5, pages 374–381.

Wstęp

Postęp wiedzy medycznej oraz obserwacje kliniczne wprowadzają konieczność rewizji dotychczas obowiązujących klasyfikacji nadciśnienia tętniczego. O ile kontrowersji nie budzi wysokość ciśnienia, od której rozpoznawane jest nadciśnienie tętnicze, o tyle podział i znaczenie kliniczne niższych wartości pozostają przedmiotem dyskusji. W połowie lat 80. XX wieku autorzy amerykańskiego raportu dotyczącego

terapii hipotensyjnej wprowadzili do klasyfikacji ciśnienia tętniczego pojęcie „ciśnienia wysokiego prawidłowego”. Później, bo w roku 2003, autorzy zaleceń VII Raportu *Joint National Committee* (JNC VII) zaproponowali wprowadzenie kategorii „stanu przednadcisnieniowego”, zwanego inaczej „poprzedzającym rozwój nadciśnienia” (*prehypertension*). Zdefiniowano go jako stan, w którym ciśnienie skurczowe wynosi 120–139 mm Hg i/lub ciśnienie rozkurczowe wynosi 80–89 mm Hg [1]. Tym samym zastąpiono poprzednie kategorie — ciśnienie tętnicze prawidłowe i wysokie prawidłowe. Wartości ciśnienia poprzednich kategorii mieściły się wcześniej odpowiednio w zakresach 120–129/80–84 mm Hg oraz 130–139/85–89 mm Hg. W ostatnich wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESH–ESC, *European Society of Hypertension—European Society of Cardiology*) z roku 2007 nadal wyróżnia się te dwie kategorie ciśnienia tętniczego, bez zastosowania terminu „stan przednadcisnieniowy” (tab. I) [2].

Autorzy JNC VII, wprowadzając pojęcie „stanu przednadcisnieniowego”, brali pod uwagę wnioski z dużej metaanalizy wskazującej, że ryzyko zmian w układzie sercowo-naczyniowym zwiększa się już przy wartościach ciśnienia 115/75 mm Hg i podwaja z każdym wzrostem o 20/10 mm Hg [3]. Istnieje konieczność lepszej edukacji pracowników ochrony zdrowia i opinii publicznej w zakresie obniżania ciśnienia tętniczego, zapobiegania rozwojowi nadciśnienia i jego powikłań w populacji ogólnej [4]. Wprowadzenie pojęcia „stanu przednadcisnieniowego” i wynikające z tego implikacje praktyczne wzbudziły wiele wątpliwości. Dlatego w zaleceniach europejskich nie uwzględniono omawianej kategorii ciśnienia, pozostając przy podziale na ciśnienie prawidłowe i wysokie prawidłowe. Motywowano to faktem, że osoby z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym są obciążone wyższym ry-

Adres do korespondencji: dr med. Jacek Lewandowski
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii WUM
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel.: (0 22) 599-28-28, faks: (0 22) 599-18-28
e-mail: j_lewandowski@yahoo.com



Copyright © 2008 Via Medica, ISSN 1428-5851

Tabela I. Podział ciśnienia tętniczego według VII Raportu *Joint National Committee (JNC VII)* i *European Society of Hypertension–European Society of Cardiology (ESH–ESC)*; zmodyfikowane według [1, 2]

Table I. Classification of blood pressure according to *Joint National Committee (JNC VII)* and *European Society of Hypertension–European Society of Cardiology (ESH–ESC)*; modified according to [1, 2]

SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]	JNC VII	ESH–ESC 2003/2007
< 120	< 80	Prawidłowe	Optymalne
120–129	80–84	Stan przednadcisnieniowy	Prawidłowe
130–139	85–89		Wysokie prawidłowe
140–159	90–99	NT stopnia 1.	NT stopnia 1.
160–179	100–109	NT stopnia 2.	NT stopnia 2.
≥ 180	≥ 110		NT stopnia 3.
≥ 140	< 90		Izolowane nadciśnienie skurczowe

SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; NT — nadciśnienie tętnicze

zykiem sercowo–naczyniowym niż osoby z ciśnieniem prawidłowym, a zwłaszcza optymalnym, zatem nie ma powodu łączyć tych grup [5]. Wyrażano również obawy, że obarczenie pacjenta rozpoznaniem stanu przednadcisnieniowego już przy wartościach ciśnienia 120/80 mm Hg może wzbudzić poczucie choroby, związany z nim nieuzasadniony niepokój oraz żądania niepotrzebnych badań i wizyt u lekarza. Ponadto zauważono, że grupa ta jest niejednorodna i postępowanie wobec niej musi być zróżnicowane w zależności od współistniejących czynników ryzyka [2].

Epidemiologia

Częstość stanu przednadcisnieniowego podawana w literaturze waha się w zakresie 30–50%. Jednak wyniki większych badań populacyjnych wskazują na rozpowszechnienie bliższe pierwszej z tych wartości. Z badania *National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III)*, przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych w latach 1999–2000, wynika, że stan przednadcisnieniowy można rozpoznać u 31% dorosłych osób (40% mężczyzn i 23% kobiet) [6]. Nie zauważono różnic w zależności od rasy i pochodzenia etnicznego. W populacji 36 000 dorosłych Izraelczyków w wieku 25–45 lat rozpowszechnienie stanu przednadcisnieniowego wynosi-

ło 49% (50,6% mężczyzn i 35,9% kobiet), a wśród ponad 2000 mieszkańców Tajwanu w wieku 18–96 lat — 34% [7, 8]. W polskich badaniach NATPOL III PLUS z 2002 roku w grupie 3051 osób częstość ciśnienia prawidłowego oszacowano na 21%, a wysokiego prawidłowego — na 30% [9]. Zatem łącznie stan przednadcisnieniowy występuje u 51% Polaków. Z badania WOBASZ wynika ponadto, że wysokie prawidłowe ciśnienie tętnicze częściej występuje u mężczyzn (27%) niż u kobiet (16%) [10].

Współwystępowanie czynników ryzyka

Stan przednadcisnieniowy charakteryzuje się większą częstością współwystępowania innych czynników ryzyka w porównaniu z ciśnieniem optymalnym. Aż u 65% osób z prawidłowym lub wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym jest obecny co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka [11]. Wśród czynników uważanych za główną przyczynę wzrostu ryzyka sercowo–naczyniowego u osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym wymienia się oporność na insulinę. Pośrednie wskaźniki tego stanu, takie jak nadwaga, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL oraz wysokie stężenie triglicerydów, występują w tej grupie 3 razy częściej niż u osób z ciśnieniem optymalnym, powodując jednocześnie 10 razy częściej zespół metaboliczny, według definicji *Adult Treatment Panel III (ATP III)* [12]. Oporność na insulinę oceniana za pomocą stężenia glukozy na czczo oraz wskaźnika HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) występuje o 60% częściej u osób ze stanem przednadcisnieniowym, lecz po uwzględnieniu płci okazuje się, że tylko u mężczyzn zależność między opornością a stanem przednadcisnieniowym jest istotna statystycznie [13]. U osób z wyższymi niż optymalne wartościami ciśnienia częściej występują nietolerancja węglowodanów oraz cukrzyca. Współwystępowanie cukrzycy i stanu przednadcisnieniowego 4-krotnie zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn sercowo–naczyniowych w porównaniu z występowaniem tylko jednego z tych czynników [14]. W badaniach populacyjnych przeprowadzonych zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Izraelu wśród młodych dorosłych dowiedziono częstszych zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz wyższych wartości wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) wśród osób ze stanem przednadcisnieniowym w porównaniu z osobami z ciśnieniem optymalnym [15, 16].

Oceniano również wydolność nerek wśród osób ze stanem przednadcisnieniowym, nie znajdując różnic w zakresie wskaźnika filtracji kłębuszkowej względem grupy z ciśnieniem optymalnym [12]. Wykazano natomiast wyższe stężenie kwasu moczowego we krwi u osób ze stanem przednadcisnienio-

wym [17]. Przyczyna hiperurykემii i jej przydatność w ocenie wczesnych niekorzystnych zmian w układzie krążenia pozostają niejasne. Doniesienia o jej niezależnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe są rozbieżne [18–20]. Pewne dowody wskazują na silną korelację z innymi istotnymi czynnikami ryzyka — mikroalbuminurią oraz grubością kompleksu *intima-media* (IMT, *intima-media thickness*) [21, 22]. Obserwowano również związek między wysokim stężeniem kwasu moczowego a wzrostem ciśnienia i rozwojem nadciśnienia tętniczego [23].

Ze stanem przednaciśnieniowym wiążą się wyższe stężenia czynników prozapalnych związanych z procesem miażdżycowym — białek ostrej fazy, czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumore necrosis factor α*), amyloidu A, homocysteiny, interleukiny 6 oraz cząsteczek adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM-1, *interstitial cell adhesion molecule 1*) [24, 25].

Do wczesnych zmian narządowych, obecnych u osób ze stanem przednaciśnieniowym, należy zwiększona grubość kompleksu IMT, będącego czułym wskaźnikiem zaawansowania zmian miażdżycowych w układzie krążenia [26–29]. W amerykańskim badaniu populacyjnym zaobserwowano większe grubość ścian i masę lewej komory u osób ze stanem przednaciśnieniowym w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem [30]. Przerost lewej komory występował 2 razy częściej. U rasy białej wykazano również związek między stanem przednaciśnieniowym a wyższymi wartościami prędkości fali tętna oraz oporu obwodowego. Wśród osób rasy czarnej natomiast odnotowano wyższe wartości objętości minutowej serca u osób ze stanem przednaciśnieniowym [31].

Zaobserwowano także zmniejszoną czułość odruchu z baroreceptorów (BRS, *baroreflex sensitivity*) u zdrowych osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym, co może sugerować zmienioną regulację układu krążenia w tej grupie [32]. W chorobach układu sercowo-naczyniowego, między innymi w nadciśnieniu tętniczym i w niewydolności serca, stwierdzono upośledzenie czułości odruchu z baroreceptorów [33]. Niskie wartości wskaźników BRS pozostają czynnikiem ryzyka chorobowości i umieralności sercowo-naczyniowej [34].

Ryzyko sercowo-naczyniowe a wartości ciśnienia tętniczego

Ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego zwiększa się liniowo ze wzrostem ciśnienia, również w obrębie wartości uważanych za prawidłowe. Ciśnienie tętnicze w przedziale 120–129/

Tabela II. Ryzyko 4-letnie wystąpienia nadciśnienia tętniczego według podziału na kategorie ciśnienia tętniczego; zmodyfikowane według [35]

Table II. Four-years risk of hypertension in relation to blood pressure classification; modified according to [35]

Kategoria ciśnienia tętniczego	Ryzyko 4-letnie rozwoju nadciśnienia tętniczego (95% CI)*	
	Wiek 35–64 lata	Wiek 65–94 lata
Optymalne	5,3 (4,4–6,3)	16,0 (12,0–20,9)
Prawidłowe	17,6 (15,2–20,3)	25,5 (20,4–31,4)
Wysokie prawidłowe	37,3 (33,3–41,5)	49,5 (42,6–56,4)

*Na 100 osób, po wykluczeniu wpływu płci, wieku, wskaźnika masy ciała, ciśnienia tętniczego oraz wyników podstawowych badań; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

Tabela III. Ryzyko 10-letnie wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego według podziału na kategorie ciśnienia tętniczego; zmodyfikowane według [5]

Table III. Ten-years risk of cardiovascular episode in relation to blood pressure categories; modified according to [5] Table IV. Recommended therapy in persons with normal and high normal blood pressure; modified according to [2]

Kategoria ciśnienia tętniczego	Ryzyko 10-letnie wystąpienia incydentu (95% CI)	
	Kobiety	Mężczyźni
Optymalne	1,9 (1,1–2,7)	5,8 (4,2–7,4)
Prawidłowe	2,8 (1,9–3,8)	7,6 (6,0–9,1)
Wysokie prawidłowe	4,4 (3,2–5,5)	10,1 (8,1–12,1)

CI (*confidence interval*) — przedział ufności

/80–84 mm Hg wiąże się z 2-krotnie, a 130–139/85–89 mm Hg — z ponad 5-krotnie wyższym ryzykiem rozwoju nadciśnienia niż przy wartościach optymalnych (tab. II) [35]. Związek między stanem przednaciśnieniowym a rozwojem nadciśnienia tętniczego uwzględniono w wytycznych JNC VII, w których zaleca się, aby u osób w tej grupie wykonywać kontrolne pomiary ciśnienia co najmniej raz w roku (u osób z ciśnieniem optymalnym odpowiednio raz na 2 lata) [1]. Wiadomo, że wyższe ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego dotyczy osób ze stanem przednaciśnieniowym niezależnie od występowania innych czynników ryzyka [36, 37]. Zależność ta jest silniejsza u osób rasy czarnej, chorych na cukrzycę oraz u osób z wyższymi wartościami BMI. Ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe jest ponad 3-krotnie wyższe u osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym niż u osób z ciśnieniem prawidłowym (tab. III) [5, 36, 37].

W badaniach prospektywnych stan przednadcisnieniowy wpływa na 2-krotne zwiększenie częstości rozwoju choroby wieńcowej oraz 3-krotny wzrost częstości zawału serca, niezależnie od występowania innych czynników ryzyka [38]. Niekorzystny wpływ ciśnienia przekraczającego optymalne jest najbardziej wyrażony wśród mężczyzn, a po 45. roku życia u osób obu płci. Przynależność osób do kategorii ciśnień prawidłowych, ale nie optymalnych, nie zwiększa u nich ryzyka wystąpienia udaru mózgu. Mimo wzrostu ryzyka i częstości rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego stan przednadcisnieniowy nie jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu — jest nim natomiast ciśnienie wysokie prawidłowe [37, 39].

Wybór optymalnego postępowania u osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym wymaga globalnej oceny ryzyka u danego pacjenta, uwzględniającej również inne czynniki poza wartościami ciśnienia. Zespół badaczy z grupy *Framingham* podjął ostatnio próbę stworzenia modelu do oceny krótkoterminowego ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia, bez cukrzycy [40]. Spośród czynników, które uwzględniono w analizach, do algorytmu ostatecznie włączono: ciśnienie skurczowe, płeć, BMI, palenie tytoniu, wywiad rodzinny (nadciśnienie u rodziców) oraz ciśnienie rozkurczowe skorygowane względem wieku. Na podstawie tych parametrów można oszacować ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego w ciągu 4 lat, które autorzy następnie dzielą na niskie (< 5%), umiarkowane (5–10%) oraz wysokie (> 10%). Jest to jedynie wstępny model, wymagający zapewne dalszych badań oraz modyfikacji i uogólnienia dla szerszej populacji. Należy jednak podkreślić konieczność indywidualizacji postępowania wobec osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym, ponieważ ryzyko rozwoju nadciśnienia — choć podwyższone u wszystkich — może być wysoce zróżnicowane.

Kalkulator ryzyka jest dostępny (dla prenumeratorów *Ann. Intern. Med.*) na stronie:
<http://www.annals.org/cgi/content/full/annintmed;148/2/102/DC1>

Postępowanie u osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym

Według aktualnych zaleceń ESH–ESC przed podjęciem decyzji terapeutycznej należy rozważyć kryteria wysokości ciśnienia oraz poziom ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. IV) [2]. U osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym trzeba rozważyć farmakoterapię w przypadku współistnienia zespołu metabolicznego, powikłań narządowych lub co najmniej 3 innych czynników ryzyka oraz zawsze wte-

dy, gdy obecna jest cukrzyca, choroby nerek lub układu sercowo-naczyniowego. Osoby obciążone mniejszym ryzykiem sercowo-naczyniowym powinny zmodyfikować styl życia.

Jedną z najskuteczniejszych metod obniżania ciśnienia tętniczego i zapobiegania rozwojowi nadciśnienia pozostaje zmniejszenie masy ciała. Skuteczność tej oraz innych modyfikacji stylu życia u osób z ciśnieniem tętniczym prawidłowym i wysokim prawidłowym oceniano w badaniu *Trials of Hypertension Prevention I* (TOHP I) [41]. Po 18 miesiącach średnie zmniejszenie masy ciała o 3,9 kg w grupie leczonej wiązało się z niższymi wartościami ciśnienia skurczowego (o 2,9 mm Hg) i rozkurczowego (o 2,1 mm Hg) w porównaniu z grupą kontrolną. Redukcja masy ciała okazała się najskuteczniejszą z ocenianych interwencji. Do drugiego etapu badania (TOHP II) włączono osoby w wieku 30–54 lat, z ciśnieniem rozkurczowym 83–89 mm Hg i BMI 110–165% wartości należącej [42]. Uczestników przydzielono losowo do 4 grup według modelu 2 × 2 — grupy zmniejszającej masę ciała, grupy obniżającej spożycie sodu, grupy stosującej obie te metody i grupy kontrolnej. Po 6 miesiącach wartości ciśnienia w grupie redukującej masę ciała były znacznie niższe niż w grupie kontrolnej. Przy obniżeniu masy ciała o 4,3–4,5 kg obserwowano zmniejszenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego odpowiednio o 3,7 i 2,7 mm Hg. Redukcja ciśnienia była mniej wyrażona po 36 miesiącach, ponieważ przy obniżeniu masy ciała o 2 kg stwierdzono redukcję ciśnienia jedynie o 1,3 i 0,9 mm Hg. Częstość nadciśnienia tętniczego w ciągu 4 lat była znacznie niższa w grupie zmniejszającej masę ciała niż w pozostałych ocenianych grupach [43].

Dobrze udokumentowany pozostaje związek spożycia sodu z wysokością i rozwojem nadciśnienia tętniczego. W badaniu TOHP I ograniczenie spożycia sodu wiązało się z obniżeniem ciśnienia skurczowego i rozkurczowego odpowiednio o 1,7 i 0,9 mm Hg [41]. Efekt ten był słabiej wyrażony niż w przypadku redukcji masy ciała, ale nadal znamieny w porównaniu z grupą kontrolną. W TOHP II ograniczenie podaży sodu wiązało się po 6 miesiącach z niższym ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym o 2,9 i 1,6 mm Hg, a po 36 miesiącach — z niższym o 1,2 mm Hg ciśnieniem skurczowym [42]. Po 48 miesiącach obserwowano w tej grupie mniejsze ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego [43]. Mimo to skojarzenie ograniczenia spożycia sodu z redukcją masy ciała nie wiązało się z jednoznaczną przewagą nad drugą z interwencji.

Skuteczność postępowania nefarmakologicznego w populacji osób ze stanem przednadcisnieniowym potwierdzono również w dwóch innych badaniach: *DASH-Sodium trial* i *PREMIER*. W pierwszym

Tabela IV. Zalecane leczenie hipotensyjne w grupach osób z ciśnieniem prawidłowym i wysokim prawidłowym; zmodyfikowane według [2]**Table IV.** Recommended therapy in persons with normal and high normal blood pressure; modified according to [2]

Inne czynniki ryzyka, powikłania narządowe lub choroby	Ciśnienie tętnicze [mm Hg]	
	Prawidłowe (120–129 lub 80–84)	Wysokie prawidłowe (130–139/85–89)
Bez innych czynników ryzyka	Bez interwencji dotyczącej ciśnienia	Bez interwencji dotyczącej ciśnienia
1–2 czynniki ryzyka	Modyfikacje stylu życia	Modyfikacje stylu życia
≥ 3 czynniki ryzyka, zespół metaboliczny I lub powikłania narządowe	Modyfikacje stylu życia	Modyfikacje stylu życia, rozważyć farmakoterapię
Cukrzyca	Modyfikacje stylu życia	Modyfikacje stylu życia + farmakoterapia
Jawna choroba układu sercowo-naczyniowego lub choroba nerek	Modyfikacje stylu życia + intensywna farmakoterapia	Modyfikacje stylu życia + intensywna farmakoterapia

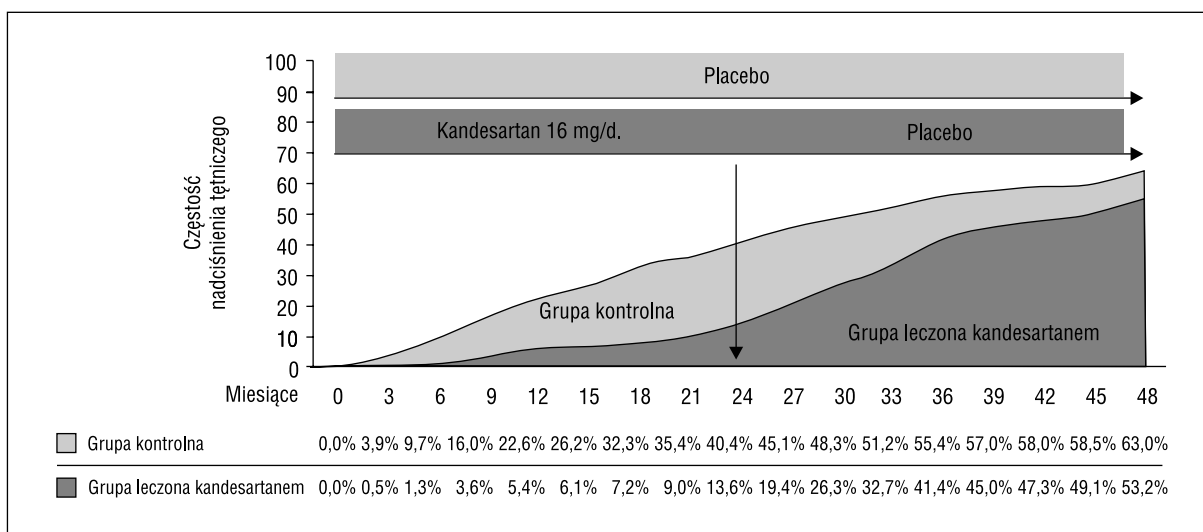
z nich 412 uczestników przydzielono do grup kontrolnej oraz stosującej dietę DASH [44], jednocześnie stosując w każdej z nich niską, średnią i wysoką zawartość chlorku sodu [45]. Dieta DASH, w porównaniu z dietą kontrolną, spowodowała istotne obniżenie ciśnienia skurczowego we wszystkich grupach, a rozkurczowego — tylko w grupach, w których spożycie sodu było pośrednie i niskie. Stosowanie diety DASH z niską zawartością sodu, w porównaniu z dietą kontrolną z wysoką zawartością sodu, wiązało się z redukcją skurczowego ciśnienia tętniczego o 7,1 mm Hg. Sama dieta DASH istotnie obniżała skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze w grupie osób ze stanem przednadciśnieniowym odpowiednio o 3,5 i 2,1 mm Hg. Łącznie podczas stosowania diety DASH w grupie tej osiągnięto normalizację ciśnienia do wartości poniżej 120/80 mm Hg u 62% osób. W badaniu PREMIER uczestniczyły osoby ze stanem przednadciśnieniowym oraz chorzy z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia [46]. Badanych przydzielono do grupy stosującej modyfikacje stylu życia (zmniejszenie masy ciała, ilości soli w diecie, alkoholu, wzrost aktywności fizycznej), grupy stosującej i modyfikacje stylu życia, i dietę DASH oraz do grupy kontrolnej. W obu grupach interwencyjnych po 6 miesiącach obserwowano obniżenie ciśnienia skurczowego odpowiednio o 3,7 mm Hg i 4,3 mm Hg względem grupy kontrolnej. Ostatnio opublikowano również wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród uczestników DASH-Sodium, którzy ocenili walory smakowe stosowanych diet [47]. Dieta z najniższą zawartością sodu otrzymała ocenę porównywalną z oceną diety wysokosodowej, a dieta z pośrednią zawartością sodu — nawet wyższą.

Na obecnym etapie badań brakuje przekonujących dowodów o odległych korzyściach z farmakoterapii w grupach osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym i obciążonych niskim ryzykiem sercowo-na-

czyniowym. Jednak przynajmniej w dwóch badaniach podjęto próbę oceny tego problemu. W badaniu *TRial Of Preventing HYPertension (TROPHY)* stosowano kandesartan u 809 osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym w wieku 30–65 lat, przydzielonych losowo do grupy leczonej przez połowę 4-letniego okresu obserwacji kandesartanem, a następnie przyjmującej placebo lub do grupy otrzymującej przez cały okres placebo (ryc. 1) [48, 49]. Dawek kandesartanu nie modyfikowano. Za pierwotny punkt końcowy przyjęto rozwój nadciśnienia tętniczego, określony jako spełnienie jednego z poniższych warunków:

- średnie wartości ciśnienia $\geq 140/90$ mm Hg, w trakcie co najmniej 3 wizyt;
- średnie wartości ciśnienia $\geq 160/100$ mm Hg podczas dowolnej wizyty;
- rozwój powikłań narządowych lub konieczność wdrożenia leczenia hipotensyjnego z innych przyczyn lub
- średnie wartości ciśnienia $\geq 140/90$ mm Hg podczas ostatniej wizyty.

Częstość rozwoju nadciśnienia tętniczego po 4 latach wynosiła 53,2% w grupie leczonej oraz 63,0% w grupie kontrolnej (względne ryzyko 15,6%; $p < 0,007$). Średnie wartości ciśnienia po 4 latach były istotnie niższe w grupie leczonej o 2,0/1,1 mm Hg. Mediana czasu do rozwoju nadciśnienia tętniczego wynosiła w tej grupie 3,3 roku, a w grupie kontrolnej — 2,2 roku. Po wykonaniu analizy regresji stwierdzono, że leczenie kandesartanem zmniejszało ryzyko rozwoju nadciśnienia niezależnie od jego wartości wyjściowych, wieku, płci i BMI. Badanie nie oparło się jednak krytyce. Zauważono, że w okresie randomizacyjnym zmieniano nabór chorych zależnie od mających miejsce w tym czasie zmian w klasyfikacji ciśnienia w obrębie wartości prawidłowych [50]. Za niezbyt trafny uznano również jeden



Rycina 1. Badanie *Trial for Preventing Hypertension (TROPHY)* — schemat leczenia oraz kumulacyjna częstość nadciśnienia tętniczego w okresie 48 miesięcy, według podziału na grupy; zmodyfikowane według [49]

Figure 1. Trial for Preventing Hypertension (TROPHY) — study design and cumulative incidence of hypertension during 48 months, in relation to division of patients into groups, modified according to [49]

z punktów końcowych: osiągnięcie ciśnienia $\geq 140/90$ mm Hg podczas 3 jakichkolwiek wizyt kontrolnych. Wiadomo, że osoby leczone kandesartanem miały mniejszą szansę na osiągnięcie tego punktu, gdyż przez dwa lata otrzymywały lek hipotensyjny.

W kolejnym badaniu *Prävention der Hypertonie mit dem ACE-Hemmer Ramipril bei Patienten mit hochnormalem Blutdruck (PHARAO)* oceną objęto 1008 osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym w wieku ≥ 50 lat [52, 53]. Badanie miało charakter otwarty, dlatego grupa leczona ramiprilem świadomie przyjmowała lek, a grupa kontrolna nie otrzymywała placebo — badani byli leczeni zgodnie z obowiązującymi standardami. W trakcie 3 lat obserwacji pacjentów kontrolowano w 6-miesięcznych odstępach. Dodatkowo wykonywano ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego na początku badania, po 12 i 36 miesiącach oraz w przypadku stwierdzenia nadciśnienia w trakcie wizyty kontrolnej. Pierwotny punkt końcowy, jakim był rozwój nadciśnienia tętniczego, wystąpił u 30,7% pacjentów z grupy leczonej ramiprilem i u 42,9% z grupy kontrolnej (ryzyko względne 34,4%; $p < 0,0001$). Wtórne punkty końcowe, między innymi choroby i zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, cukrzyca lub rozwój innych czynników ryzyka, występowały z podobną częstością w obu grupach. Stosowanie ramiprilu u pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym było dobrze tolerowane.

Wyniki przedstawionych badań nie pozwalają w sposób jednoznaczny dowieść, czy interwencja farmakologiczna u osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym jest wskazana. Nie wykazano

dotąd, by zmniejszała ona w tej grupie osób częstość niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych. Oba badania trwały względnie krótko, przy czym z założenia ich celem była przede wszystkim ocena różnicy w występowaniu punktu końcowego, jakim był rozwój nadciśnienia tętniczego. Przedstawiciele grupy *United States Preventive Services Task Force*, publikując aktualizację stanowiska dotyczącego badań przesiewowych oraz leczenia wczesnych etapów nadciśnienia tętniczego, również zwrócili uwagę na brak nowych dowodów przemawiających za takim postępowaniem [54].

Podsumowanie

Pozostaje faktem, że osoby z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym cechują się wyższym ryzykiem rozwoju nadciśnienia i wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym niż osoby z ciśnieniem optymalnym. Zapobieganie rozwojowi nadciśnienia i jego powikłań powinno być w tej grupie pacjentów związane przede wszystkim z częstszą kontrolą ciśnienia tętniczego, modyfikacją stylu życia i intensywnym ograniczaniem znanych czynników ryzyka miażdżycy. Na obecnym etapie badań brakuje przekonujących dowodów konieczności leczenia farmakologicznego osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym, o ile nie są zagrożone wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wynikającym ze współistnienia chorób układu sercowo-naczyniowego, nerek czy chorób metabolicznych.

Streszczenie

W ostatniej dekadzie dyskutuje się nad klinicznym znaczeniem wysokich prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego. Szacuje się, że rozpowszechnienie ciśnienia wysokiego prawidłowego może wynosić około 30% i wiąże się z większym niż ciśnienie optymalne ryzykiem sercowo-naczyniowym. Częściej również towarzyszą mu inne czynniki ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym cechy typowe dla zespołu metabolicznego. Według obecnych zaleceń ESH–ESC wysokie prawidłowe ciśnienie tętnicze wymaga postępowania niefarmakologicznego, o ile nie współistnieje z chorobami nerek lub układu sercowo-naczyniowego. Obecnie brakuje przekonujących danych o konieczności terapii farmakologicznej osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym obciążonych niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

słowa kluczowe: ciśnienie tetnicze wysokie prawidłowe, ryzyko sercowo-naczyniowe, zalecenia kliniczne
Nadcisnienie Tętnicze 2008, tom 12, nr 5, strony 374–381.

Piśmiennictwo

- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–1252.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 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). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. i wsp. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913.
- Whelton P.K., He J., Appel L.J. i wsp. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002; 288: 1882–1888.
- Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. i wsp. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1291–1297.
- Wang Y., Wang Q.J. The prevalence of prehypertension and hypertension among US Adults According to the New Joint National Committee guidelines. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 2126–2134.
- Grotto I., Grossman E., Huerta M., Sharabi Y. Prevalence of prehypertension and associated cardiovascular risk profiles among young Israeli adults. *Hypertension* 2006; 48: 254–259.
- Tsai P.S., Ke T.L., Huang C.J. i wsp. Prevalence and determinants of prehypertension status in the Taiwanese general population. *J. Hypertens.* 2005; 23: 1355–1360.
- Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. i wsp. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiol. Pol.* 2004; 61: IV1–IV26.
- Tykowski A., Posadzy-Małaszewska A., Wyrzykowski B. i wsp. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol. Pol.* 2005; 63: S614–S619.
- Greenlund K.J., Croft J.B., Mensah G.A. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999–2000. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 2113–2118.
- Cordero A., Laclaustra M., León M. i wsp. Prehypertension is associated with insulin resistance state and not with an initial renal function impairment. A Metabolic Syndrome in Active Subjects in Spain (MESYAS) Registry Substudy. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19: 189–196.
- Player M.S., Mainous A.G., Diaz V.A., Everett C.J. Prehypertension and insulin resistance in a nationally representative adult population. *J. Clin. Hypertens.* 2007; 9: 424–429.
- Zhang Y., Lee E.T., Devereux R.B. i wsp. Prehypertension, diabetes, and cardiovascular disease risk in a population-based sample. The Strong Heart Study. *Hypertension* 2006; 47: 410–414.
- Srinivasan S.R., Myers L., Berenson G.S. Changes in metabolic syndrome variables since childhood in prehypertensive and hypertensive subjects. The Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2006; 48: 33–39.
- Israeli E., Schochat T., Korzets Z. i wsp. Prehypertension and obesity in adolescents population study. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19: 708–712.
- Syamala S., Li J., Shankar A. Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1583–1589.
- Moriarty J.T., Folsom A.R., Iribarren C. i wsp. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann. Epidemiol.* 2000; 10: 136–143.
- Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 7–13.
- Fang J., Alderman M.H. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971–1992. *JAMA* 2000; 18: 2404–2410.
- Lee J.E., Kim Y.G., Choi Y.H. i wsp. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension* 2006; 47: 962–967.
- Montalcini T., Gorgone G., Gazzaruso C. i wsp. Relation between serum uric acid and carotid intima-media thickness in healthy postmenopausal women. *Intern. Emerg. Med.* 2007; 2: 19–23.
- Sundström J., Sullivan L., D'Agostino R.B. i wsp. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005; 45: 28–33.
- Chrysoshoou C., Pitsavos C., Panagiotakos D.B. i wsp. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: the ATTICA Study. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 568–573.
- Chae C.U., Lee R.T., Rifai N., Ridker P.M. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001; 38: 399–403.
- Toikka J.O., Laine H., Ahotupa M. i wsp. Increased arterial intima-media thickness and in vivo LDL oxidation in young men with borderline hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 929–933.
- Lemne C., Jogestrand T., de Faire U. Carotid intima-media thickness and plaque in borderline hypertension. *Stroke* 1995; 26: 34–39.

28. Urbina E.M., Srinivasan S.R., Tang R. i wsp. Bogalusa Heart Study. Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (The Bogalusa Heart Study). *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 953–958.
29. Yasmine S.A., Karen E.R., Brad W. i wsp. Prediction of major adverse cardiovascular events by age-normalized carotid intimal medial thickness. *Atherosclerosis* 2006; 187: 186–190.
30. Drukteinis J.S., Roman M.J., Fabsitz R.R. i wsp. Cardiac and systemic hemodynamic characteristics of hypertension and prehypertension in adolescents and young adults: the Strong Heart Study. *Circulation* 2007; 115: 221–227.
31. Zhu H., Yan W., Ge D. i wsp. Cardiovascular characteristics in American youth with prehypertension. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20: 1051–1057.
32. Watkins L.L., Grossman P., Sherwood A. Noninvasive assessment of baroreflex control in borderline hypertension. Comparison with the phenylephrine method. *Hypertension* 1996; 28: 238–243.
33. Mortara A., La Rovere M.T., Pinna G.D. i wsp. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure. *Circulation* 1997; 96: 3450–3458.
34. La Rovere M.T., Bigger J.T. Jr, Marcus F.I., Mortara A., Schwartz P.J. Baroreflex sensitivity and heart variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478–484.
35. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. i wsp. Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1682–1686.
36. Kshirsagar A.V., Carpenter M., Bang H. i wsp. Blood pressure usually considered normal is associated with an elevated risk of cardiovascular disease. *Am. J. Med.* 2006; 119: 133–141.
37. Liszka H.A., Mainous A.G., King D.E. i wsp. Prehypertension and cardiovascular morbidity. *Ann. Fam. Med.* 2005; 3: 294–299.
38. Qureshi A.I., Suri M.F., Kirmani J.F. i wsp. Is prehypertension a risk factor for cardiovascular diseases? *Stroke* 2005; 36: 1859–1863.
39. Mainous A.G., Everett C.J., Liszka H. i wsp. Prehypertension and mortality in a nationally representative cohort. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 1496–1500.
40. Parikh N.I., Pencina M.J., Wang T.J. i wsp. A risk score for predicting near-term incidence of hypertension: the Framingham Heart Study. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148 (2): 102–110.
41. Stevens V.J., Corrigan S.A., Obarzanek E. i wsp. Weight loss intervention in phase I of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. *Arch. Intern. Med.* 1993; 153: 849–858.
42. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 657–667.
43. Stevens V.J., Obarzanek E., Cook N.R. i wsp., for the Trials of the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 1–11.
44. Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E. i wsp., for the DASH Collaborative Research Group. A clinical trial on the effects of dietary patterns on blood pressure. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336 (16): 1117–1124.
45. Sacks F.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M. i wsp., for the DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (1): 3–10.
46. Appel L.J., Champagne C.M., Harsha D.W. i wsp., for the Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003; 289: 2083–2093.
47. Karanja N., Lancaster K.J., Vollmer W.M. i wsp. Acceptability of sodium-reduced research diets, including the Dietary Approaches to Stop Hypertension diet, among adults with prehypertension and stage 1 hypertension. *J. Am. Diet. Assoc.* 2007; 107 (9): 1530–1538.
48. Julius S., Nesbitt S.D., Egan B. i wsp. Trial of preventing hypertension: design and 2-year progress report. *Hypertension* 2004; 44: 146–151.
49. Julius S., Nesbitt S.D., Egan B.M. i wsp. Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1685–1697.
50. Meltzer J.I. A specialist in clinical hypertension critiques the TROPHY trial. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19 (11): 1098–1100.
51. Persell S.D., Baker D.W. Studying interventions to prevent the progression from prehypertension to hypertension: does TROPHY win the prize? *Am. J. Hypertens.* 2006; 19 (11): 1095–1097.
52. PHARAO-Studie der Hochdruckliga. Der Hypertonieentwicklung medikamentös vorbeugen? *MMW Fortschr. Med.* 2000; 142: 35–36.
53. Lüders S., Schrader J., Berger J. i wsp. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J. Hypertens.* 2008; 26 (7): 1487–1496.
54. Wolff T., Miller T. Evidence for the reaffirmation of the U.S. Preventive Services Task Force recommendation on screening for high blood pressure. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147: 787–791.