

KAS 2017. AASTA MUUDAB HÜPERTENSIOONI RAVI EESMÄRKVÄÄRTUSI?

Hüpertensioonimaailmas algas 2017. aasta põneva debatiga antihüpertensiivse ravi eesmärkväärtuste asjus. Äsja Ameerika meditsiiniassotsiatsiooni ajakirjas JAMA avaldatud artikkel (1) viitab vajadusele langetada süstoolset vererõhku noortel patsientidel < 120 mm Hg ja keskealistel < 130 mm Hg (vt tabel 1).

Nende soovitude aluseks on uuringu SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) tulemused (2). Lisaks ilmus äsja metaanalüüs, mis viitab agressiivsema ravi vajadusele vanemaelistel hüpertoonikutel, et saavutada süstoolse rõhu eesmärkväärtuseks vähemalt 140 mm Hg (3).

Seega on tulipunktis küsimus, kas Euroopa ja Ameerika hüpertensioonijuhendites peaks lähemal ajal vererõhu eesmärkväärtusi oluliselt vähendada.

HÜPERTENSIOONIRAVI EESMÄRKVÄÄRTUSTE MUUTUMINE VIIMASE 10 AASTAGA

Tuleb tunnistada, et vererõhu eesmärkväärtuste leidmine on küll teadus, aga mitte päris täppisteadus. Soovituslikud väärtused on saadud suurte kliiniliste uuringute põhjal. Nendes uurinutes on aga osalenud heterogeense vanuse, riskiteguritega, kaasuvate haigustega ja ravirežiimiga patsiendid. On ainult üksikud uuringud, mille esmane eesmärk on võrrelda patsientide elulemust erinevate vererõhu eesmärkväärtuste saavutamisel.

Euroopa Hüpertensiooniühingu (ESH) ja Euroopa Kardioloogide Seltsi (ESC) 2007. aasta hüpertensioonijuhendis ja USA 2003. aasta juhendis olid toodud järgmised vererõhu eesmärkväärtused: vererõhku tuleb langetada < 140/90 mm Hg kõigil hüpertoonikutel ja < 130/80 mm Hg suure riskiga haigetel (diabeetikutel, kroonilise neeruhaigusega patsien-

tidel ja südameinfarkti ning ajuinfarkti põdenutel).

Need väärtused olid kogu maailmas konsensuslikud kuni 2013. aastani. Euroopa Hüpertensiooniühingu ja Euroopa Kardioloogide Seltsi 2013. aasta hüpertensioonijuhendis (4) on süstoolse vererõhu eesmärkväärtused peaaegu kõigil patsientidel < 140 mm Hg. Juhendites on rõhutatud J-kujulise kõvera esinemist, mis tingib kardiovaskulaarse suremuse suurenemise liiga madalate vererõhuväärtuste saavutamisel ja seda eriti kaasuva südame isheemiatõvega patsientidel.

Miks siis kadus ära soovitus langetada 2. tüüpi diabeediga patsientidel süstoolset vererõhku alla 130 mm Hg? See on ju haigete rühm, kellel hüpertensioon suurendab oluliselt kardiovaskulaarset riski. Peamiseks põhjuseks said ACCORD-BP (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-BP*) uuringu tulemused. See oli ulatuslik uuring USAs, milles otsiti vastust küsimusele, kas madalama süstoolse vererõhu (< 120 mm Hg) saavutamine vähendab kardiovaskulaarseid sündmusi suure riskiga 2. tüüpi diabeedi haigetel võrreldes tavalise süstoolse vererõhu eesmärkväärtusega 140 mm Hg. Vaatamata ootustele ei näidanud uuring vererõhu ulatuslikuma langetamise eelist (5). Peale selle uuringu tulemuste avaldamist 2010. aastal mindi kõigis

maailma hüpertensioonijuhendites tagasi < 140 mm Hg soovitusel juurde. ESH ja ESC 2013. aasta juhendis on toodud ka diastoolse rõhu eesmärkväärtus 2. tüüpi diabeedi patsientidel, milleks on < 85 mm Hg. See erines Euroopa Kardioloogide Seltsi südameveresoonkonna haiguste (SVH) 2012. aasta preventsoonijuhendis toodud eesmärkväärtusest (< 140/80 mm Hg) ja diastoolse ravieesmärgi debatt ESH ja ESC 2013. aasta juhendi autorite seas oli pikk ja kirglik (metaanalüüsid näitasid, et optimaalse diastoolse vererõhu tase ravitud diabeetikutel on 83 mm Hg). On heameel tõdeda, et uues, 2016. aasta Euroopa Kardioloogide Seltsi SVH preventsoonijuhendis on 2. tüüpi diabeedi korral vererõhu eesmärkväärtus ka < 140/85 mm Hg, seega valitseb Euroopas konsensus.

Üheks oluliseks kliiniliseks probleemiks 2. tüüpi diabeedi patsientidel (aga ka eakatel ja seega just eriti vanemaelistel diabeetikutel) on ortostaatiline hüpotensioon. Paljudel haigetel, kes saavutavad küll vererõhu eesmärkväärtuse, kui seda mõõdetakse istudes, tekib püsti tõustes (2.–3. minutil) liiga väljendunud vererõhulangus (> 20/10 mm Hg).

ACCORD-BP alauuringus leiti, et ortostaatiline hüpotensioon on 2. tüüpi diabeedi patsientidel seotud südamepuudulikkuse suurenenud riski ja kardiovaskulaarse suremusega (6). Seega peaksime 2. tüüpi diabeedi patsientidel alati määrama vererõhku ka seistes.

Tabel 1. Soovituslikud vererõhu eesmärkväärtused antihüpertensiivse ravi korral (1)

Haiged	Vererõhu eesmärkväärtus (mm Hg)		
	Vanus < 50 eluaasta	Vanus 50–74 eluaastat	Vanus ≥ 75 eluaasta
Tavapatsiendid	< 120/80	< 130 ^b	< 140 ^c
Suure riskiga patsiendid ^a	< 130	< 130, kui SVH, SVH suur risk või krooniline neeruhaigus ^b < 140 kui diabeet ^c	< 140 ^c

^a Südame-veresoonkonna haigus (SVH), SVH suur risk, krooniline neeruhaigus või diabeet.

^b Algul langeta SVR < 140 mm Hg, kui ravi on hästi talutav, siis < 130 mm Hg.

^c Algul langeta SVR < 140 mm Hg, kui ravi on hästi talutav, siis < 130 mm Hg.

KAS SIISKI ON ÕIGE VÄIDE, MIDA MADALAM, SEDA PAREM?

Aastal 2002 Lancetis ilmunud enam kui miljonit patsienti hõlmanud ulatuslik metaanalüüs (7) näitas, et nii kardiovaskulaarne kui ka üldsuremus väheneb kõigis vanuserühmades vähemalt kuni vererõhu väärtuseni 115/75 mm Hg. See tulemus pani klinitsiste aastateks uskuma, et vererõhku tuleb langetada madalaima talutava tasemeni, ja oli aluseks „mida madalam, seda parem“ kontseptsioonile.

Uuringus SPRINT juhulikustati üle 9000 suure kardiovaskulaarse riskiga patsiendi, et saavutada intensiivse ravi rühmas vererõhu eesmärkväärtus < 120 mm Hg võrrelduna standardravi saanud rühmaga (< 140 mm Hg). Tuleb rõhutada, et 2. tüüpi diabeediga ja ajuinfarkti põdenud patsiente uuringusse ei kaasatud. Leiti, et intensiivsema raviga kaasnes kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremuse riski vähenemine. See tulemus avaldati 2015. aasta novembris ja vapustas kogu hüpertensioonimaailma (2). Algas intensiivne arutelu selle üle, kas nende tulemuste alusel peaks muutma vererõhu eesmärkväärtusi.

Eriti nõudsid Ameerika Ühendriikides vererõhu eesmärkväärtuste vähendamist paljud veendunud erialaliidrid. Leiti, et ligikaudu 17% USA hüpertoonikutest (8,2 miljonit patsienti!) vastavad SPRINT-uuringu kriteeriumidele ja neid ei ole eetilise raviga vanade eesmärkväärtustega (8).

Siiski on mitu olulist argumenti, mis räägivad SPRINT-uuringu tulemuste alusel vererõhu eesmärkväärtuste < 120/80 mm Hg vähendamise vastu. Peamiseks argumentiks on vererõhu määramise meetoodika SPRINT-uuringus. Kasutati uut meetoodikat, mida nimetatakse patsiendi määratud kabinetivererõhu kindlakstegemiseks (ingl *unattended office blood pressure measurement*). See tähendab, et meditsiinipersonal lahkus ruumist ja 5 minuti pärast mõõtis patsient ise 3 korda järjest oma vererõhku. On leitud, et patsiendi määratud süstoolse vererõhu väärtused on 10–15 mm Hg

madalamad kui praegu standardiks olevatel kabinetimõõtmistel. Sellisest mõõtmismeetodist võib saada uus standard tulevikus, kuna see neutraliseerib valge kitli fenomeni. Siiski ei võimalda see meetoodika SPRINT-uuringu vererõhuväärtusi teistes uuringutes saavutatutega otseselt võrrelda. SPRINT-uuringus mõõdetud vererõhuväärtuste korrigeerimise järel jääb praegune eesmärkväärtus < 140 mm Hg püsima (9).

Teiseks argumentiks on, et müokardiinfarkti ja ajuinfarkti riski vähenemist < 120 mm Hg haigete rühmas ei leitud. Kogu suremuse kahanemise taga oli peamiselt südamepuudulikkuse vähenemine. See oli tõenäoselt tingitud intensiivsema raviga kaasnenud diureetikumide oluliselt suuremast kasutamisest (10). Kolmas oluline argument on, et raskeid kõrvaltoimeid (sünkoop, elektrolüütide sisalduse vähenemine, äge neerukahjustus) esines intensiivse ravi rühmas rohkem.

Ka hiljuti avaldatud uuring HOPE-3 (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) ei toeta „mida madalam, seda parem“ kontseptsiooni (11). Uuringusse kaasati > 55 aasta vanused mehed ja > 65 aasta vanused naised. Kandesartaan 16 mg ja hüdrokloortiasiidi 12,5 mg raviga langes vererõhk 128,2 mm Hg-ni võrrelduna 133,9 mm Hg platseeboga ravitute rühmas. Kardiovaskulaarne suremus rühmades ei erinenud. Sümptomaatilist hüpertensiooni ja pearinglusi esines ravirühmas oluliselt rohkem. Seega toetavad HOPE-3 tulemused seisukohta, et me ei peaks langetama süstoolse vererõhu väärtusi üle 55aastastel patsientidel alla 130 mm Hg.

Üks oluline haigete kategooria, kellel intensiivsem vererõhu langetamine võiks anda hea tulemuse, on ajuinfarkti põdenud patsiendid. SPRINT-uuringusse neid ei kaasatud. Euroopas ja Hiinas on praegu käimas insuldi sekundaarse preventsiiooni uuring ESH-CHL-SHOT. Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks on korduv ajuinfarkt. Uuritakse erinevaid süstoolse vererõhu eesmärkväärtusi kuni < 125 mm Hg. Tulemusi on oodata 2018. aasta lõpuks.

Noortel (alla 50aastastel) patsientidel on vererõhu eesmärkväärtused ilmselt väiksemad (< 120/80 mm Hg), kuid kuna spetsiaalseid sellele vanuserühmale suunatud uuringuid pole tehtud, on tõendus põhiseid andmeid piiratud.

RAVI EESMÄRKVÄÄRTUSED EAKATEL JA VÄGA EAKATEL

Eakatel on tõendus põhiste eesmärkväärtuste määramine veelgi keerulisem.

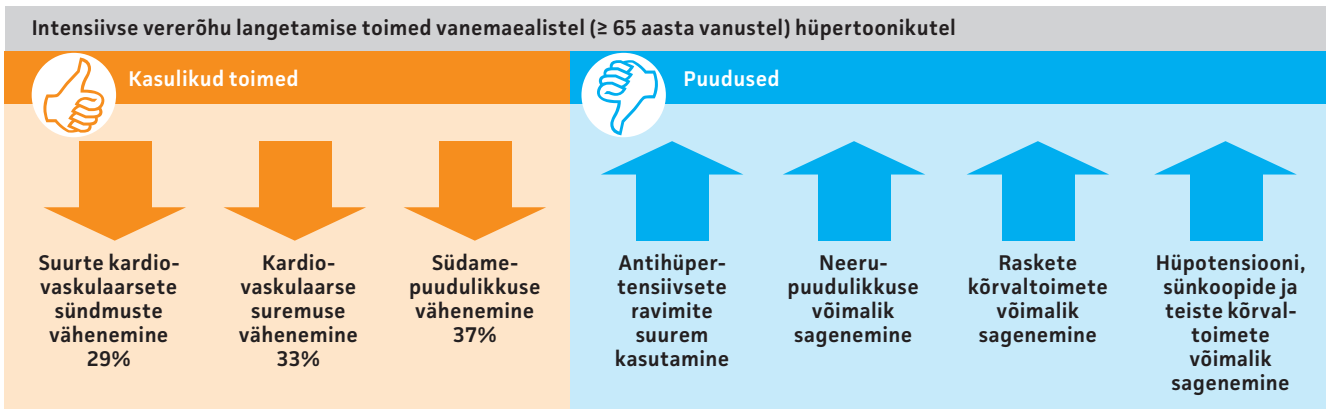
Ameerika Riikliku Ühiskomitee 8. juhendis (JNC 8), mis avaldati 2014. aastal (12), on soovitatud üle 60aastastele patsientidele süstoolse vererõhu eesmärkväärtust < 150/90 mm Hg, mis on suurem kui eelmises JNC-7-s (< 140/90 mm Hg). ESH ja ESC 2013. aasta juhendis on kuni 80aastaste haigete vererõhu eesmärkväärtus < 140 mm Hg ja üle 80aastastel 140–150 mm Hg (4). Rõhutatakse, et nende eesmärkväärtuste järgimisel peavad arstid arvesse võtma ka eaka patsiendi vaimset ja füüsilist seisundit.

Uuringu HYVET (*Hypertension in the Very Elderly Trial*) alusel leiti esimest korda tõendus põhisis üle 80aastaste patsientide antihüpertensiivse ravi eesmärkväärtusele ja see oli < 150/80 mm Hg (13). Uuringus raviti väga eakaid patsiente, kelle süstoolne algvererõhk oli > 160 mm Hg ja eesmärkväärtus 150/80 mm Hg. Ravitud haigete rühmas leiti oluline kardiovaskulaarse suremuse ja südamepuudulikkuse riski vähenemine, seejuures esines ravitud haigetel vähem raskeid kõrvaltoimeid kui platseebot saanutel.

Äsja ilmus ajakirjas JAMA metaanalüüs, kus uuriti üle 65aastaste patsientide intensiivse vererõhu langetamise tõhusust ja ohutust (3). Leiti, et süstoolse rõhu langus < 140 mm Hg vähendab kardiovaskulaarset suremust. Kõrvaltoimetest tuvastati neerukahjustuse mõõdukas sagenemine. Järeldus on, et arst peab iga patsiendi puhul kaaluma kasulike toimete ja kõrvaltoimete vahekorda.

Tulemuste kokkuvõte on esitatud joonisel 1.

Agressiivsemat ravi väga eakatel hüpertoonikutel toetab äsjane uuring



Joonis 1. Intensiivse vererõhu langetamise toimed vanemaealistel hüpertoonikutel (3).

SPRINT-SENIOR (14) üle 75aastastel patsientidel (v.a. 2. tüüpi diabeediga ja põetud ajuinfarktiga patsiendid). See on väga oluline vanuserühm, kuna üle 75% neist on hüpertoonikud. Uuringus võrreldi süstoolse rõhu eesmärkväärtusi < 120 mm Hg ja < 140 mm Hg. Leiti, et intensiivselt ravitud patsientidel oli kardiovaskulaarsete sündmuste ja surma risk oluliselt väiksem. Samas esines hüpotensiooni intensiivselt ravitud ligi 2 korda sagedamini (2,4% vs. 1,4%). Selle uuringu väärtust uute ravieesmärkide seadmisel väga eakatele hüpertoonikutele vähendab mittestandardse valveta kabinetivererõhu määramise meetodika kasutamine, millest oli eelnevalt juttu SPRINT-uuringu juures.

Veelgi ebaselgem on olukord väga-väga eakate (> 90 aastaste) hüpertoonikute vererõhu eesmärkväärtustega. Arenenud riikides kasvab selle vanuserühma isikute arv kiiresti. Äsja ilmus ajakirjas Alzheimer's & Dementia (15) artikkel, kus on leitud, et pärast 80. eluaastat alanud vererõhu tõus kaitseb üle 90 aasta vanuseid patsiente dementsuse eest. See on esimene suurem uuring selles vallas ja näitab, et väga-väga eakatele ei saa üks ühele rakendada keskealiste ega isegi nooremate eakate uuringutulemusi.

KOKKUVÕTE

Millised on siis ikkagi vererõhu eesmärkväärtused 2017. aastal?

- Vereõhu eesmärkväärtuseks kuni 80aastasel haigetel on endiselt $< 140/90$ mm Hg.

- 2. tüüpi diabeediga patsientide ravieesmärk on $< 140/85$ mm Hg.
- Ajuinfarkti põdenud patsientidel võib ravieesmärk olla < 125 mm Hg (selgub uuringust ESH-CHL-SHOT (*The stroke in hypertension optimal Treatment Trial*) 2018. aasta lõpuks).
- Üle 80aastastel on süstoolse vererõhu eesmärk $140-150$ mm Hg.
- Väga-väga eakatel (üle 90aastastel) peame olema konservatiivsemad, sest pärast 80. eluaastat alanud vererõhu tõus kaitseb dementsuse kujunemise eest.
- Noortel (alla 50aastastel) patsientidel on vererõhu eesmärkväärtused ilmselt väiksemad ($< 120/80$ mm Hg), kuid tõendus põhiseid andmeid on piiratud.

Kõige olulisem hüpertensiooni ravis on aga, et „mida madalam, seda parem“ kontseptsioon on asendunud seisukohaga „**mida varem, seda parem**“. Peame alustama anti-hüpertensiivset ravi koos elustiili muutustega ja vajaduse korral düslipiideemia ja/või 2. tüüpi diabeedi raviga võimalikult vara, et hoida ära varajase ateroskleroosi arengut ja veresoonte jäigastumist.

KIRJANDUS

1. Chobanian AV. Hypertension in 2017-What Is the Right Target? JAMA 2017;317:579-80.
2. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. Randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015;373:2103-16.
3. Bavishi C, Bangalore S, Messerli FH. Outcomes of intensive blood pressure lowering in older hypertensive patients. J Am Coll Cardiol 2017;69:486-93.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 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). Eur Heart J 2013;34:2159-219.
5. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1575-85.
6. Fleg JL, Evans GW, Margolis KL, et al. Orthostatic Hypotension in the ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) blood pressure trial: prevalence, incidence, and prognostic significance. Hypertension 2016;68:888-95.
7. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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;360:1903-13.
8. Bress AP, Tanner RM, Hess R, Colantonio LD, Shimbo D, Muntner P. Generalizability of SPRINT results to the U.S. adult population. J Am Coll Cardiol. 2016;67:463-72.
9. Kjeldsen SE, Mancia G. The un-observed automated office blood pressure measurement technique used in the SPRINT study points to a standard target office systolic blood pressure < 140 mm Hg. Curr Hypertens Rep 2017;19:3.
10. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Hedner T, Mancia G. The SPRINT study: outcome may be driven by difference in diuretic treatment demasking heart failure and study design may support systolic blood pressure target below 140 mmHg rather than below 120 mm Hg. Blood Press 2016;25:63-6.
11. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. N Engl J Med 2016;374:2009-20.
12. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 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). JAMA 2014;311:507-20.
13. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008;358:1887-98.
14. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized Clinical Trial. JAMA 2016;315:2673-82.
15. Corrada MM, Hayden KM, Paganini-Hill A, et al. Age of onset of hypertension and risk of dementia in the oldest-old: The 90+ Study. Alzheimers Dement 2017;13:103-10.



Margus Viigimaa – Põhja-Eesti Regionaalhaigla Südamertervise keskus, Tallinna Tehnikaülikooli Tervise- ja tehnoloogiainstituut