



Provocarea managementului therapeutic la pacientul cu HTA

Prof.Univ.Dr.Paul Mitrut

Medic Primar Medicina Interna
Spit.Jud.Clinic de Urgenta Craiova
17 Aprilie 2021

ÎN LUME¹



1 din 3 adulți au HTA

1 din 4 au pre-hipertensiune

1 din 5 cu HTA nu știu că au această condiție

ÎN ROMÂNIA²



4,5 din 10 adulți au HTA²
(SEPHAR III 2016)

Presiunea arterială³

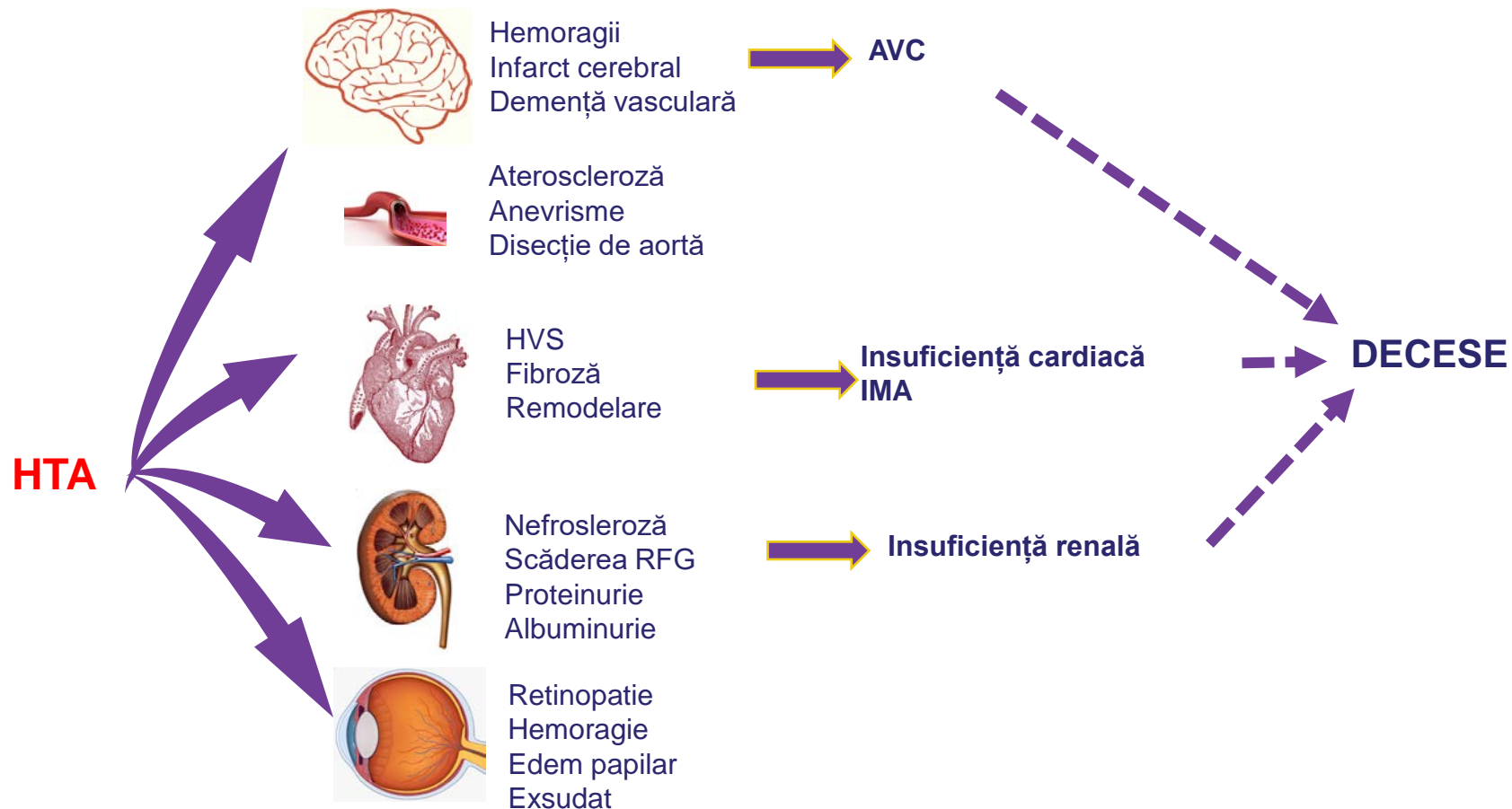
>140/90 mmHg		Crescută
130-139/85-89 mmHg 120-129/80-84 mmHg		Normal-înalță Normală
≤120/80 mmHg		Optimă

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension> accesat in 18.11.2019

2. Dorobantu M. et al. J Hypertens. 2018 Mar;36(3):690-700. doi:10.1097/HJH.0000000000001572

3. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension; European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104

Complicațiile HTA necontrolate sau netratate



Esler et al The Sympathetic System and Hypertension *AJH* 2000;13:99S–105S; Giuseppe Mancia, Guido Grassi The Autonomic Nervous System and Hypertension *Circ Res.* 2014;114:1004–1021; Manolis et al *Current Vascular Pharmacology*, 2014, 12, 4-15 Sympathetic Overactivity in Hypertension and Cardiovascular Disease; Grassi et al HE SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM ALTERATIONS IN HUMAN HYPERTENSION *Circ Res.* 2015 March 13; 116(6): 976–990. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303604

Hipertensiunea arterială: cel mai important contributor la mortalitatea globală



GLOBAL:
972 MILIOANE
PACIENȚI HIPERTENSIVI (26%)

ESTIMARE 2030:
1,56 MILIARDE
PACIENȚI HIPERTENSIVI (29%)

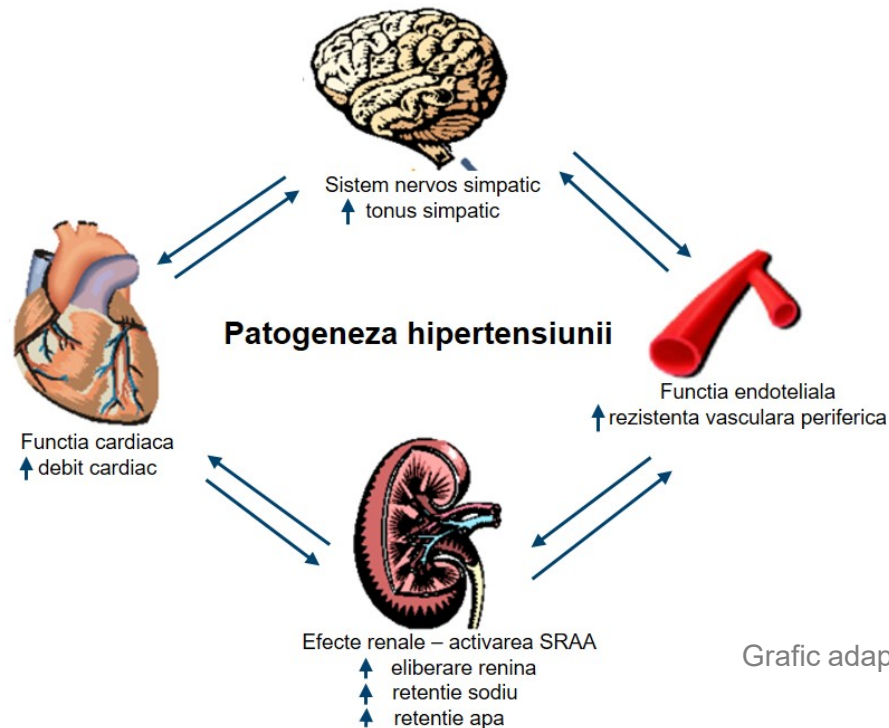
9,4 MILIOANE DE DECESE ANUAL

1. Poulter et al. *Lancet*. 2015. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61468-9
2. *Heart*. 2013;99(8):577-585

This document contains proprietary information of Viatris Inc. Unauthorized use, duplication, dissemination or disclosure to third parties is strictly prohibited.
© 2020 Viatris Inc. All Rights Reserved. VIATRIS and the Viatris Logo are trademarks of Mylan Inc., a Viatris company.

Substratul patogenetic al HTA

Sisteme implicate în dezvoltarea și întreținerea HTA



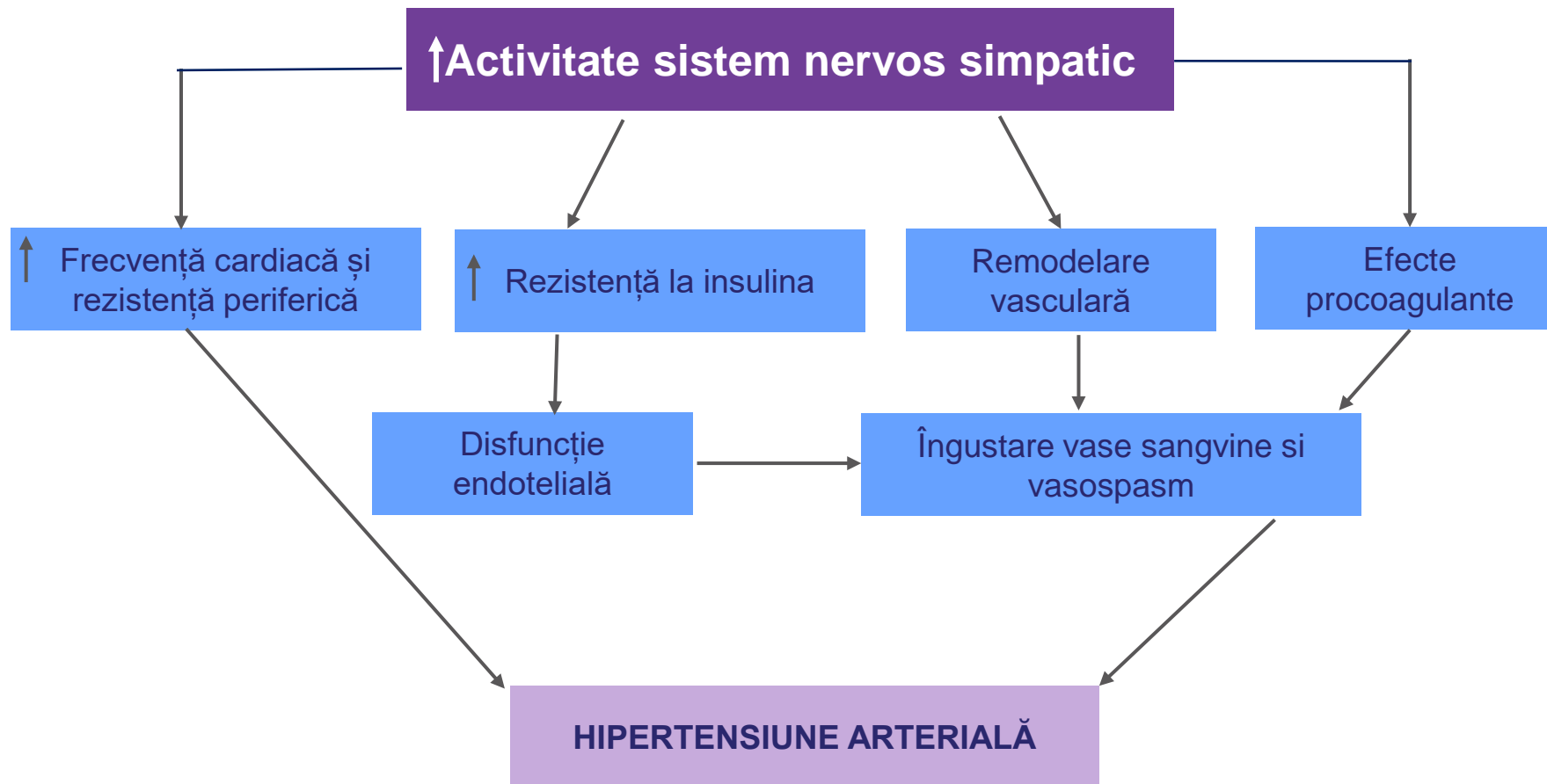
În dezvoltarea HTA sunt implicate mai multe mecanisme:

- sistemul nervos simpatic,
- sistemul renină-angiotensină-aldosteron
- funcția cardiacă
- funcția endotelială plus retenția de sodiu și apă

Grafic adaptat după Delacroix, 2014

Delacroix S et al 2014; Hypertension: Pathophysiology and Treatment. J Neurol Neurophysiol 5: 250. doi:10.4172/2155-9562.1000250

Mecanismul implicării SNS în HTA



Adaptat după: <https://www.elsevier.com/books/robbins-and-cotran-pathologic-basis-of-disease-professional-edition/kumar/978-1-4377-0792-2>

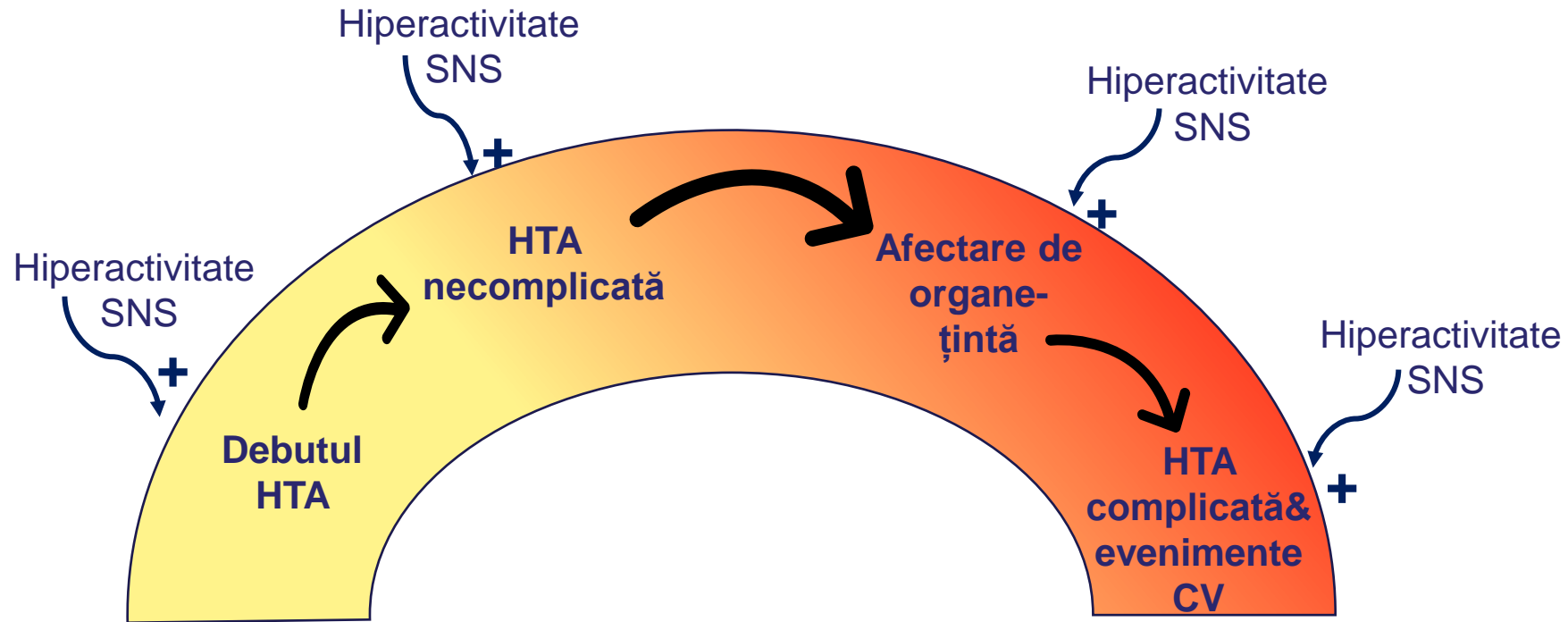
Hiperactivitatea simpatică – manifestări clinice

Semne și simptome asociate cu hiperactivitate simpatică paroxistică¹

- Tahicardie 98%
- Hipertensiune 72%
- Transpirație excesivă 79%
- Febră în absență focar infecție 79%
- Tahipnee 85%
- Rigiditate sau spasticitate 44%

Godoy DA, Panhke et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: An entity to keep in mind Med Intensiva. 2019;43:35---43.

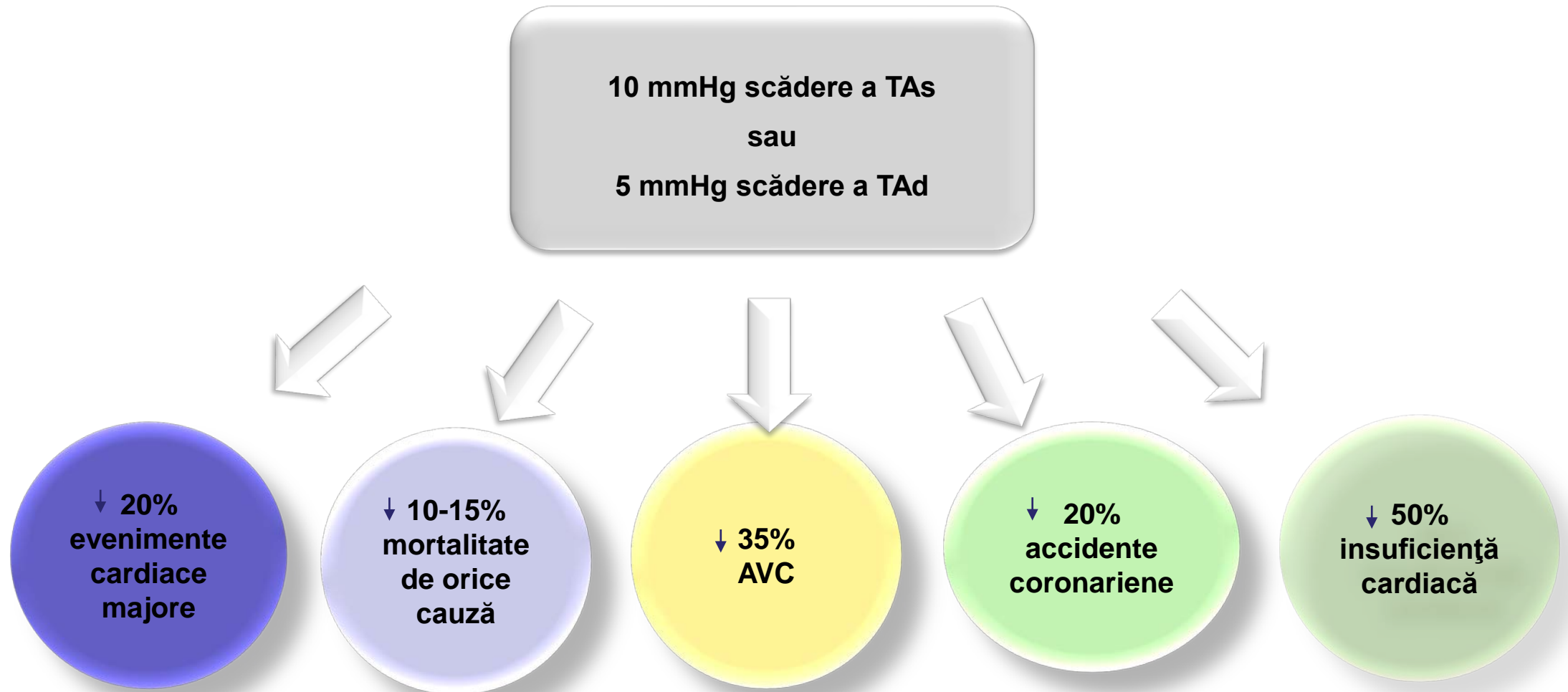
Sistemul nevos simpatic - 'amplificator' al HTA



Amploarea activității nervoase simpatice este corelată cu gradul de severitate a hipertensiunii arteriale

Grassi Sympathetic Neural Activity in Hypertension and Related Diseases 2010 *American Journal of Hypertension*, advance online publication 22 July 2010;doi:10.1038/ajh.2010.154

Controlul tensiunii arteriale: rol major în reducerea riscului total al morbidității și mortalității cardiovasculare



2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension; European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104

Beneficii clinice, cardiovasculare și metabolice ale scăderii activității simpatică

Control constant al tensiunii arteriale pe 24 ore și reducerea variabilității TA

Prevenirea afectării organelor țintă

Ameliorarea anomaliilor metabolice asociate HTA

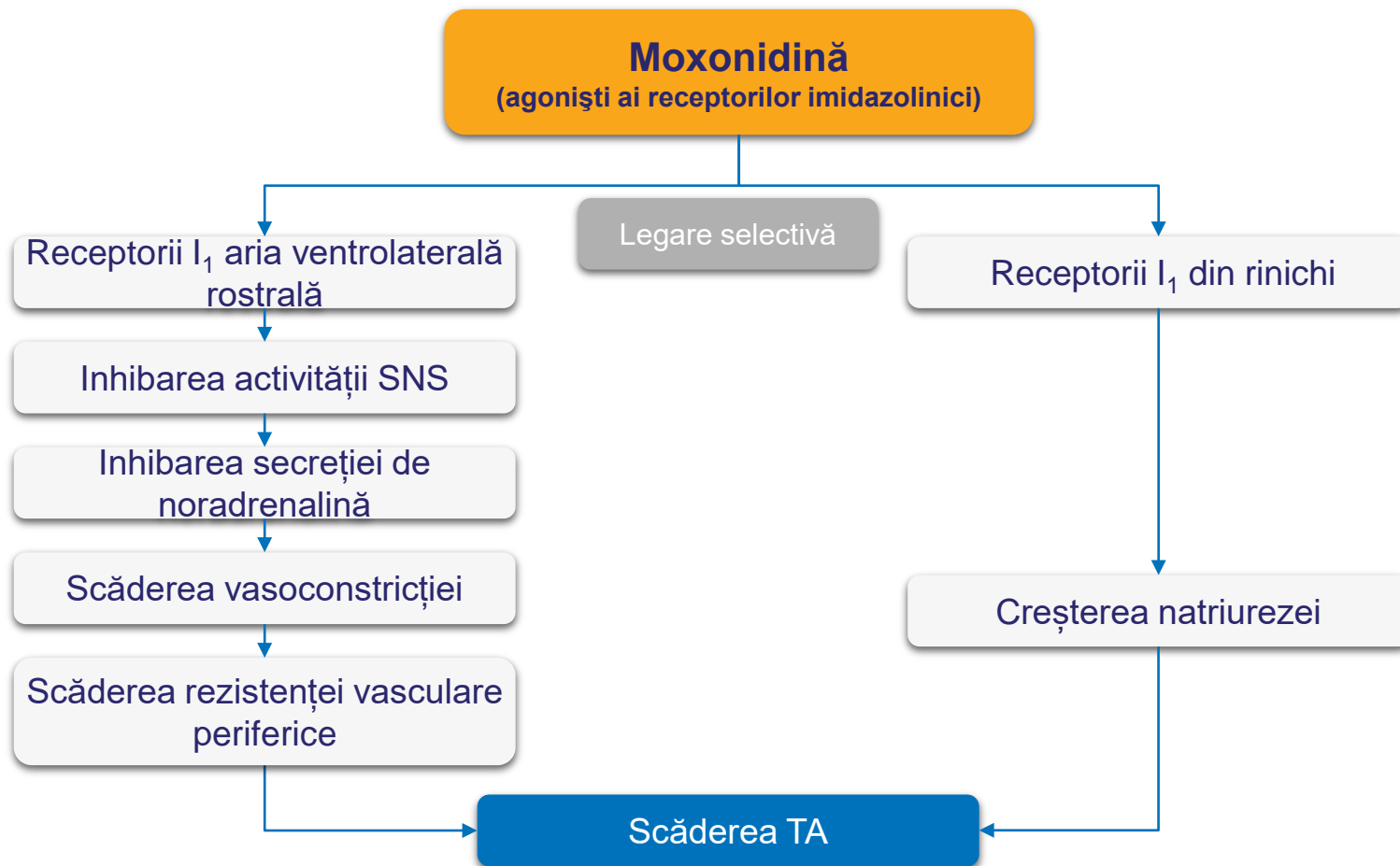
Grassi G, Sympathomodulatory effects of Antihypertensive Drugs American Journal of Hypertension 29(6) June 2016

PHYSIOTENS

Maestru în scăderea tonusului simpatic



Physiotens: Mecanism de acțiune



Physiotens – agonist selectiv al receptorilor imidazolinici cu un mod diferit de acțiune pentru tratamentul hipertensiunii

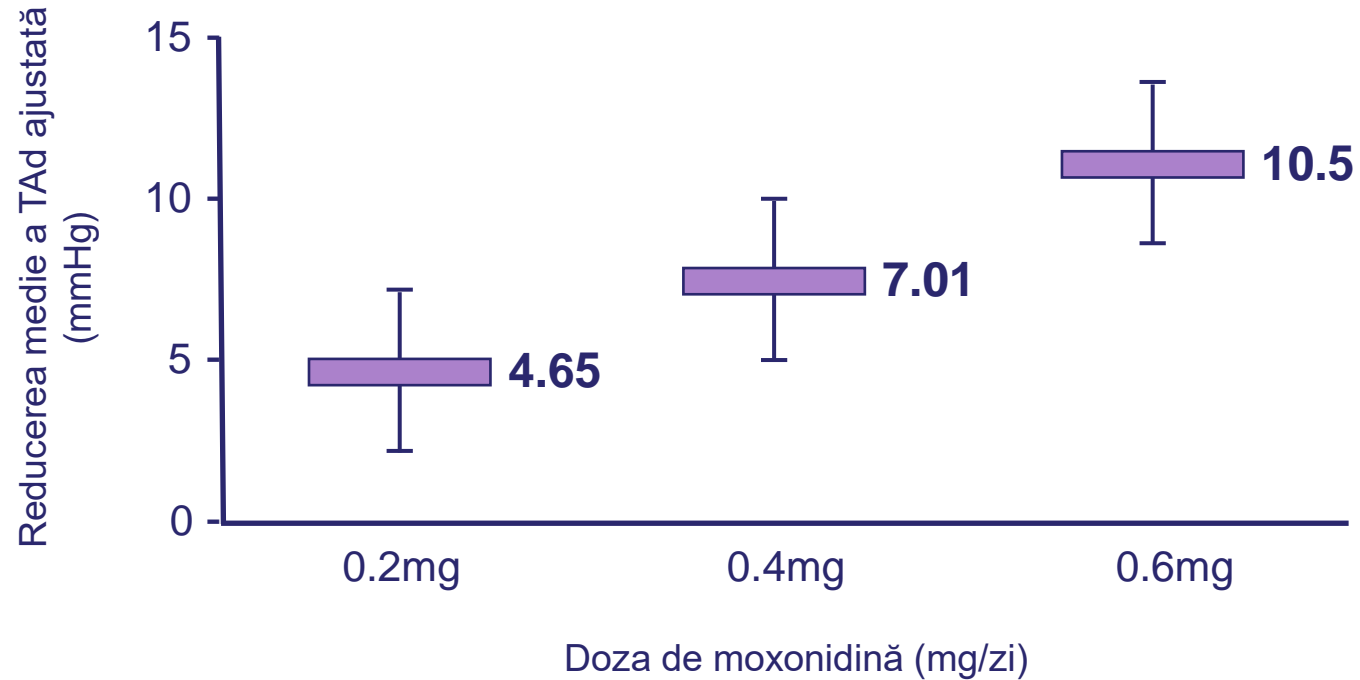
- stimulează receptorii imidazolinici I₁ și inhibă activitatea simpatică
- duce la reducerea rezistenței periferice și, prin urmare, la o scădere a tensiunii arteriale

TA, tensiune arterială; I₁, receptorii I₁ imidazolinici; SNS, sistem nervos simpatic.

1. Physiotens – Rezumatul caracteristicilor produsului.
2. Zwieten PA. J Hypertens. 1997;15(1):S3-S8.

Physiotens - răspuns linear la doză

Răspunsul în reducerea TAd în repaus în funcție de doză*

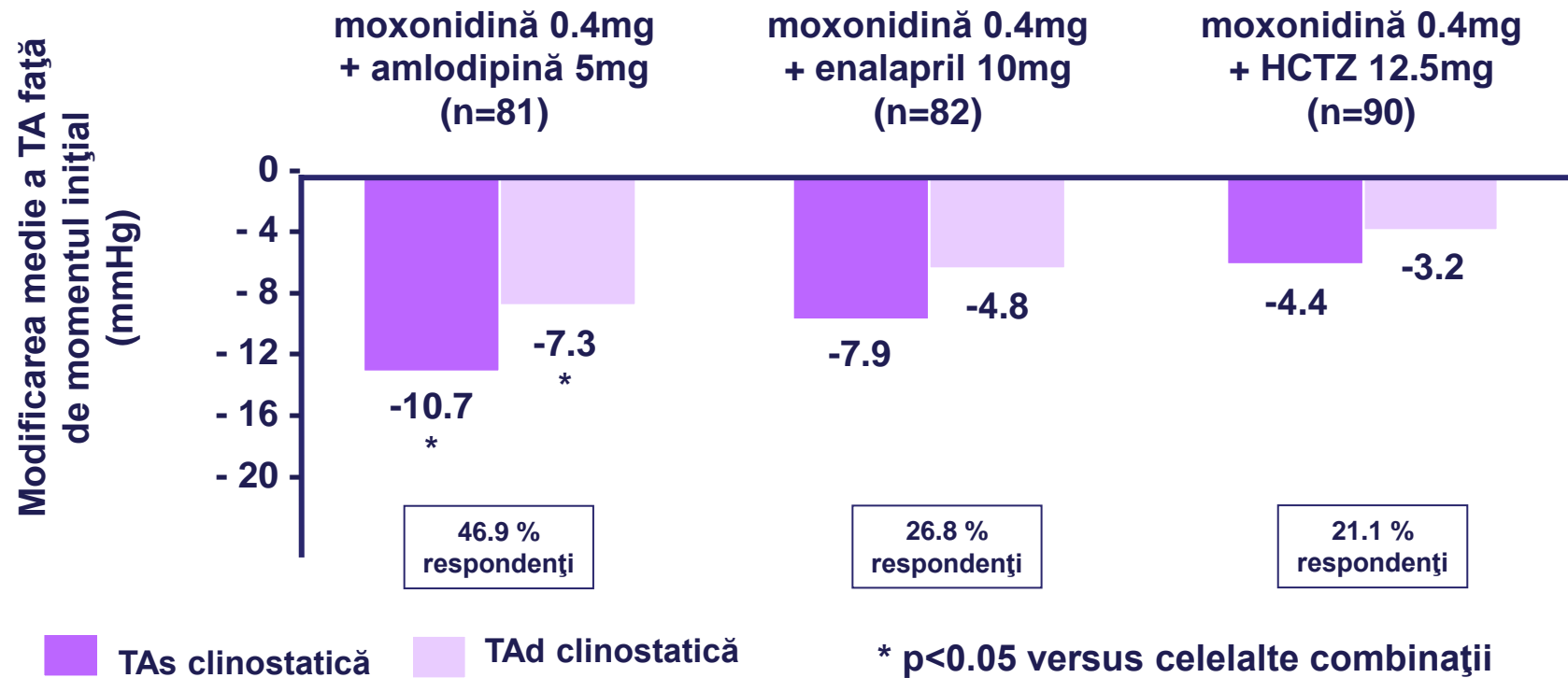


*Date din trei studii dublu-orb, controlate placebo

Prichard BNC et al. J Clin Basic Cardiol 2003;6:49-51

Studiul TOPIC - terapie combinată

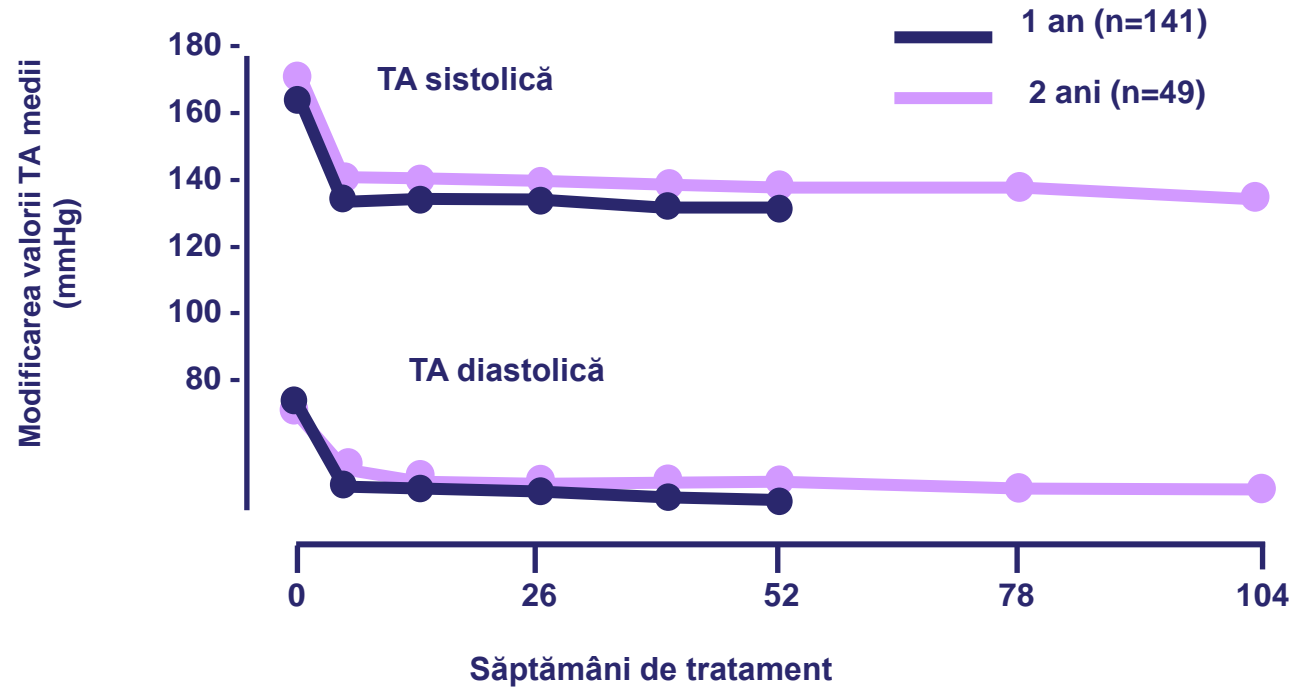
Control eficient al TA în asociere cu clase antihipertensive majore



Respondenți - normalizarea TAd sau o reducere de > 10 mmHg

Waters J et al. J Clin Basic Cardiol 1999;2:219-224

Physiotens - eficacitate susținută în utilizarea pe termen lung



- La 12 luni, **97%** dintre pacienți au fost controlați pe doze zilnice de 0,4 mg sau mai puțin
- Nu s-au observat semne ale efectului de rebound asupra TA după întreruperea tratamentului cu moxonidină

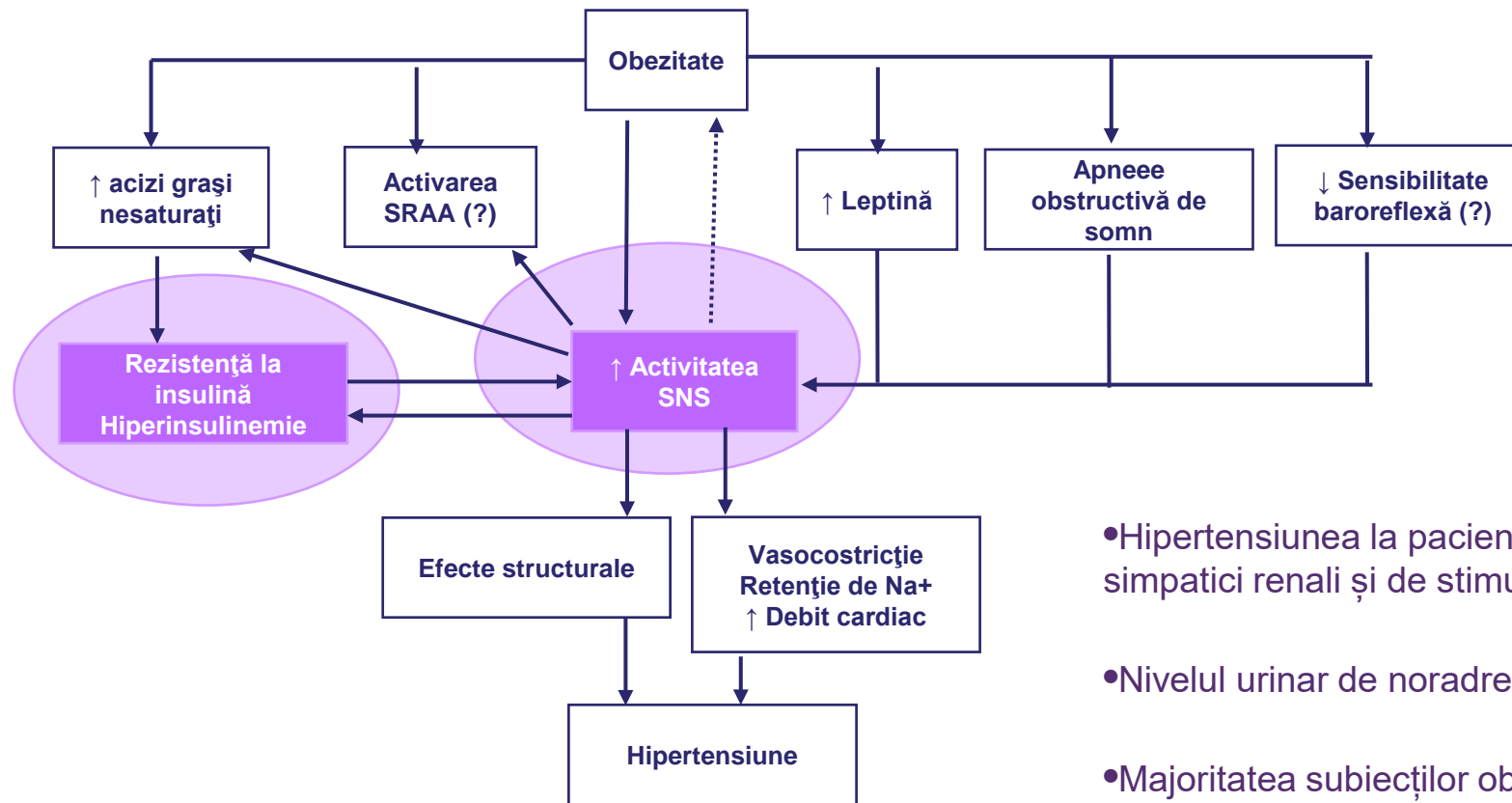
1. Schwarz W, Kandziara J. Fortschr Med 1990;32:S616-S620.

2. Ollivier et al 1992 Journal of Cardiovascular Pharmacology 20(Suppl.4):S31-S36

PHYSIOTENS

Beneficii metabolice

Activitatea simpatică crescută este asociată cu debutul obezității și hipertensiunii arteriale



- Hipertensiunea la pacienții obezi poate fi legată de activarea nervilor simpatici renali și de stimularea sistemului renină-angiotensină
- Nivelul urinar de noradrenalină crește odată cu creșterea IMC
- Majoritatea subiecților obezi și pacienților hipertensivi obezi au niveluri circulatorii ridicate ale hormonului leptină

Esler, Hypertension 2006;48;787

Sindromul metabolic activarea SRAA și a SNS

Pacientul cu sindrom metabolic trebuie să îndeplinească 3 din următoarele condiții

criterii	Trigliceride	HDL-C	Tensiune arterială	FPG	Circumferința abdominală
Bărbați	>150 mg/dl (1,7 mmol/l)	<40 mg/dl (1 mmol/l)	>130/85 mmHg	>100 mg/dl (5,5 mmol/l)	≥ 94 cm
Femei		<50 mg/dl (1,3 mmol/l)			≥80 cm

Risc crescut de:

DZ 2
x 3,5- 5

Boală coronariană
x 3

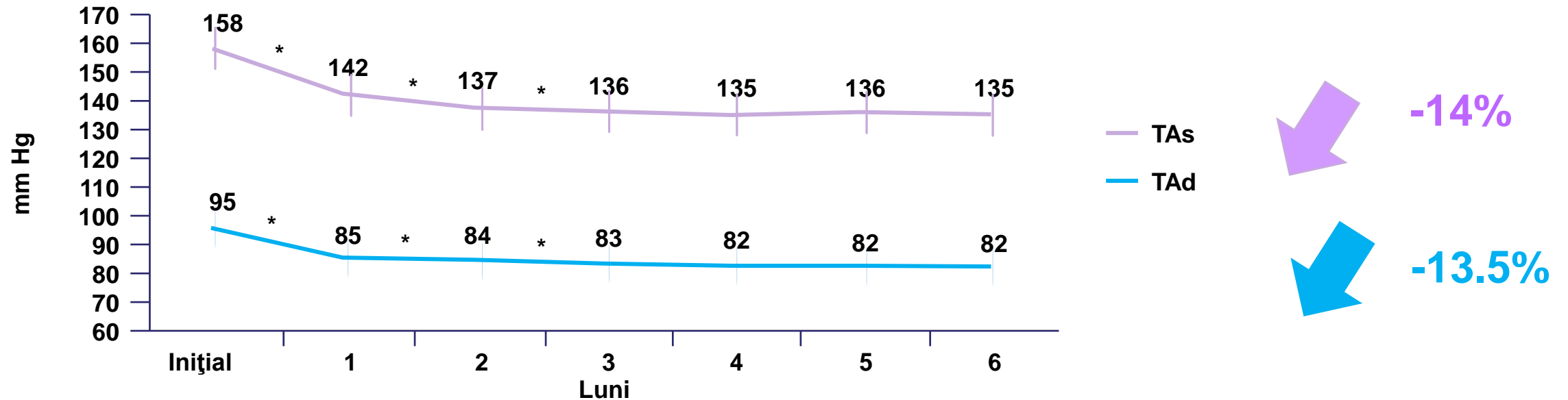
AVC
x 2

Deces de cauză CV
x 2

1. Zwieten P, Alfoldi S, Farsang C. Update on hypertension management. 2011; 12: No. 18- revised version; 2. Isomaa B. Almgren P, Tuomi T et al.. Diabetes care 2001;24(4):683-9; 3. Stem M, Wliliams K, Gonzalez-Villalpando C, et al. Diabetes care 2004;27(11):2676-81; 4. Hanson R, Imperatore G, Bennett p, et al.. Diabetes 2002;51(10):3120-3127.

Eficacitatea Physiotens la pacienții obezi, cu hipertensiune necontrolată

Physiotens este o opțiune eficientă, cu un bun profil de siguranță, pentru controlul HTA la pacienții obezi



Physiotens a fost adăugat la regimul de tratament antihipertensiv anterior

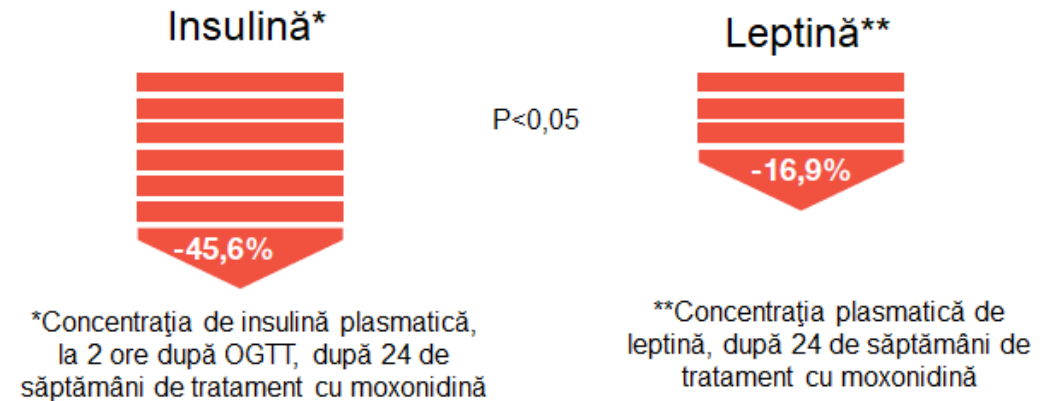
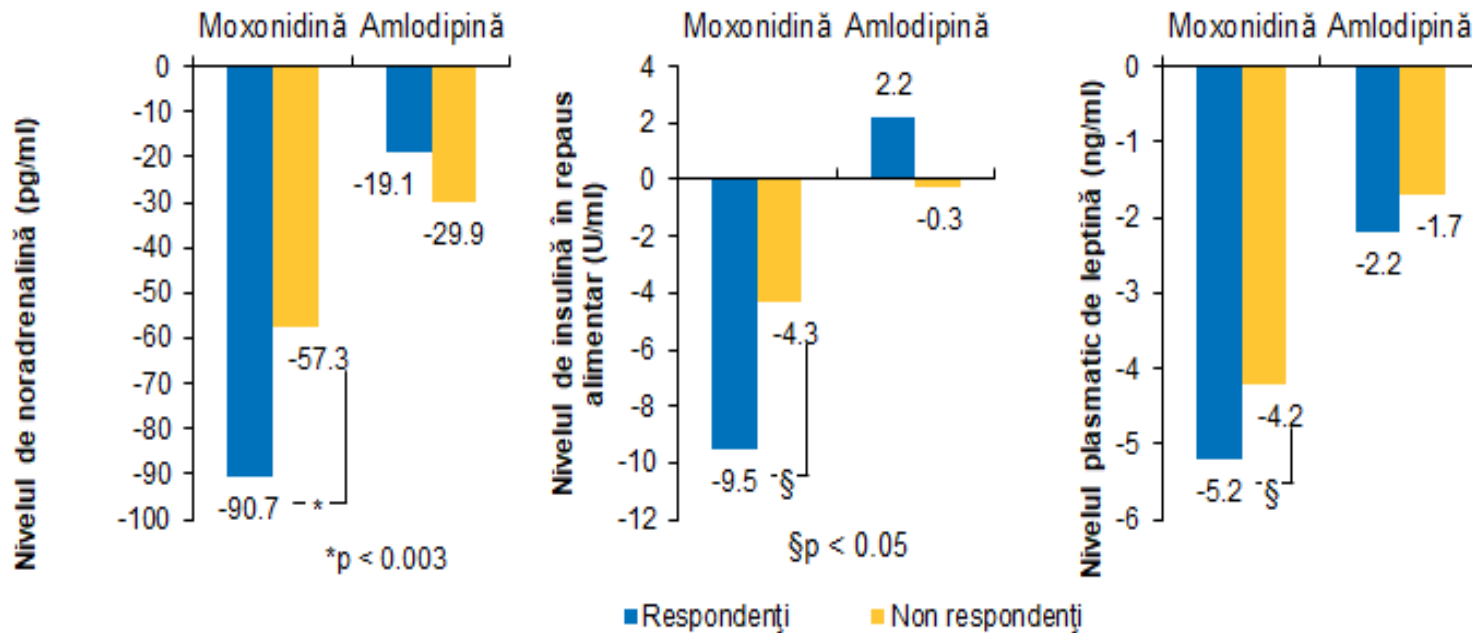
112 pacienți 18-80 ani, IMC = 27.5-40 și TAs=140-179 mmHg, TAd=90-109 mmHg
Abellan J et al. *Kidney Int Suppl.* 2005;(93):S20-S24.

TAd – tensiune arterială diastolică; TAs – tensiune arterială sistolică
DZ- diabet zaharat

Efectul Physiotens la pacienții obezi hipertensivi

Physiotens determină reducerea TA cu efecte metabolice favorabile și îmbunătățește sensibilitatea la insulină

Physiotens scade concentrațiile plasmatice de insulină și leptină

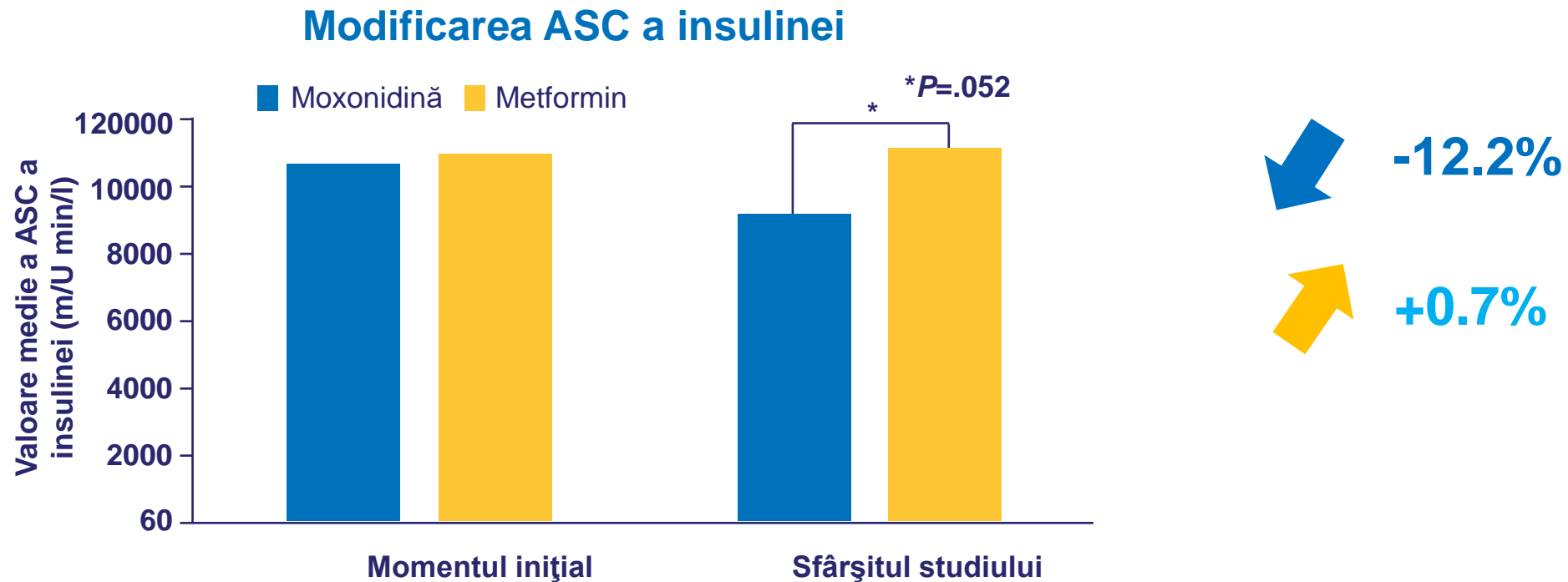


40 pacienți 27-65 ani; IMC \geq 30; TAs=140-180 mmHg; TAd= 90-120 mmHg
TA – tensiune arterială

Sanjuliani AF et al. *Int J Clin Pract.* 2006;60(5):621-629.

Eficacitatea Physiotens la pacienții hipertensivi cu diabet Studiul ALMAZ

Physiotens reduce nivelul insulinei plasmatică și, prin urmare, crește sensibilitatea la insulină



Pacienți cu toleranță alterată la glucoză și sindrom metabolic; acest efect se observă mai ales la pacienții cu un activitate simpatică crescută

Chazova I et al. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(4):456-465.

ASC, aria de sub curbă;

Physiotens

Protecție renală

Protecția renală in hipertensiune

- Activitatea simpatică crescută duce la vasoconstricția renală, la stimularea eliberării de renină și la stimularea reabsorbției de sodiu
- Moxonidina poate fi renoprotectoare prin:
 - reducerea activării simpaticice la nivel central
 - efecte renale directe (independent de scăderea presiunii arteriale) prin legarea de receptorii imidazolinici de la nivel renal

Zwieten PA. J Hypertens. 1997;15(1):S3-S8

Physiotens – asigură protecție renală la pacienții cu HTA

Reducerea hipertoniiei simpatică¹

Reducerea microalbuminuriei²

Efecte asupra creatininei serice³

1. Neumann et al, J Am Soc Nephrol 15; 2902-2907, 2004
2. Krespi PG et al. Cardiovasc Drugs Ther 1998;12:463-467
3. Vonend O et al. J Hypertens 2003;21:1709-1717

Physiotens

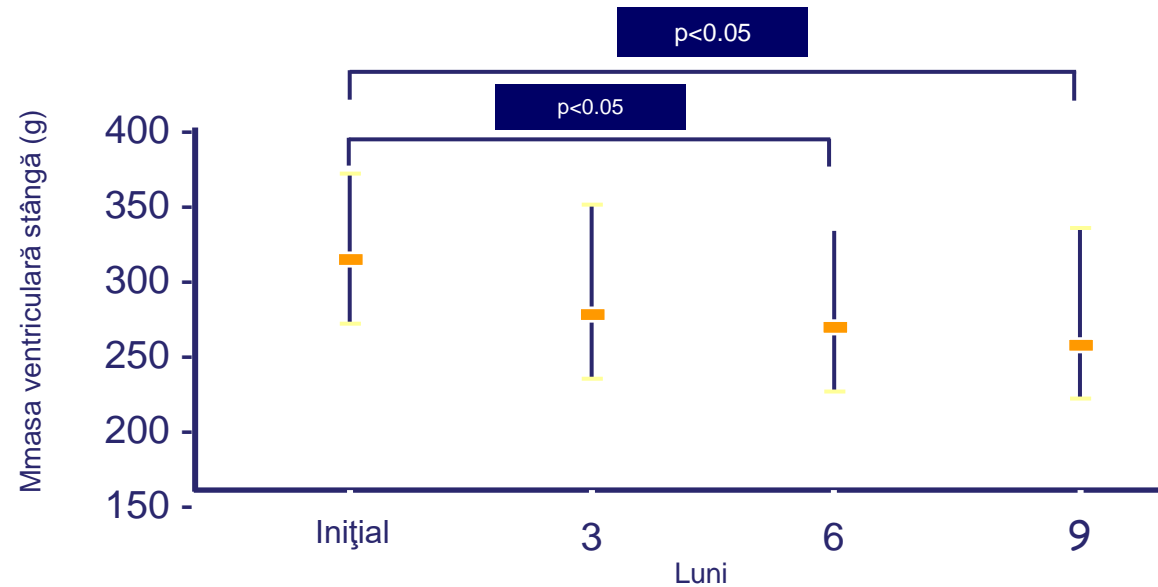
Beneficii cardiovasculare

HVS și hipertensiune

- HVS la pacienții hipertensivi: răspuns de adaptare pentru a depăși o rezistență vasculară periferică crescută
- HVS: factor de risc independent pentru morbiditate și mortalitate cardiovasculară
- Suprastimularea simpatică poate juca un rol important în dezvoltarea hipertrofiei miocardice

1. Levy D et al. N Engl J Med 1990;322:1561-1566; 2. Koren MJ et al. Ann Intern Med 1991;114:345-352; 3. Trimarco B et al. Circulation 1985;72:38-46

Physiotens – efect asupra HVS



După 9 luni masa ventriculară stângă medie

-14.6 %
310 g → 265 g

Masa ventriculară stângă la nivelul inițial și după 3, 6 și 9 luni de monoterapie cu moxonidină (0,2-0,6 mg / zi) la 20 de pacienți hipertensivi cu HVS

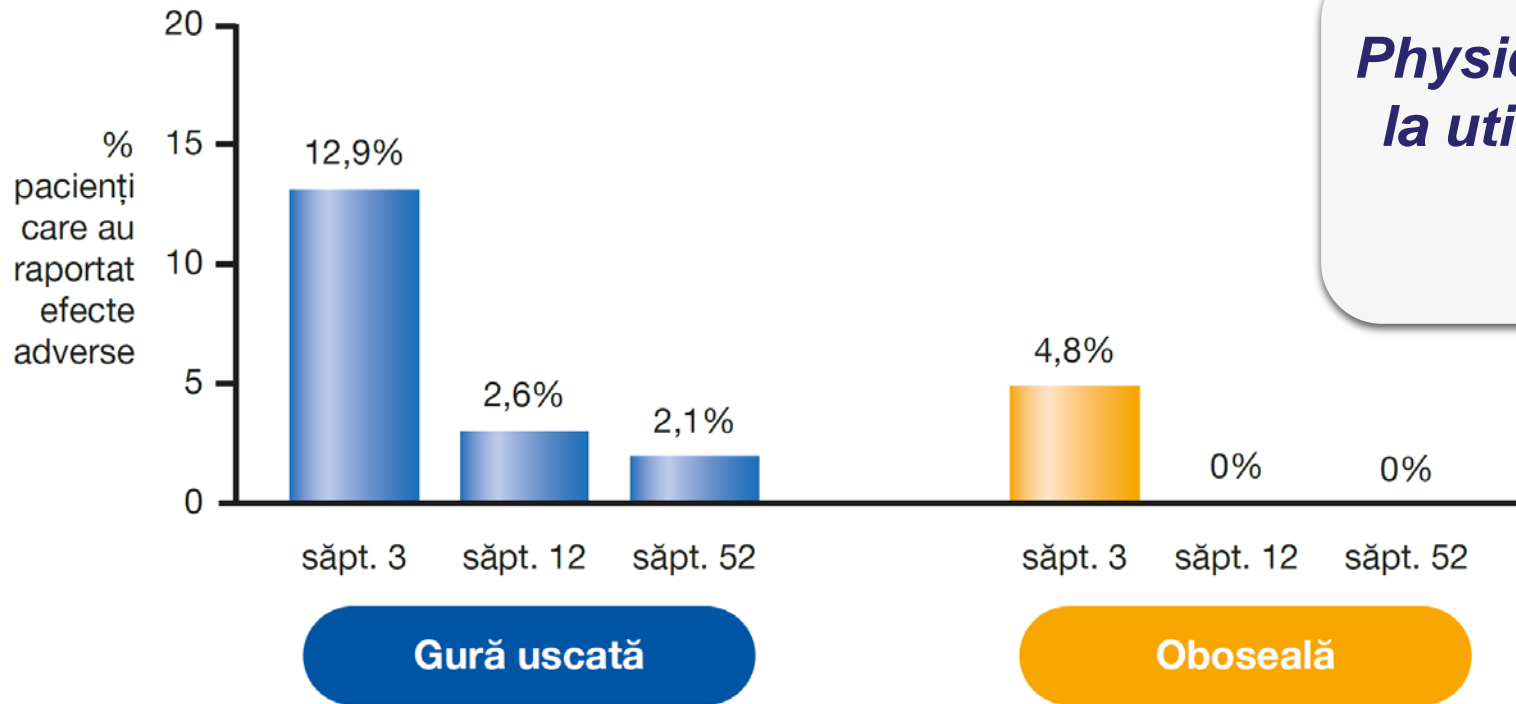
Haczynski J et al. J Clin Basic Cardiol 2001;4:61-65

Physiotens

Tolerabilitate

Siguranța și tolerabilitatea Moxonidinei în tratamentul hipertensiunii

Singurele efecte adverse apărute la >2% din pacienți pe o perioadă de studiu de 52 de săptămâni



Physiotens – tolerabilitate crescută la utilizarea pe termen îndelungat

Schwarz W, Kandziora J. Fortschr Med 1990;32:S616-S620;

10 motive pentru a lege Physiotens

P otrivit pentru asocierea cu alte anti HTA

Anti H ipertensiv eficient

“Ph Y siologic responses”*

Crește S ensibilitatea tisulară la insulină**

Reduce I nsulinorezistența**

D O ză unică/zi

T olerabilitate bună

E ficient la orice vârstă (>18 ani)

N eutral asupra profilului lipidic

Modulator al S istemului nervos simpatic

*moxonidina evocă răspunsuri fiziologice mediate prin receptori imidazolinici I₁

**la pacienți hipertensivi, obezi, cu rezistență la insulină

PREZENTARE DE CAZ

B.I., bărbat, 52 ani, mediul urban

Istoricul bolii

Pacientul prezintă de aproximativ 1 an valori tensionale crescute cu valori inițiale de 170-180 / 100-112 mmHg asociate cu cefalee occipitală. A primit tratament cu Norvasc 5 mg 1tb/zi. Sub tratament valorile tensionale au scăzut la 160/95 mmHg. Persistă cefaleea occipitală .



EXAMEN CLINIC

-**Antecedente personale** – fără semnificație clinică.

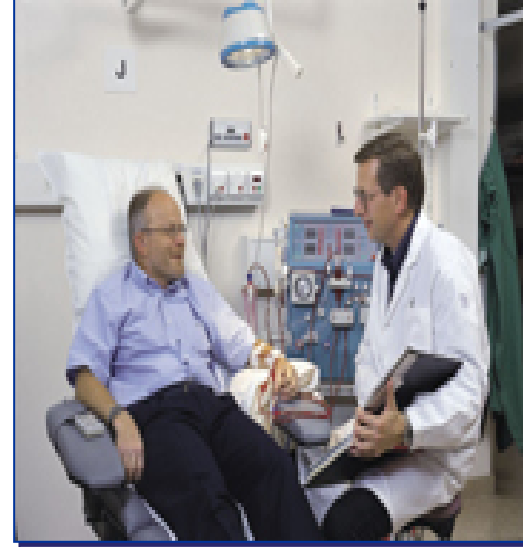
-**Antecedente heredo- colaterale**

- Tata- diabet zaharat
- Mama- HTA esențială
- **Examen clinic obiectiv:**
 - H = 178 cm, G=97kg (IMC 31)
 - FC = 104 b/min, TA 165/110mmHg, fără sufluri, fără edeme, puls periferic normal. Hepatosplenomegalie moderată.



Paraclinic

- **ECG:** RS, Frecvența 106 /min, AQRS 0 grade, fără modificări de fază terminală.
- **Explorări de laborator:**
 - Hemograma normală,
 - glicemia 137mg/l, Hb glicozilată=7,2, Na+136, K+4.1, ac uric 6.5 mg%
 - HDL =37mg%, LDL =182 mg%, TG =198 mg%, colesterol 269mg/dl
 - Creatinina 1.0 mg%, uree 34 mg %;
 - GOT -64 UI, GPT -70 UI
 - Examen sumar urină: fără proteinurie



Paraclinic

- **Ecografie cardiacă:** HVS concentrică , fără alte modificări
- **Examen oftalmologic:** FO de gradul 2, angioscleroza hipertensivă
- **Test de efort:** protocol Bruce, maximal, 8.8mets, clinic și electric negativ, fără aritmii, clasa funcțională II
- **Ecografie abdominală:** hepatosplenomegalie cu ficat neomogen cu atenuare posterioară de tip steatozic. Rinichi ecografic normali. În rest relații normale.



Diagnostic pozitiv



- **HTA esențială std II cu risc adițional înalt.**
 - valorile TA inițiale
 - factorii de risc asociați:
 - bărbat
 - fumător
 - dislipidemie: CT>190 sau LDL>115 sau HDL<40 sau TG>150 mg/dl
 - Glicemia >100mg/dl
- **Diabet zaharat –caz nou**

Diagnostic pozitiv



- **Sindrom metabolic:**

- obezitate abdominală >102cm bărbați, 88cm femei sau IMC >30
- + 2 din următoarele:
 - TG >150mg/dl
 - HDL : < 40 mg/dL bărbați,
 - TAs > 130 sau TAd >85 mm Hg sau tratament pt HTA
 - Glicemie >100 mg/dl

- **Obezitate gradul I**

- **Steatohepatita nonalcoolică**

**Alti factori de risc,
leziuni organice
subclinice sau
afectiuni**



TA Normala
TAs 120-129 sau
TAd 80-84

TA Normal Inalta
TAs 130-139 sau
TAd 85-89

HTA grad 1
TAs 140-159 sau
TAd 90-99

HTA grad 2
TAs 160-179 sau
TAd 100-109

HTA grad 3
TAs ≥ 180 sau
TAd ≥ 110

**Nici un alt factor de
risc**

Risc mediu

Risc mediu

**Risc additional
scazut**

**Risc additional
moderat**

**Risc additional
inalt**

1-2 factori de risc

**Risc additional
scazut**

**Risc additional
scazut**

**Risc additional
moderat**

**Risc additional
moderat**

**Risc additional
foarte inalt**

**3 sau mai multi
factoride risc
,sindrom metabolic,
leziuni organice
subclinice sau
diabet**

**Risc additional
moderat**

**Risc additional
inalt**

**Risc additional
inalt**

**Risc additional
inalt**

**Risc additional
foarte inalt**

**Boala CV sau renala
constituata**

**Risc additional
foarte inalt**

**Risc additional
foarte inalt**

**Risc additional
foarte inalt**

**Risc additional
foarte inalt**

**Risc additional
foarte inalt**

Tratament



Schimbarea stilului de viață:

- sistarea fumatului
- reducerea consumului de sare
- reducerea consumului de alcool, glucide, grăsimi saturate
- efort fizic aerobic cel puțin 30 -45 min/zi
- scădere ponderală cel puțin 5- 10 % din greutatea corporală
- creșterea aportului de vegetale și fibre.



Tratament

Physiotens (Moxonidină) : 0,4 mg/zi

- administrare în doză unică zilnică, toleranță foarte bună
- scade riscul de diabet zaharat, ameliorează insulinorezistența și crește toleranța la glucoză
- aduce beneficii adiționale în tratamentul hipertensiunii la pacientul cu sindrom metabolic
- scade tonusul simpatic (tahicardie, HTA)
- protecție cardiovasculară (reducerea HVS)
- protecție renală





- Continuă **Amlodipina** 5 mg 1tb/zi
- asocierea cu moxonidină are cele mai mari beneficii terapeutice,
- Statina**- pentru controlul dislipidemiei,
- Pioglitazona** pentru terapia steatohepatitei nonalcoolice,
- Tratamentul specific al diabetului zaharat.**

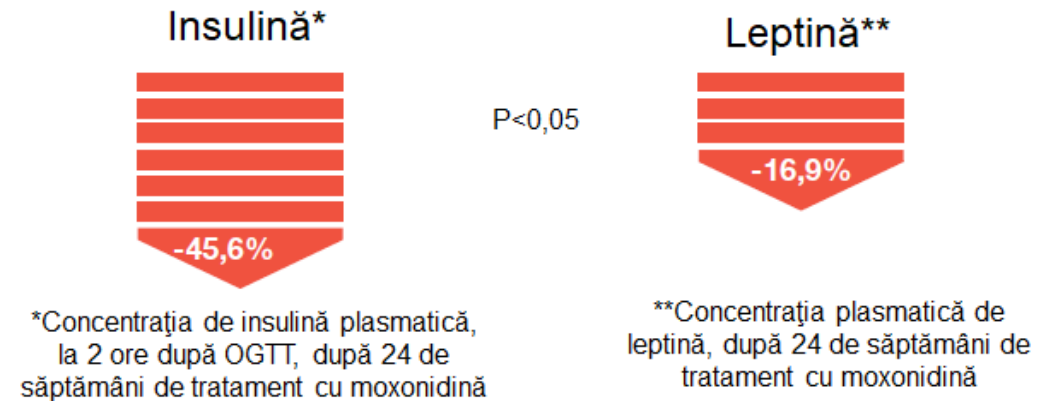
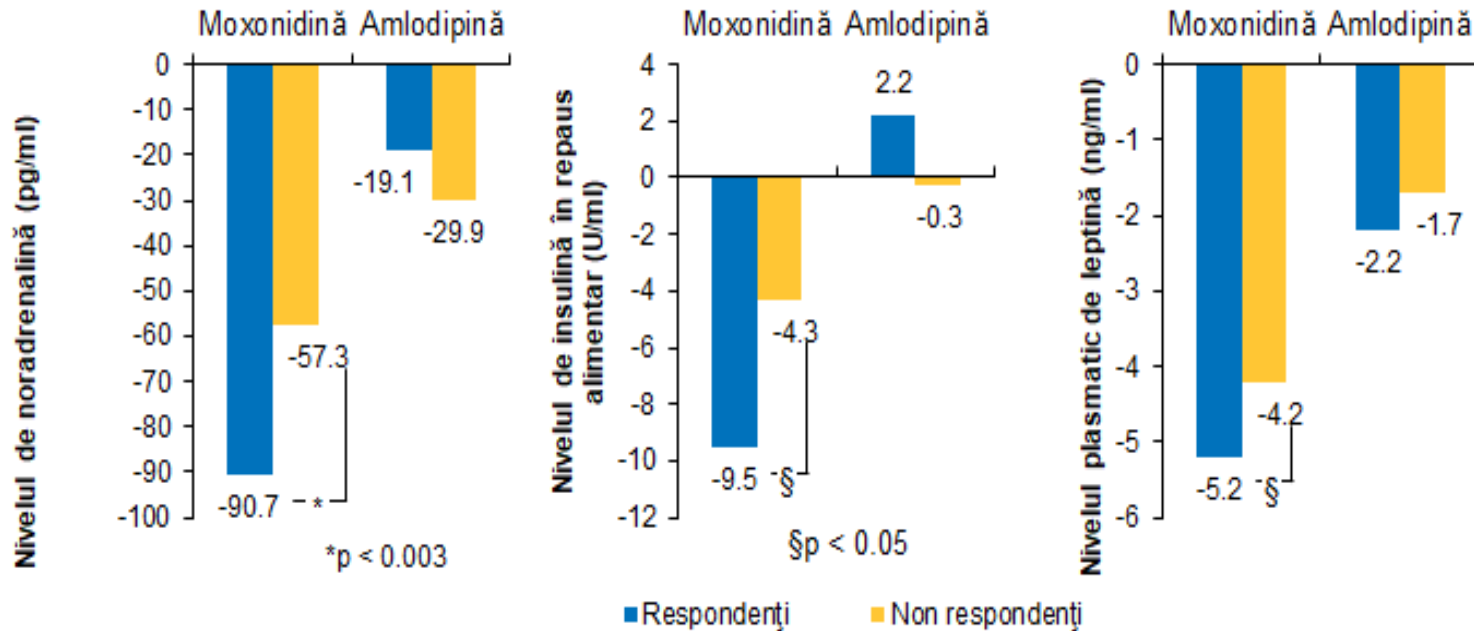
In evoluție după 21 zile de tratament, valorile TA au scăzut progresiv până la 140/90 mmHg, AV a scăzut în jur de 70-75 bpm, iar pacientul nu a mai prezentat cefalee.



Efectul Physiotens la pacienții obezi hipertensivi

Physiotens determină reducerea TA cu efecte metabolice favorabile și îmbunătățește sensibilitatea la insulină

Physiotens scade concentrațiile plasmatice de insulină și leptină



40 pacienți 27-65 ani; IMC ≥ 30; TAs = 140-180 mmHg; TAd = 90-120 mmHg
TA – tensiune arterială

Sanjuliani AF et al. *Int J Clin Pract.* 2006;60(5):621-629.