



Left Atrial Mechanical Abnormalities in Patients with Pre-hypertension

Nattapong Kanchanakomala, MD¹, Prasart Laothavorn, MD¹, Chumpol Piamsomboon, MD¹, Sopon Sanguanwong, MD¹, Charnnarong Naksawadi MD¹, Preecha Uerojanaungkul MD¹, Nakin Sansanayudh MD¹, Thoranis Chantrarat, MD¹, Hutsaya Prasitdumrong, MD¹, Tanyarat Aramsaruwong, MD¹, Waraporn Tiyanon, MD¹

¹Cardiovascular Division, Department of Internal Medicine, Phramongkutklao Hospital

Abstract

Background: Target organ damage (TOD) is known as a predictor of cardiovascular (CV) events among hypertensive patients. According to The Seventh Report of the Joint National Committee (JNC-7), TOD may develop in “pre-hypertensive” (PreHT) stage. Left atrial (LA) size and volume have been used as markers of CV events but there is limited data regarding the correlation between LA mechanics and CV events.

Objectives: To determine LA mechanical abnormalities in pre-hypertension patients and correlation between and LA mechanics and other parameters.

Methods: We included 20 patients, 10 age- and gender-matched in each group, in this study. Each patient received a standard completed echocardiography; LA structure and function were measured by using 2D echocardiography. The speckle tracking (STE) derived peak atrial longitudinal strain (PALS) and phasic LA functions were calculated.

Results: There were ten patients in each group and mean age was 27.8 ± 2.9 years. There were no significantly different in baseline characteristics between the two groups, other parameters such as LV diastolic grading and LA dimension were not significantly different as well ($P=0.746$, $P=0.088$). LA volume index was (31.5 ± 5.4 VS 25.7 ± 6.9 $P=0.05$), significant higher in PreHT group. LA total emptying volume and total emptying fraction in reservoir phase were significantly higher in PreHT group (30.42 ± 2.9 VS 21.24 ± 2.9 $P=0.013$, 62.35 ± 3.6 VS 56.00 ± 7.4 $P=0.03$). The difference persisted after adjusting by univariate and multivariate analysis model (Table 3). PALS was also significantly reduced among PreHT group (46.00 ± 6.20 , 57.00 ± 8.90 $P=0.05$).

Conclusion: LA reservoir function and PALS might be used as earlier markers of TOD in pre-hypertensive patients despite normal LA dimension, LA volume, and diastolic function.

Thai Heart J 2017; 27 : 9-15

E-Journal : <http://www.thaiheartjournal.org>

Introduction

The pre-hypertension is defined as a patient with a systolic blood pressure 120 to 139 mmHg or diastolic blood pressure 80 to 89 mmHg⁽¹⁾. According to the study of pre-hypertensive State and Other Cardiovascular Risk Factors in the First Infantry Regiment, The King's Own Bodyguard, the prevalence of pre-hypertension in Thai people was about 41.44 %⁽²⁾. In the trial of preventing hypertension study, 40% of the pre-hypertensive individuals developed hypertension

over two years of follow up. In the Framingham Heart Study⁽³⁾, a stepwise increase in the incidence of hypertension occurred across 37.3% with pre-hypertension patients aged below age 65 years⁽³⁾. Not only high prevalence of pre-hypertension but also association with other cardiovascular risk factors, especially obesity and diabetes⁽⁴⁾. The pre-hypertensive patients were 1.65 times more likely to have at least one other adverse risk factor than those with normotensive ($p < 0.001$). People with pre-hypertension also have greater degrees of target organ damage than do the normotensive individuals. The Framingham Heart Study investigated the association between the blood-pressure category at baseline and the incidence of CVD on follow-

up among 6,859 participants who were initially free of hypertension and CVD. The 10-year cumulative incidence of CVD in the subjects with high-normal BP was 4% for women and 8% for men who were 35 to 64 years old. For the older subjects (65 to 90 years old), the incidence was 18% for women and 25% for men. As compared with optimal BP, high-normal BP was associated with a risk factor adjusted hazard ratio for CVD of 2.5 for women and 1.6 for men. The more recent data from a Swiss study of 22,927 men also showed higher all cause and cardiovascular related mortality in pre-hypertensive than in normotensive individuals⁽⁵⁾.

Pre-hypertension has also been associated with accelerated development of left ventricular (LV) hypertrophy and diastolic dysfunction⁽⁶⁾. Population based studies have reported significantly greater age-related increase in LV wall thickness, LV mass, and LV hypertrophy, greater grades of diastolic dysfunction, and increased left atrial sizes in pre-hypertensive individuals compared with individuals with normal blood pressure^(7, 8).

Pre-hypertensive relates to cardiovascular changes due to increase cardiac output from increase of heart contraction⁽⁶⁾, heart rate, and together with changes in the autonomic nervous system⁽⁹⁾. Strong evidence suggests that the presence of left atrial (LA)⁽²⁾ enlargement portends a clinically significant risk of adverse cardiovascular (CV) outcomes for the patient^(8, 10).

Some studies that compared the function of left atrium, the size of left atrium and left ventricular thickness found that patients with hypertension had decreased function of left atrium before changing the size of left atrium and left ventricular thickness⁽¹¹⁾.

However, there is no study about LA phasic function in pre-hypertension nowadays, so the purpose of this study is to correlate between LA phasic function, LA strain, and LA size by using echocardiogram. By measuring these functions of LA^(6, 12, 13), it may indicate early abnormal function of LA and may involve decision making in treatment of pre-hypertension.

This study is to determine LA mechanical abnormalities in pre-hypertension and correlation between LA mechanics and other parameters.

Methods

Patient population

Between April 2013 and October 2013, 20 patients with 10 in each group were enrolled. The control group had age, gender, and BMI matched with the study groups. The patients we included in our study were selected according to inclusion criteria:

1: Patients with age from 18 to 65 years.

2: Patients having systolic blood pressure 120 to 139 mm Hg. and/or a diastolic blood pressure of 80 to 89 mm Hg. (according to office blood pressure measurement ESC arterial hypertension guideline 2013)⁽¹⁴⁾

We excluded patients if they had arrhythmia, pacemaker implantation, white coat hypertension, myocarditis, OSA, obesity (BMI greater than 30kg/m²), and CKD. Baseline characteristic and demographic data were collected and recorded in study-record forms.

The definition of pre-hypertension was a systolic blood pressure 120 to 139 mmHg. and/or a diastolic blood pressure of 80 to 89 mmHg at least two BP measurements, in the sitting position, spaced one to two minutes apart, and additional measurements if the first two were quite different⁽¹⁴⁾.

Echocardiographic assessment

The echocardiography was performed at the enrolment by using IE-33 ultrasound platform (Phillip Healthcare). All images were recorded and analyzed according to predefined methods, using the same software analysis system (Celera system, Phillip Healthcare). Every echocardiographic image was reviews by a single operator, who was blind to the patients. Two-dimensional time-harmonic images were obtained in the parasternal (for LA diameter measurement and apical two and four chamber views, using an optimized frame rate of greater than 70 per seconds). The maximum LA volume and minimum LA volume were calculated from these apical four- and two-chamber zoomed views of the LA using the biplane method of discs. We measured the end-systolic volume in two- and four-chamber views. We used both apical two and four chamber views to measure the LA maximal, minimal, and pre-A surface areas. LA phasic functions were measured according to the formula of ASE (Appendix 1). Left Ventricular Diastolic Function was graded by using mitral inflow velocity obtained by pulsed

wave. The speckle tracking (STE) derived peak atrial longitudinal strain (PALS) was measured from apical two and four chamber zoomed views for the superior segments of LA septum (close to the atrial roof), and LA lateral wall.

Statistical analysis

Qualitative variables were expressed as numbers and percentages, and as means±standard deviation. A two-sided a level of ≤0.05 indicated statistical significance. Comparisons between patients and controls were performed using the Student T test. Independent variables were adjusted by using univariate and multivariate analysis.

Results

During the study periods, 20 patients were enrolled and divided into two groups. All demographic data and echocardiographic data are shown in Table 1. Baseline demographic characteristics of the 20 study patients were matched between two groups. Mean age was 27.8±2.9 years, and the mean BMI in control and pre-hypertensive was 20.5±2.91 and 20.24±0.6, respectively. The mean systolic blood pressure in control group was 104.7±8.99 mmHg. and 123.70±3.5 mmHg. in the pre-hypertensive group. There was no significantly difference in baseline characteristics between the two groups.

Echocardiogram

The LV systolic functions was comparable between both groups with mean LVEF 70.40±12.78% in normotensive group and 67.33±10.83 in pre-hypertensive group (p=0.603). The diastolic function grading was abnormal in four pre-hypertension patients but all normal in control group. Left atrium dimension in PreHT and control groups were 3.1±0.4 cm. and 3.50±0.5 cm, respectively (p=0.088). The left atrial volume index (LAVI) was significantly higher in

PreHT than control group (31.5±5.0, 25.7±6.9 P=0.05). Abnormal left atria volume index (defined as LAVI more than 28 ml/m²) was about 50 % (5/10) in pre-hypertension group but none in control group. One in ten of PreHT had LAVI more than 32 ml/m² (Table 2).

LA phasic functions in reservoir phase was significantly higher in pre-hypertensive group but no significant difference in conduit and pumping phase of LA function (Figure1). The difference in reservoir function was still significant after adjusted by LA dimension, LAVI, and diastolic dysfunction (Table 3).

Figure 1 Left atrial functions in the patients and control

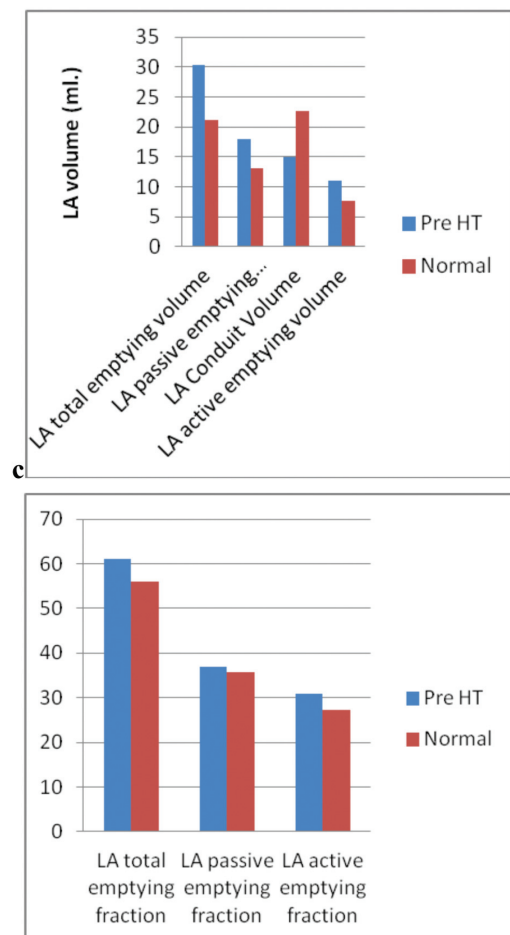


Table 1 Demographic characteristics of the study population

	Control	PreHT	P Value
Age	27.80±2.90	27.80±2.90	1.00
SBP (mmHg)	104.70±8.99	123.70±3.50	0.001
BMI (kg/m ²)	20.50±2.91	20.24±0.76	0.652

The speckle tracking (STE) derived peak atrial longitudinal strain (PALS) was significantly reduced among pre-hypertension group (46.00 ± 5.99 , 57.00 ± 3.59 $P=0.005$).

Discussion

In this study, the result showed that no LA enlargement detected by LA dimension measurement in both groups. However, half of the pre-hypertensive individuals had LAVI above normal limits and none in normal individuals. Therefore, these confirm the clinical value of LAVI over LA dimension measurement.

The results also demonstrate that left atrial volume index was higher in pre-hypertension and not affected by demographic parameters, therefore, this may indicate target organ damage in pre-hypertension individual as explain in hypertensive patients.

We also demonstrated that the pre-hypertensive group had higher total emptying volume and fraction in reservoir phase of left atrial phasic function than the control group, but the other phase was comparable.

A reservoir phase stores pulmonary venous return during contraction and isovolumic relaxation. The LA reservoir function can be affected by a decrease of left ventricle compliance and duration of neurohormonal

Table 2 Left atrial size, function and left ventricular function in the patients and controls

	Control	Pre-hypertension	P=value
LV Systolic and diastolic functions			
EF(cubed): %	70.4±12	67.3±10.8	0.549
MV E/A:	2.85±2.7	1.27±0.44	0.103
MV E max vel:cm/sec	71.67±25.7	69.45±25.57	0.084
MV A max vel:cm/sec	50.15±16.7	59.47±26.71	0.362
Med Peak A' Vel:cm/sec	10.03±3.6	12.21±6.12	0.342
Med Peak E' Vel:cm/sec	13.35±4.0	10.20±2.99	0.062
LA size			
LA dimension:cm	3.1±0.4	3.5±0.5	0.090
LA Volume index (ml/m ²)	25.7±6.9	31.5±5.4	0.050
LA functions			
LA total emptying volume (ml)	21.24±3.45	30.425±8.01	0.009
LA total emptying	56.00±4.87	61.35±8.42	8.42
LA passive emptying	13.57±3.13	18.73±7.62	7.62
LA passive emptying fraction (%)	35.79±2.56	37.76±2.13	2.13
LA conduit volume (ml)	22.63±3.45	15.675±3.01	3.01
LA strain			
Longitudinal	57±8.9	46±6.2	6.2
Circumferential	26.30±10.66	22.20±7.4	7.44

Table 3 Multivariate and univariate analysis of left atrial function

	LAVI (ml/m ²)			LV diastolic dysfunction			LA dimension (cm)			Multivariate		
	Pre HT	Control	P-value	Pre HT	Control	P-value	Pre HT	Control	P-value	Pre HT	Control	P-value
Reservoir												
Total emptying volume (ml)	28.33±4.17	18.91±6.02	0.013	29.75±3.774	21.34±6.04	0.001	29.31±3.65	19.84±6.04	0.045	29.11±2.98	19.82±4.1	0.03
LA Total emptying fraction	59.12±5.47	56.18±8.42	0.03	61.48±5.838	55.74±8.42	0.001	60.39±5.10	55.27±3.16	0.04	59.01±3.2	14.1±6.3	0.05
Conduit												
LA passive emptying	15.06±3.20	12.03±5.74	0.34	16.01±3.21	13.10±5.74	0.13	16.47±3.16	12.84±5.74	0.20	16.31±2.23	12.7±3.2	0.41
LA passive emptying fraction	31.72±1.90	35.72±0.10	0.27	33.01±2.32	34.40±3.13	0.79	33.94±2.13	34.10±3.12	0.34	33.21±3.12	34.6±2.10	0.32
LA conduit volume (ml)	13.2±3.2	20.80±2.20	0.34	14.20±3.43	21.22±2.21	0.32	14.8±2.13	21.05±3.12	0.65	14.11±2.67	21.23±2.12	0.68
Pump												
LA active emptying volume (ml)	13.2±2.67	6.80±3.10	0.11	15.11±1.18	8.17±2.54	0.79	12.84±2.12	7.5±3.12	0.24	11.98±3.67	7.99±3.01	0.32
LA active emptying fraction	31.46±2.13	27.20±4.32	0.53	31.4±2.23	27.2±2.43	0.53	31.4±3.1	27.2±2.14	0.53	30.12±2.43	27.23±2.91	0.46

exposure. Furthermore, pre-hypertensive individuals also had the same mechanism of excess risk as in hypertension individuals. Therefore, an increase level of neurohormonal and cardiac natriuretic hormone should occur in pre-hypertension as well. These may play important roles for explanation of increasing left atrial reservoir function in pre-hypertensive group.

To our best knowledge, atrial function is in a close dependency with LV function. LA can act to increase LA pressure and can react to increase LV filling pressure. LA phasic function abnormality may not be independent parameters. In this study, left atrial dimension, LAVI, or LV diastolic dysfunction had abnormality. Our study demonstrated that after adjusted for confounders such as LA dimension, LAVI, and LV diastolic dysfunction, the reservoir function in pre-hypertension was still higher than normal individuals. We can presume that an increasing LA reservoir function in pre-hypertensive individuals is not only the independent parameter, but it also indicates an earlier change of cardiac structure.

Study limitations

The major limitation in this trial is lack of gold standard measurement for LA function and normal value in normal individuals. These limits the routine use of these parameters in clinical practice. The results of the present study referred only to a small group of young healthy individuals and values for each of the studied variables. Therefore, it is only applicable to that population group.

Conclusion

The assessment of LA phasic function provides important information and may be of clinical value in pre-hypertensive setting. It should be incorporated in routine measurement during schedule echocardiogram. LA phasic function, especially reservoir function and PALS, may be used as earlier changes of cardiac structure in pre-hypertensive patients despite normal LA dimension, LA volume, and diastolic function.

References

1. Aram V, Chobanian GLB, Henry R, Black, William C. Seventh Report of the joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Journal of The American Heart Association*. 2001;34:1206-52.
2. Viravira N, DuangpornPhulsuksombati, RatriSripen, Nakarin Sansanayudh. Prevalence of Prehypertensive State and Other Cardiovascular Risk Factors in the First Infantry Regiment, The King's Own Bodyguard. *92*. 2008;2(28-38).
3. R.S.Vasan MGL, E. P. Leip, W.B.Kannel, and D. Levy. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study. *The Lancet*. 2001;358(9294):1682-86.
4. Wenwen Zhang NL. Prevalence, Risk Factors, and Management of Prehypertension. *SAGE Hindawi Access to Research International Journal of Hypertension*. 2011; 91:1-6.
5. Luigi P. Badano a, Angelica Nour, and Denisa Muraru. Left Atrium as a Dynamic Three-Dimensional Entity Implications for Echocardiographic Assessment. *Rev Esp Cardiol*. 2012:1-4.
6. Tsang TS AW, Barnes ME, Miyasaka Y, Gersh BJ, Bailey KR, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(5):1018-23.
7. Ankur Gupta DT, J.C.Mohan, Pritam Gupta. Prehypertension - Time To Act. *Medicine Update*. 2011;85:223-33.
8. N. P. Nikitin KKAW, S. D. R. Thackray, L. J. Goodge, A. L. Clark and J. G. F. Cleland. Effect of Age and Sex on Left Atrial Morphology and Function. *Journal of Echocardiography*. 2003; 58:232-9.
9. Markus MR SJ, Lieb W, Mayer B, Luchner A, et al. Implications of persistent prehypertension for ageing-related changes in left ventricular geometry and function the MONICA/KORA Augsburg study. *JHypertens*. 2008;26(10):2040-9.
10. Gustavo G. Blume CJM, Marion E. Barnes. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *European Journal of Echocardiography*. 2011;12:421-30.
11. Erdogan D OM, Icli A, Gonul E, Yucel H, Arslan A. Echocardiographic predictors of progression from prehypertension to hypertension. *J Hypertens*. 2012;30(8):1639-45.
12. Matteo Cameli ML, Francesca and Sergio Mondillo. N. Cameli et al. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function. *Cardiovascular Ultrasound*. 2013;10:4.
13. Chan Seok Park M, Gun-Hee An, MD, Young-Woon Kim, MD, Youn-Jung Park, MD. Evaluation of the Relationship between Circadian Blood Pressure Variation and Left Atrial Function Using Strain Imaging. *Korean Society of Echocardiography*. 2011;19(4):183-91.
14. Giuseppe Mancia RF. Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*. 2013;34:2159-219.

การศึกษาเปรียบเทียบการทำงานของหัวใจห้องบนซ้ายในผู้ป่วยภาวะ ก่อนความดันโลหิตสูง และผู้ป่วยที่ความดันปกติ

ณัฐพงศ์ กาญจนะโกมล, พบ.¹, ประสาท เหล่าถาวร, พบ.¹, ชุมพล เปี่ยมสมบูรณ์, พบ.¹, ไสภณ สงวนหงษ์, พบ.¹,
ชาญณรงค์ นาคสวัสดิ์, พบ.¹, ปรีชา เอื้อโรจน์อังกูร, พบ.¹, นครินทร์ ตันสนยุทธ์, พบ.¹, ธรณิศ จันทราวิรัตน์, พบ.¹,
หัสยา ประสิทธิ์ดำรง, พบ.¹, ธัญรัตน์ อร่ามเสรีวงศ์, พบ.¹, วราภรณ์ ดิยานนท์, พบ.¹

¹ศูนย์หัวใจสิรินธร หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของหัวใจห้องบนซ้าย ซึ่งการวัดการเปลี่ยนแปลงของระยะต่างๆโดยใช้คลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง ร่วมกับการวัดการทำงานของหัวใจห้องบนซ้าย โดยใช้ตัวแปรอื่นๆในผู้ป่วยก่อนความดันโลหิตสูง

ที่มาของการวิจัย ในปัจจุบันมีหลักฐานที่สนับสนุนว่า การเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างหัวใจ ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง เช่นการหนาตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย ความผิดปกติในระยะหัวใจคลายตัว การขยายขนาดของหัวใจห้องบนซ้ายสามารถบอกถึงอุบัติการณ์ในการเกิดโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ การเปลี่ยนแปลงของปริมาตรของหัวใจห้องบนซ้ายจะพบการเปลี่ยนแปลงเร็วที่สุด แต่ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีปริมาตรหัวใจห้องบนซ้ายผิดปกติ ยังพบว่ายังมีการทำงานผิดปกติก่อน จากการเปลี่ยนแปลงที่กล่าวมาข้างต้นนั้น ก็พบได้ในภาวะก่อนความดันโลหิตสูงเช่นกัน ดังนั้นการตรวจพบความผิดปกติของโครงสร้างหรือการทำงานของหัวใจ ได้อย่างรวดเร็ว จะทำให้ป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ หรืออาจจะสามารถลดอัตราการเสียชีวิต จากหลายๆการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การเพิ่มปริมาตรของหัวใจห้องบนซ้าย จะเป็นค่าที่วัดได้ในระยะเริ่มต้น และมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น แต่อย่างไรก็ตามก็ยังมีผู้ป่วยบางรายที่มีความผิดปกติของหัวใจห้องบนซ้ายในแต่ละระยะ โดยมีขนาดของห้องหัวใจห้องบนซ้ายปกติ.แต่การศึกษาการทำงานของหัวใจห้องบนซ้ายในผู้ป่วยก่อนความดันโลหิตสูงยังมีข้อมูลจำกัดอยู่

วิธีดำเนินการวิจัย คัดเลือกผู้ป่วยทั้งหมด 20 รายแบ่งเป็นสองกลุ่ม โดยจับคู่ผู้ป่วยที่มีอายุ เพศและน้ำหนัก ที่เท่ากันทั้งสองกลุ่ม ผู้ป่วยที่เข้าการวิจัยจะได้รับการเก็บข้อมูลพื้นฐาน อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง และ ได้รับการทำการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง สองมิติ ตามมาตรฐานของสมาคมคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงของอเมริกัน และมีการวัดขนาด การทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายและบนซ้ายด้วย

ผลการวิจัย ผู้ป่วยกลุ่มละ 10 คนที่มี เพศ อายุและน้ำหนัก ที่เท่ากันทั้งสองกลุ่ม อายุเฉลี่ย 27.8 ± 2.9 ปี ข้อมูลขั้นพื้นฐานของผู้ป่วยไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม ผลการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย ทั้งการบีบตัวและการคลายตัว ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่าเฉลี่ยขนาดของหัวใจห้องบนซ้ายไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม แต่พบว่าปริมาตรของหัวใจห้องบนซ้ายมีค่าสูงขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยภาวะก่อนความดันโลหิตสูงเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (31.5 ± 5.4 , 25.7 ± 6.9 $p=0.05$). มีการเพิ่มขึ้นของ emptying volume และ fraction ($30.42 \pm VS$ 21.24 ± 2.9 $P=0.013$, 62.35 ± 3.6 VS 56.00 ± 7.4 $p=0.03$). และเมื่อทำการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลเกี่ยวข้อง โดยวิธีทางสถิติ ยังพบว่ายังมีความสำคัญทางสถิติอยู่เช่นเดิม ยังพบว่ามี การลดลงของการทำงานของหัวใจห้องบนซ้าย peak atrial longitudinal strain ในผู้ป่วยที่มีภาวะก่อนความดันโลหิตสูงด้วย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (46.00 ± 6.20 , 57.00 ± 8.90 $p=0.05$)

สรุปผลการวิจัย การเปลี่ยนแปลงของการทำงานของหัวใจห้องบนซ้ายในช่วง reservoir มีค่าเพิ่มขึ้น และ peak atrial longitudinal strain มีค่าลดลง อาจจะเป็นตัวบอกถึงความผิดปกติอันดับแรกๆในผู้ป่วยก่อนความดันโลหิตสูงที่มีการทำลายของอวัยวะแล้ว