

Kliiniline küsimus 10.

Kas kroonilise neeruhaigusega patsientidel tuleb ravitulemuste parandamiseks hoida kõrgvererõhktõve raviga vererõhuväärtused teatud optimaalsel tasemel vs mitte?

Tulemusnäitajad: põhihaiguse ravi tulemuslikkus, kroonilise neeruhaiguse ravi tulemuslikkus, elulemus, üldsuremuse vähenemine, patsiendi elukvaliteet, kroonilise neeruhaiguse progresseerumine, südame-veresoonkonna tüsistused, hospitaliseerimine, neeruasendusravi, ravikulu, suremus südame- ja veresoonkonnahaigustesse

Allikadena kasutasime varasemalt AGREE II meetodil hinnatud ravijuhendeid, lisaks teostasime täiendava otsingu PubMed keskkonnas – viimased viis aastat, saadaval olevad täistekstid (metaanalüüs, süstemaatiline ülevaade jne), otsingusõnad "optimal blood pressure control AND renal failure", "hypertension control AND renal failure"

KDIGO ravijuhend: **KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease**

http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO_BP_GL.pdf

Edukas vererõhuravi tähendab elustiili muutuste samm-sammulist ühendamist ravimitega, sealjuures arvestades vajadust ravi korrigeerida (kaasuvad haigused, patsiendi vanus).

Vererõhuravi planeerimisel on oluline arvestada kroonilise neeruhaiguse progresseerumise riski, retinopaatia olemasolu (II tüüpi diabeedipatsiendid) ning sellega, kuidas patsient ravi talub („tolerance“). (Not Graded - little evidence from RCTs to guide these decisions)

Elustiili muutustele julgustamisel tuleb soovitada muuhulgas patsientidele tervisliku kehakaalu (KMI 20 ...25). (1D – very low quality of evidence). Soovitavad vererõhu sihtväärtused on erinevad – ei sõltu kroonilise neeruhaiguse staadiumist, küll aga diabeedi või albuminuuria olemasolust.

1. Kroonilise neeruhaigusega patsient, kellel ei ole diabeeti ega mikroalbuminuuriat, peaks hüpotensiivset ravi alustama, kui arstikabinetis **mõõdetud vererõhk on rohkem kui 140/90 mmHg**. (1B – moderate quality of evidence).

MDRD (= Modification of Diet in Renal Disease, 1994.a) randomiseeritud uuringus keskmine arteriaalne rõhk vähem kui 92 mmHg (~125/75 mmHg) võrrelduna 107 mmHg (~140/90 mmHg): range kõrgvererõhutõve ravi vähendas kroonilise neeruhaigise progressiooni patsientidel, kelle ööpäevane proteinuuria oli üle 1 g.

AASK (= the African American Study of Kidney Disease and Hypertension, 2002.a) – randomiseeritud kontrollitud uuring: ei näidanud madalama vererõhuväärtuste (128/78 (12/8) mm Hg vs 141/85 (12/7) mmHg) eelist proteinuuriata patsientidel.

ACCORD (= Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, 1999 – 2014.a) leidis, et süstoolse vererõhu (SBP) sihtväärtusel alla 120 mmHg võrreldes sihtväärtusega alla 140 mmHg ei ole eelist tulemusnäitajates (suremus, kroonilise neeruhaiguse lõppstaadium)

2. Kroonilise neeruhaiguse ning mikroalbuminuuriaga (30...300 mg/ööpäevas) patsient, kellel ei ole diabeeti, soovitatakse **vererõhuväärtuseid kuni 130/80 mmHg**. (2D – very low evidence). Sama sihtväärtus on ka siis, kui ööpäevane valgukaotus on üle 300 mg (2C – low evidence)

Puuduvad vererõhu sihtväärtustele keskendunud uuringuid, mis hindaks kardiovaskulaarseid tüsistusi.

HOT (= Hypertension Optimal Treatment) ei tõendanud kardiovaskulaarsete tüsistuste seost madalamate vererõhu sihtväärtustega. (Selle uuringu nõrkuseks tõendusmaterjalina on albuminuuria andmestiku puudumine).

AASK, MDRD on näidanud, et vererõhu sihtväärtus alla 130/80 mmHg vähendab kroonilise neeruhaiguse progresseerumise kiirust proteinuuriaga patsientidel.

(Law MR, Morris JK, Wald NJ. *Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies*. BMJ 2009;) hindas erinevate vererõhuravimite soodsat mõju kardiovaskulaarse suremuse vähendamisele, kõrgete vererõhuväärtuste ning kardiovaskulaarse suremuse vahel on statistiliselt oluline seos.

3. Kroonilise neeruhaiguse ning diabeediga patsientidel, kellel ei ole mikroalbuminuuriat (alla 30 mg/ööp) soovitatakse vererõhu sihtväärtuseks **140/90 mmHg** (1B = moderate quality of evidence), selline sihtväärtus võiks vähendada ka kroonilise neeruhaiguse progresseerumise riski.

UKPDS (= the United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1998.a): diabeediga patsiendid (nefropaatia oli teada väga väikesel hulgal) randomiseeriti vererõhuväärtuste alusel alla 150/85 mmHg vs alla 180/105 mmHg - rangem vererõhuväärtuste kontroll vähendas diabeedist tingitud kardiovaskulaarsurmade, insultide ja retinopaatia progresseerumise riski.

HOT Study (= The Hypertension Optimal Treatment Study, 1994.a): diastoolsete vererõhuväärtuste (DBP) 80, ≤85 ja ≤90 mmHg ning kardiovaskulaarse suremuse risk on kõige väiksem, kui DBP 86.5 mmHg, ka leiti, et sihtväärtusest madalam DBP on kardiovaskulaarsete sündmuste aspektist ohutu

ABCD (= the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) viie aasta tulemustes puudus rangema diastoolse eesmärgväärtuse (75 mmHg) ning mõõduka eesmärgväärtuse (80 ... 89 mmHg) osas erinevus neerutüsistuste ja kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkes. Rangema diastoolse eesmärgväärtusega grupis oli suremus väiksem.

ACCORD (=Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) oli 4733 diabeedi ning kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsienti hõlmav randomiseeritud uuring – eesmärgväärtusteks alla 140 mmHg vs 120 mmHg. Valimist 39% oli albumiini-kreatiini suhe kõrgem. Müokardiinfarkti, insuldi, kardiovaskulaarne surma esinemine kahe grupi võrdluses oli olulise erinevusega; ehkki madalama vererõhuväärtusega patsientidel oli insuldi risk väiksem (62 vs 36)

MRFIT (= Multiple Risk Factor Intervention) vererõhuväärtuste ning kroonilise neeruhaiguse riski vahel on oluline seos; diabeetikute hulgas on kardiovaskulaarse suremuse risk kõrgem, sealjuures on määravamaks süstoolne vererõhuväärtus

KDIGO Töögrupi arvamus: tõendusmaterjal pole piisav, et kõigil kroonilise neeruhaiguse ja diabeediga patsientidel valida madalama vererõhu sihtmärkväärtuse kasuks. Töögrupp nõustub, et tegemist on pigem konservatiivse lähenemisega, kuid puuduvad kõrge kvaliteediga randomiseeritud kontrollitud uuringud diabeedi ja kroonilise neeruhaigusega patsientidele, kel albumiini/kreatiini suhe uriinis suurenenud ei ole.

4. Kroonilise neeruhaigusega tüsistunud diabeedipatsientidel, kellel on ööpäevane valgukaotus üle 30mg, on optimaalne vererõhuväärtus **130/80mmHg**. (2D – very low evidence).

Albuminuuria on oluline kardiovaskulaarne riskitegur.

Eakate hüpertensiooniravi: NHANES III (=National Health and Nutrition Examination Survey 1988–1994), kus patsiendid vanemad kui 60-aastased patsiendid jaotati kaheks uuringugrupiks – kõrgvererõhu ravi saavad ja ravita – tulemiks oli J-kõver vererõhu ning kroonilise neerupuudulikkuse esinemise osas. 2009.a Cochrane ülevaade 15 randomiseeritud kontrollitud uuringust selgus, et üle 60-aastased kellel vererõhuväärtused kuni 140/90 mmHg on madalama suremusriskiga (RR 0.90; 95% CI 0.84–0.97) ja ka kardiovaskulaarse suremusriskiga (RR 0.72; 95% CI 0.68–0.77). Üle 80-aastastest uuringualustest koosnenud vaatlusuuuringus ilmnes samuti J-kõver elulemuses – 130...139/70...79 mmHg viie aasta elulemus oli madalam suremusriskiga, kui need, kelle vererõhk oli veel madalam. **Liiga ranget vererõhuravi ei peeta vanemal eagrupil ohutuks.**

Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. Editorial Group: Cochrane Hypertension Group. 8 July 2009
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588353>

NICE ravijuhend: **Chronic kidney disease in adults: assessment and management** (Blood pressure control in people with CKD) <http://www.nice.org.uk/guidance/cg182>

Töögrupp on jäänud kokkuvõtvale arvamusele, et optimaalne kõrgvererõhu sihtväärtust ei ole tõenduspõhiselt võimalik esitada. Suurbritannia juhised jäävad seisukohale, et kõrgvererõhu ravi tuleks alustada, kui BP 140/90 mmHg ning kui patsiendil on proteinuuria (ACR rohkem kui 100 mg/mmol), tuleks vererõhuravi alustada, kui BP on 130/80 mmHg, sealjuures sihtväärtusteks peaks olema olema vastavalt **alla 130/80 mmHg** või **125/75 mmHg**.

Viidatakse KDOQI ja SIGN juhistele, kus sihtväärtuseks on 130/80 mmHg. CARI: alla 125/75 mmHg kui patsiendil on proteinuuria üle 1 g/ööpäevas. Optimaalsest madalamate vererõhuväärtuste osas seisukoht puudub. Briti hüpertensiooniühing (British Hypertension Society) arvamusel on sihtväärtus alla 130/80 mmHg ning kui proteinuuria üle 1 g/ööp. Siis alla 125/75 mmHg.

Tõendusmaterjali osas toetatakse ühele metaanalüüsile, kolmele randomiseeritud kontrollitud uuringule, neljale juhuanalüüsile, viiele post-hoc analüüsile, mis võrdlevad ranget ja mõõdukat vererõhuravi. KDIGO jättis välja MDRD, sest selles uuringus jälgimisperioodil vererõhuväärtuseid ei mõõdetud.

Kulutuluanalüüse ei leitud.

AASK (= The African American Study of Kidney Disease and Hypertension; RCT, n=1094, follow-up 4 years) – NS erinevus rangel ja mõõdukal vererõhuravil. (*Level 1+, well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias.*) .

IDNT (= The Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) - diabeedihäiged, kellel väljendunud proteiinuuria proteiinuuria ja saavutatud SBP ≤ 120 mmHg (n=53) oli üldsuremus suurem võrrelduna saavutatud SBP >120 mmHg (n=1537) (*Level 2+; well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal, Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. Journal of the American Society of Nephrology. 2005;*

16(7):2170-2179). Diabeetiline nefropaatia ja väljendunud proteiinuuria on kardiovaskulaarse suremuse riskiteguriks, risk vähenes, kui vererõhuväärtused >170 mmHg õnnestus vähendada 120–130 mmHg-ni. Samas patsientidel, kellel saavutati SBP ≤ 120 mmHg, nende risk kongestiivse südamepuudulikkuse osas oli võrreldes SBP >120 mmHg suurem. (*Level 2 +, well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal*).

Ka müokardiinfarkti risk oli DBP 70–80 mmHg suurem võrreldes DBP >85 mmHg (*Level 2 +, well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal*)

Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar ZK, Anderson JE. Association of low blood pressure with increased mortality in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis and Transplantation*. 2006; 21(5):1257-1262 – uuring, kus krooniline neeruhaigus G3–5 CKD, mehed, patsientide suremus, kellel SBP 134–154 mmHg (n=238) on madalam võrreldes SBP 86 mmHg. (*Level 3, non-analytic studies (for example, case reports, case series).*)

Suremus oli statistiliselt madalam neil, kel DBP >86 mmHg (n=200) võrrelduna DBP alla 65 mmHg (n=233). (*Level 2 + and 3*).

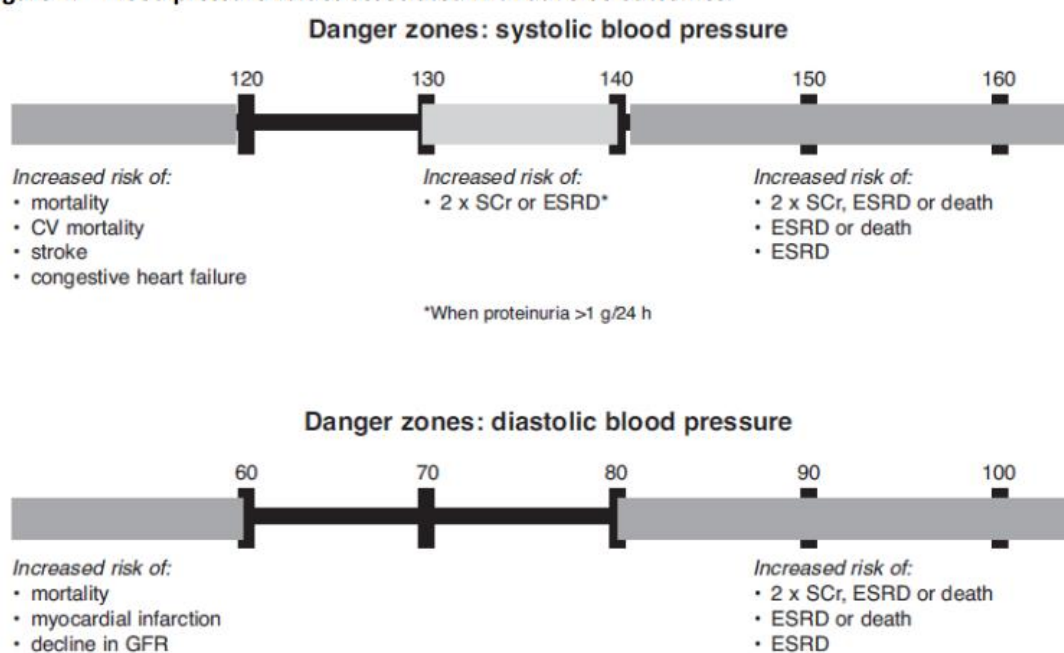
Kaks post-hoc randomiseeritud kontrollitud uuringut (IDNT n = 1590, RENAAL n = 1513) – **pole olulist erinevust eGFR vähenemise osas range ja mõõduka vererõhuravi patsientidel**. Samal seisukohal olid ka AASK , REIN-2 ja MDRD uuringud. (*Level 1 +, well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias*) MDRD polnud olulist erinevus ka üldsuremus või kroonilise neeruhaiguse lõppstaadiumi osas. (*Level 1+*): RENAAL uuringus ei ilmnenu vahet ka neil, kel õnnestus saavutada DBP 70–89 mmHg compared to achieved DBP 80-89 mmHg.

Table 71: Blood pressure goals of three RCTs

RCT	Intense blood pressure control	Usual blood pressure control
MDRD	MAP $\leq$ 92 mmHg for people 18-60 years or $\leq$ 98 mmHg for people 61 and older	MAP $\leq$ 107 mmHg for people 18-60 years or $\leq$ 113 mmHg for people 61 and older
REIN-2	SPB <130 mmHg, DBP <80 mmHg	DBP <90 mmHg, irrespective of SBP
AASK	MAP $\leq$ 92 mmHg	MAP 102-107 mmHg

Soovitused: Kroonilise neeruhaigusega patsientidel hoida süstoolne vererõhk alla 140 mmHg (sihtväärtus 120–139 mmHg) ja diastoolne vererõhk alla 90 mmHg. Kroonilise neeruhaiguse ning diabeediga patsientidel ning neil, kellel ACR 70 mg/mmol või rohkem, tuleks süstoolne vererõhk hoida alla 130 mmHg (sihtmärkväärtus 120–129 mmHg) ning diastoolne vererõhk alla 80 mmHg.

Figure 4: Blood pressure values associated with adverse outcomes.



SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network): Diagnosis and management of chronic kidney disease A national clinical guideline

<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign103.pdf>

SBP >130 mmHg on seostatav kroonilise neeruhaiguse progressiooniga mittediabeedihaigetest patsientidel, kel on proteinuuria >1 g/ööpäevas. TJafer TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. **Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis.** *Ann Intern Med* 2003;139(4):244-52: optimaalne SBP 110-129 mmHg ning SBP vähem kui 110 mmHg on seotud kroonilise neeruhaiguse kiirema progressumisega. (1++, High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias)

Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, Marcantoni C, et al. **Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of nondiabetic renal disease.** *Kidney Int*

2001;60(3):1131-40. – on metaanalüüs 55 randomiseeritud kontrollitud uuringust (n : 5714) Kõrge vererõhu mõju on täheldatavam proteiinuuria korral. (1++, High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias)
Vererõhku tuleb ravida, et hoida ära glomerulaarfiltratsiooni vähenemine ning et vähendada proteiinuuriat. Patsiendid, kel ööpäevane valgukaotus uriiniga ≥ 1 g ehk PCR 100 mg/mmol, peaks SBP olema alla 130 mmHg.

Malaysia ravijuhend: Management of Chronic Kidney Disease in Adults
www.acadmed.org.my/view_file.cfm?fileid=497

Vererõhu eesmärgväärus peaks olema $< 140/90$ mmHg. (SBP 120 – 139 mmHg). (Grade A -at least one meta analysis, systematic review, or RCT, or evidence rated as good and directly applicable to the target population). **Madalamat eesmärgväärust $< 130/80$ mmHg (SBP 120- 129 mmHg) soovitatakse patsientidele, kel proteiinuuria ≥ 1 g/päevas** (Grade A) **ning diabeetilise nefropaatiaga patsientidele** (Grade B -Evidence from well conducted clinical trials, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or evidence extrapolated from meta analysis, systematic review, or RCT). Kõrgvererõhu ravimine on oluline, vähendamaks kroonilise neeruhaiguse süvenemist ning vähendamaks kardiovaskulaarhaiguste riski.

AASK (= The African American Study of Kidney Disease and Hypertension): BP $<135/85$ mmHg peetakse optimaalseks, SBP <120 kardiovaskulaarhaigusega patsientidel suurendab kardiovaskulaarhaigustesse haigestumise ning suremuse riski. Väga madalad vererõhuväärtused ($<110/70$ mmHg) olid seoses kõrgema suremusega eakatel ning kaugelearenenud kroonilise neeruhaigusega patsientidel. (level II-2: evidence obtained from well-designed cohort or case-control analytic studies, preferably from more than one centre or group). Koronaarhaigusesse haigestumise ja suremuse osas ei olnud statistiliselt olulist erinevust mõõduka ja range vererõhuväärtuste korral. (MAP <92 mmHg vs MAP 102 – 107 mmHg).

ACCORD (=Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes): SBP <120 mmHg vs 140 mmHg ei oma erinevust fataalsete kardiovaskulaarsündmuste osas, vaid pigem suurendab tüsistuste riski. Sama tulem ka **IDNT** (= The Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) post hoc analüüsis. (level II-2). Agressiivsemal kõrgvererõhuravil ($\leq 135/85$ mmHg vs $\leq 140 - 160/90 - 100$ mmHg) ei ole statistiliselt olulist eelist müokardiinarkti riskis.

Tserebrovaskulaarüsteemi osas on vastukäivad andmed, kas rangel vererõhuravil on eeliseid. Vererõhu vähendamine juba eelnevalt hüpertensiivsetel patsientidel ei vähendanud haigestumise riski. (level II-2). Samas **PROGRESS** (randomiseeritud uuring perindopriiril põhinevast vererõhuravist patsientidel, kel varasem insult või TIA ehk transient ischaemic attack): kroonilise neeruhaiguse G3-G5 vähenes perindopriil-indapamiid ohjatud vererõhuravi korral tserebrovaskulaarsündmuste kordumine.

Vererõhuväärtuste range ohjamine ($<135/80$ mmHg vs $<140-160/90$ mmHg) ei ole kroonilise neeruhaiguse progresseerumise aspektist statistiliselt oluliselt parema tulemusega.

AASK (MAP ≤ 92 vs 102 - 107 mmHg), **REIN-2** (BP $< 130/80$ vs DBP < 90 mmHg) ja **MDRD** (≤ 92 vs ≤ 107 mmHg 18 – 60-aastastel patsientidel ning ≤ 98 vs ≤ 113 mmHg > 61 years) ei olnud statistiliselt olulist erinevust. Kui patsiendil oli proteiinuuria > 3 g/ööp, aitas vererõhu optimeerimine ära hoida neeruhaiguse progresseerumist, samas väiksema valgukaotuse korral ei olnud agressiivsel vererõhuravil statistiliselt olulist eelist. **RENAAL** (=Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan): patsiendid, kes saavutasid raviga SBP < 130 mmHg vs SBP 140 - 159 mmHg oli väikesem risk seerumi kreatiniinväärtuse suurenemisele, lõppstaadiumi neerupuudulikkusele või suremusele. (level II-2). **ADVANCE** (=Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation): SBP < 110 mmHg on seostatav väiksema arvu neerutüsistustega, ent seda juhul kui algseks vererõhuväärtuseks oli SBP ≥ 140 mmHg. Rõhutatakse proteiinuuria tähtsust kroonilise neeruhaiguse progresseerumises. (level I) **AIPRD** (=The Angiotensin-converting-enzyme Inhibition and Progression of Renal Disease) metaanalüüs: kroonilise neeruhaiguse süvenemine mittediabeedipatsientidel, kel proteiinuuria > 1 g, on optimaalne SBP 110 - 129 mmHg, sealjuures tuleb arvestada, et SBP alla 120 mmHg kardiovaskulaarsete sündmuste risk suureneb.

2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension
<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/34/28/2159.full.pdf>

The 2007 ESH/ESC Guidelines,² in common with other guidelines, recommended two distinct BP targets, namely **less than 140/90 mmHg in low/moderate risk hypertensives and less than 130/80 mmHg in high-risk hypertensives (with diabetes, cerebrovascular, CV, or renal disease).** More recently, the European Guidelines on CVD Prevention recommended a target of **less than 140/80 mmHg for patients with diabetes.**

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (**ACCORD**) study was unable to find a significant reduction in incidence of major CV events in patients with diabetes whose SBP was lowered to an average of 119 mmHg, compared with patients whose SBP remained at an average of 133 mmHg

Other risk factors, asymptomatic organ damage or disease	Blood Pressure (mmHg)			
	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥180 or DBP ≥110
No other RF	• No BP intervention	• Lifestyle changes for several months • Then add BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting <140/90
1–2 RF	• Lifestyle changes • No BP intervention	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting <140/90
≥3 RF	• Lifestyle changes • No BP intervention	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting <140/90
OD, CKD stage 3 or diabetes	• Lifestyle changes • No BP intervention	• Lifestyle changes • BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting <140/90
Symptomatic CVD, CKD stage ≥4 or diabetes with OD/RFs	• Lifestyle changes • No BP intervention	• Lifestyle changes • BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting <140/90

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



Kokkuvõte ravijuhenditest: optimaalne vererõhuväärtus kroonilise neeruhaigusega patsiendil

Krooniline neeruhaigus	Normaalne suhkruainevahetus, albuminuuriata	Normaalne suhkruainevahetus, albuminuuria	Diabeet + mikroalbuminuuriat	Diabeet + albuminuuria
KDIGO	kuni 140/90 mmHg	kuni 130/80 mmHg	kuni 140/90 mmHg	kuni 130/80mmHg
NICE	alla 140/90 mmHg	alla 130/80 mmHg	alla 130/80 mmHg	alla 130/80 mmHg
SIGN		alla 130/... mmHg		alla 130/... mmHg
MALAYSI A	alla 140/90 mmHg	alla 130/80 mmHg	alla 130/80 mmHg	alla 130/80 mmHg

Kokkuvõtte (abstract või kokkuvõtlikum info)	Viide kirjandusallikale
Retrospektiivne kohortuuring (USA). 2772 uuringualust, kelle eGFR alla 60 mL/min/1,73m ² – seos SBP, DBP, PP ja MAP ning kroonilise neeruhaiguse lõppstaadiumi (G5) vahel. Jaanuar 2003.a kuni oktoobrini 2007.a registreeriti 138 kroonilise neeruhaiguse lõppstaadiumi juhtu (4,9%). Kõrgemad vererõhuväärtused olid seoses kroonilise neeruhaiguse lõppstaadiumi tekkega. SBP oli statistilises seoses kroonilise neeruhaiguse lõppstaadiumi tekkega, samas kui DBP, PP ja MAP mõju oli	Bell EK, Gao L, Judd S, Glasser SP, McClellan W, Gutiérrez OM, Safford M, Lackland DT, Warnock DG, Muntner P. Blood pressure indexes and end-stage renal disease risk in adults with chronic kidney disease. Am J Hypertens. 2012

väikem. Kõrgema SBP mõju ei sõltunud sellest, kas patsiendil oli diabeet või mitte, albuminuuria või mitte, kas patsiendi eGFR oli alla 60 mL/min/1,73m² või alla 30 mL/min/1,73m².

RENAAL alusel tüüp II DM on seoses nefropaatiaga SBPja PP alusel. Samas **Wright et al** võrdles MAP 102...107 mmHg vs 92 mmHg ja neerufunktsiooni vähenemine oli sama.

Joonis 1

Am J Hypertens. Author manuscript; available in PMC 2013 September 26.

Table 2
Hazard ratios for incident ESRD associated with systolic blood pressure, diastolic blood pressure, pulse pressure, and mean arterial pressure in REGARDS study participants with an estimated glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m²

ESRD			Hazard ratio (95% CI) for ESRD		
N (at risk)	Cases (n; %)	Incidence rate	Adjusted model 1 ^a	Adjusted model 2 ^b	
SBP (mm Hg)					
<120	707	17	6.1	1.0 (ref)	1.0 (ref)
120–129	670	22	8.3	1.27 (0.68–2.40)	1.19 (0.63–2.26)
130–139	631	28	10.8	1.67 (0.91–3.06)	1.57 (0.84–2.93)
≥140	764	71	23.3	3.39 (1.99–5.77)	2.32 (1.33–4.03)
DBP (mm Hg)					
<70	829	28	8.7	1.0 (ref)	1.0 (ref)
70–79	1018	40	9.8	0.97 (0.60–1.58)	1.19 (0.73–1.96)
80–89	718	44	14.9	1.26 (0.78–2.04)	1.90 (1.15–3.14)
≥90	207	26	33.3	2.30 (1.33–3.98)	2.81 (1.58–4.98)
PP (mm Hg)					
<45	626	17	6.9	1.0 (ref)	1.0 (ref)
45–54	792	30	9.1	1.43 (0.79–2.60)	0.99 (0.54–1.81)
55–64	665	35	13.2	2.15 (1.20–3.85)	1.54 (0.85–2.79)
≥65	689	56	20.4	3.69 (2.12–6.42)	1.74 (0.99–3.07)
MAP (mm Hg)					
<86	684	19	7.1	1.0 (ref)	1.0 (ref)
86–93	685	21	7.8	1.01 (0.54–1.88)	1.18 (0.62–2.22)
93–100	734	29	9.5	1.08 (0.60–1.93)	1.38 (0.76–2.49)
≥100	669	69	25.8	2.72 (1.63–4.55)	2.92 (1.71–4.97)

Incidence rates are per 10,000 person years.

CI, confidence interval; DBP, diastolic blood pressure; ESRD, end-stage renal disease; HDL, high-density lipoprotein; MAP, mean arterial pressure; PP, pulse pressure; REGARDS, REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke; SBP, systolic blood pressure.

^aModel 1, adjusted for age, race, sex, and geographic region of residence.

Jul;25(7):789-96. doi: 10.1038/ajh.2012.48. Epub 2012 May 10. PubMed PMID: 22573012; PubMed Central PMCID: PMC3784349. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22573012>

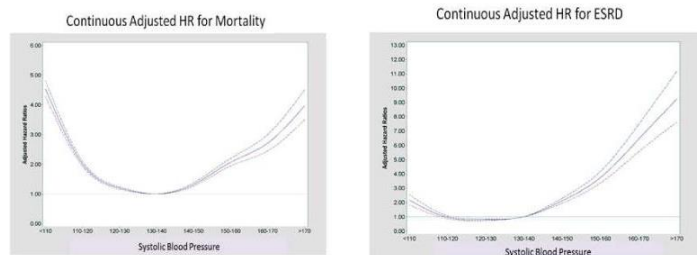
Tulemusnäitajad: põhihaiguse/kroonilise neeruhaiguse ravi tulemuslikkus, etulemus, üldsuremuse vähenemine, patsiendi elukvaliteet, kroonilise neeruhaiguse progresseerumine, südame-veresoonkonna tüsistused, suremus südame- ja veresoonkonnahaigustesse

Bell et al.

Page

Retrospektiivne kohortuuring (1. Jaanuar 2006.a – 31. Detsember 2010.a), mis vaatles hüpotensiivset ravi saavat 398 419 patsienti, kelledest 30% põdesid diabeeti. Madalaim risk suremusele ja lõppstaadiumi neerupuudulikkusele kui BP 137/71 mmHg. DM populatsioonis oli risk madalaim kui BP on madalam (131/69 mmHg), vanuses ≥ 70.a BP soovituslikult siiski kuni 140/70 mmHg. Nii kõrgematel kui madalamatel BP väärtustel on halvemad tulemused võrreldes SBP 130-139 mmHg ja DBP 60 -79 mmHg. Optimaalseks diastoolseks vererõhu väärtuseks on 60...78 mmHg. Suremuse osas U-kujuline trend:

Sim JJ, Shi J, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K, Jacobsen SJ. **Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population.** J Am Coll Cardiol. 2014 Aug 12;64(6):588-97. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.065. PubMed PMID: 25104529;



Continuous Hazard Ratios for Mortality and ESRD across Systolic Blood Pressures

HR for Mortality and ESRD with 95% Confidence Intervals

Seos kardiovaskulaarse suremusega $p < 0,001$ ja tserebrovaskulaarse suremusega $p = 0,02$.

Iga -10 ml/min/1,73m² eGFR tähendas suremuse/kroonilise neeruhaiguse lõppstaadiumi riski (HR) lisandumist 1.08.

Table 3

Crude and Adjusted Hazards Ratios for Mortality/ESRD by SBP

Multivariate cox regression analysis (95% CI) for Mortality/ESRD by Systolic BP				
Variable	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)	p-value	
Systolic Blood Pressure				
<110	5.00 (4.73,5.28)	4.10 (3.87,4.33)*	<0.001	
110-119	1.86 (1.79,1.93)	1.81 (1.74,1.88)	<0.001	
120-129	1.08 (1.05,1.11)	1.12 (1.08,1.15)	<0.001	
130-139	-	-	-	
140-149	1.61 (1.55,1.67)	1.44 (1.39,1.50)	<0.001	
150-159	2.80 (2.65,2.95)	2.34 (2.22,2.47)	<0.001	
160-169	3.97 (3.64,4.32)	3.33 (3.05,3.63)	<0.001	
≥170	6.41 (5.75,7.13)	4.91 (4.41,5.47)	<0.001	
Age (every 5 year increase)	1.49 (1.48,1.50)	1.40 (1.39,1.41)	<0.001	
Male vs Female	1.28 (1.25,1.31)	1.33 (1.30,1.37)	<0.001	
Black vs White	1.08 (1.04,1.11)	1.23 (1.18,1.27)	<0.001	
DM	1.50 (1.46,1.54)	1.57 (1.37,1.61)	<0.001	
CKD	3.13 (3.06,3.20)	1.40 (1.53,1.43)	<0.001	
Cerebrovascular Disease	2.75 (2.67,2.83)	1.46 (1.41,1.50)	<0.001	
Ischemic Heart Disease	2.16 (2.11,2.22)	1.25 (1.22,1.28)	<0.001	

* Adjusted hazards ratios were estimated with adjustment for age, sex, race, BMI ≥/−30

PubMed Central PMCID:
PMC4136516

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25104529>

Tulemusnäitajad:
põhihaiguse/kroonilise
neeruhaiguse ravi
tulemuslikkus; elulemus,
üldsuremuse vähenemine,
patsiendi elukvaliteet,
kroonilise neeruhaiguse
progresseerumine, südame-
veresoonkonna tüsistused,
suremus südame- ja
veresoonkonnahaigustesse,
hospitaliseerimine, ravikulu

Randomiseeritud kontrollitud mitme keskuse uuring SPRING võrdleb ranget vererõhuravi (alla 120 mmHg) tavapärase vererõhuraviga (alla 140 mmHg) - november 2010.a kuni märts 2013.a. Uuringust jäeti välja, patsiendid, kel oli diabeet või insult.

Tavapärase vererõhuravi korral ei täheldatud neerufunktsiooni halvenemist.

Ambrosius WT, Sink KM, Foy CG, Berlowitz DR, Cheung AK, Cushman WC, Fine LJ, Goff DC Jr, Johnson KC, Killeen AA, Lewis CE, Oparil S, Reboussin DM, Rocco MV, Snyder JK, Williamson JD, Wright JT Jr, Whelton PK; SPRINT Study Research Group.

Baseline characteristics of the 9361 SPRINT participants, presented as N (%) or mean (SD).

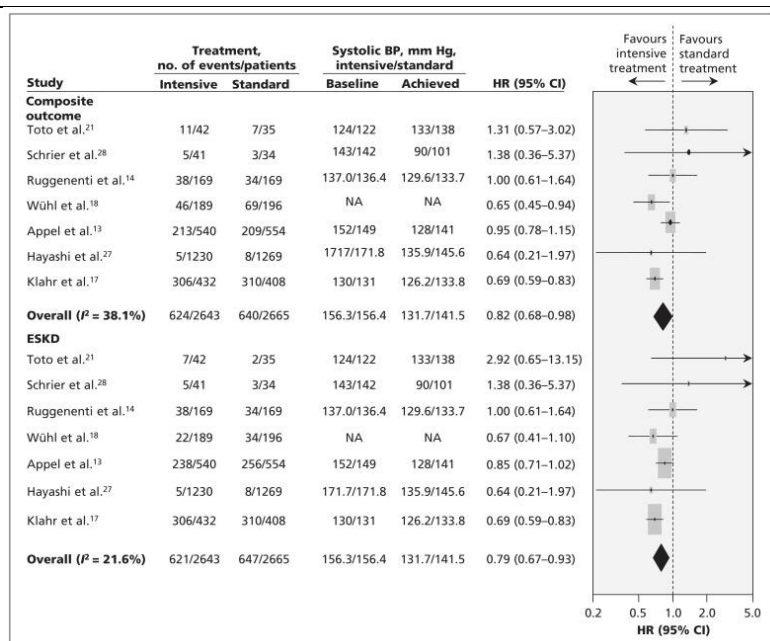
Characteristic	SPRINT N=9361	Intensive (N=4678)	Standard (N=4683)
Gender (Female)	3333 (35.6)	1684 (36.0%)	1649 (35.2%)
Age (years)	67.9 (9.4)	67.9 (9.4)	67.9 (9.5)
Race/Ethnicity			
Black	2802 (29.9)	1379 (29.5)	1423 (30.4)
Hispanic	984 (10.5)	503 (10.8)	481 (10.3)
White	5399 (57.7)	2698 (57.7)	2701 (57.7)
Other	176 (1.9)	98 (2.1)	78 (1.7)
Age ≥75 years	2636 (28.2)	1317 (28.2)	1319 (28.2)
Age among ≥75 (years)	79.8 (4.0)	79.8 (3.9)	79.9 (4.1)
Baseline blood pressure (mm Hg)			
Systolic	139.7 (15.6)	139.7 (15.8)	139.7 (15.4)
Diastolic	78.1 (11.9)	78.2 (11.9)	78.0 (12.0)
Baseline chronic kidney disease (estimated glomerular filtration rate <60)	2648 (28.3)	1331 (28.4)	1317 (28.1)
Serum creatinine (mg/dL)	1.07 (0.34)	1.07 (0.34)	1.08 (0.34)
estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m ²)	71.8 (20.6)	71.8 (20.7)	71.7 (20.5)
estimated glomerular filtration rate <45 mL/min/1.73 m ²	890 (9.5)	446 (9.5)	444 (9.5)
Urine albumin/creatinine (mg/g)	42.6 (166.3)	44.1 (178.7)	41.1 (152.9)

The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). Clin Trials. 2014 Oct;11(5):532-46. doi: 10.1177/1740774514537404. Epub 2014 Jun 5. PubMed PMID: 24902920; PubMed Central PMCID: PMC4156910. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24902920>

*Tulemusnäitajad:
põhihaiguse ravi
tulemuslikkus, kroonilise
neeruhaiguse ravi
tulemuslikkus, elulemus,
üldsuremuse vähenemine,
patsiendi elukvaliteet,
kroonilise neeruhaiguse
progresseerumine, südame-
veresoonkonna tüsistused,
hospitaliseerimine,
neeruasendusravi, ravikulu,
suremus südame- ja
veresoonkonnahaigustesse*

Süsteemaatiline ülevaade ja metanalüüs, mis käsitles 11 uuringut kroonilise neeruhaiguse aspektist. Võrrelduna mõõduka vererõhuväärtustega oli rangelt vererõhuravi tulemusenäitajate (suremus (HR 0.82), krooniline neeruhaiguse (HR 0,79) osas eelis. Patsientidel, kel esines proteinuuria (3 uuringu alusel) ei omanud rangem vererõhuravi tulemustes eelist. Kardiovaskulaarsete sündmuste osas erinevust ei olnud, samuti ei olnud statistiliselt olulist seost ka müokardiinfarkti või insuldi osas. Andmed on heterogeensed, ent sihtväärtus alla 130/80 mmHg näib olevat mõistlik soovitus.

Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, Foote C, Rodgers A, Zhang H, Wang H, Strippoli GF, Perkovic V. **Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis.** CMAJ. 2013 Aug 6;185(11):949-57. doi: 10.1503/cmaj.121468. Epub 2013 Jun 24. Review.



PubMed PMID: 23798459;
PubMed

Central PMCID:

PMC3735743.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23798459>

Tulemusnäitajad:
põhihaiguse ravi
tulemuslikkus, kroonilise
neeruhaiguse ravi
tulemuslikkus, elulemus,
üldsuse vähenemine,
patsiendi elukvaliteet,
kroonilise neeruhaiguse
progresseerumine, südame-
veresoonkonna tüsistused,
hospitaliseerimine,
neeruasendusravi, ravikulu,
suremus südame- ja
veresoonkonnahaigustesse

Kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsientide puhul agressiivse vererõhuravi korral (DBP alla 85 mmHg) tulemusnäitajad ei halvenenud insuldi või kroonilise neeruhaiguse osas, küll aga müokardiinfarkti korral. Piisavaks müokardi perfusiooniks vajalik rõhk on 50...65 mmHg; kuid nt vasaku vatsakese hüpertroofia, subendokardiaalse isheemia korral võib piisav perfusioonirõhk olla kõrgem (ehk ka DBP 85...90 mmHg võib olla ebapiisav)

J-kõvera poolt on uuringud nagu INVEST, ONTARGET, TNT, SMART.

J-kõvera osas vasturääkivad aga HOT, MRFIT, PHS, WHS, INDANA.

UKPDS uuringu alusel diabeedipatsientidel polnud rangemast hüpertensiooniravist tulemusnäitajate osas kasu. Ka ACCORD kinnitas, et kardiovaskulaarsündmused pole diabeedipatsientidel statistiliselt olulises seoses vererõhuäärtustega. ADVANCE soovitas SBP 130...140 mmHg. SHEP näitas, et eakamatel on madalamal vererõhul kõrgemad riskid kardiovaskulaarsündmustele.

Kroonilise neeruhaiguse osas alla 130/80 mmHg J-kõverat ei ole, aga tõenäoliselt on madalamate rõhkudega halvem glomeruloarperfusioon ning eGFR + diureesi vähenemine.

Tsika EP, Poulimenos LE, Boudoulas KD, Manolis AJ. **The J-curve in arterial hypertension: fact or fallacy?** Cardiology. 2014;129(2):126-35. doi: 10.1159/000362381. Epub 2014 Sep 10. PubMed PMID: 25227573. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25227573>

Tulemusnäitajad:
põhihaiguse ravi
tulemuslikkus, kroonilise
neeruhaiguse ravi
tulemuslikkus, elulemus,
üldsuse vähenemine,
patsiendi elukvaliteet,
kroonilise neeruhaiguse
progresseerumine, südame-
veresoonkonna tüsistused,
hospitaliseerimine,

Table 1. Clinical studies in favor of a J-shaped relationship between low BPs and adverse events (MI, stroke, cardiovascular death, all-cause mortality)

Studies	n	Subjects included	Nadir SBP/DBP, mm Hg	Events related in J-shaped manner with BP	Comments
INVEST 2006 [32, 33]	22,576	hypertension, CAD	SBP/DBP: 129/74 mm Hg in the adjusted model for time to primary outcome	all-cause death, non-fatal MI, non-fatal stroke	diastolic J-curve was less prominent for patients with revascularization than those without; diastolic J-curve was more pronounced than systolic J-curve; J-shaped relationship with DBP was observed to a lesser extent for stroke than for MI or mortality
INVEST Subanalysis 2010 [32, 33]	6,400	hypertension, CAD, type 2 DM	SBP: 130	all-cause mortality	rise in mortality, particularly evident towards levels of achieved SBP <115 mm Hg
ONTARGET 2009 [34, 35]	25,588	>55 years, CAD, PAD or cerebrovascular disease or DM with organ damage	SBP: 130	cardiovascular mortality, MI	J-curve did not occur for stroke; in patients with SBP <130 mm Hg, adjusted for covariates, cardiovascular mortality increased with further SBP reduction (p < 0.0001)
TNT 2010 [36]	10,001	35-75 years clinically evident CAD and LDL >130 mm Hg	SBP/DBP: 146.3/81.4	cardiovascular events (death from CAD, non-fatal MI, resuscitated cardiac arrest)	no J-curve for the outcome of stroke with SBP; exponential increase in the risk of primary outcome for BP <110-120/60-70 mm Hg, BP <110-120/60-70 mm Hg
SMART 2012 [37]	5,788	symptomatic vascular disease (CAD, CVD, PAD)	SBP/DBP: 143/82 PP: 62	vascular events (MI, stroke, vascular death) and all-cause mortality	elevated blood pressure not associated with higher vascular event rate and mortality in patients with recent diagnosis of CAD, >65 years, PP >60 mm Hg
Syst-Eur 2009 [21]	4,695	>60 years, isolated systolic hypertension	DBP: <70	cardiovascular events	J-curve only in patients with coronary heart disease at baseline
SHEP 1999 [20]	4,736	>60 years, isolated systolic hypertension	DBP: 70	CVD	increased risk for cardiovascular events with DBP <70 mm Hg was observed in the treated group of patients
Cruickshank et al., 1987 [5]	902	moderate to severe treated hypertension	DBP: 85-90	MI mortality	J-curve confined to those with evidence of ischemic heart disease
Stewart, 1979 [4]	169	uncomplicated, middle-aged, treated hypertension	DBP: 90	MI	findings suggest that BP should seldom be reduced by more than 22%
PROFESS 2011 [50]	20,330	>50 years recent non-cardioembolic ischemic stroke	SBP: 120	first recurrence of stroke (any type)	results adjusted for major health conditions (stroke subtype, heart failure) baseline BP and independent of follow-up BP, antihypertensive medication

Table 3. Clinical studies contradicting the J-curve effect between low BPs and adverse endpoints

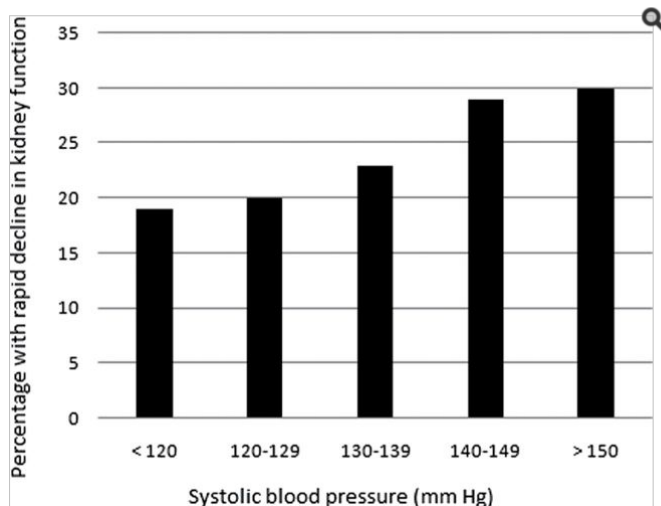
Studies	n	Included subjects	Nadir SBP/DBP, mm Hg	Events	Comments
IDNT (2001) [48]	1,590	30-70 years, hypertension overt diabetic nephropathy	SBP: 120, DBP: 85	cardiovascular death, chronic heart failure, myocardial infarction, total mortality	stroke risk continued to decrease even with DBP <85 mm Hg
INDANA (meta-analysis) (2002) [41]	40,233	hypertension	untreated subjects: DBP 90 treated subjects: DBP 84 untreated subjects: DBP 84 treated subjects: DBP 85	total mortality; cardiovascular mortality	J-curve not related to antihypertensive treatment
ABCD normotensive (1993) [43]	480	type 2 diabetes mellitus	128/75 vs. 137/81 mm Hg	change in creatinine clearance (exact numbers not reported); death 7.6 vs. 8.2%	reduced strokes; nearly half not treated in control group
UKPDS (1977-1997) [42]	1,148	type 2 diabetes mellitus	BP goal: <150/85 vs. 180/105 mm Hg BP achieved: 144/82 vs. 154/87 mm Hg	first clinical endpoint related to diabetes 50.9 vs. 67.4 events/1,000 patient-years: death related to diabetes 13.7 vs. 20.3; all-cause death 22.4 vs. 27.2	target in control group was unacceptably high; many patients in the control group were not treated
PROGRESS (2001) [49]	6,105	hypertensive and non-hypertensive patients with a history of stroke or transient ischemic attack (mean age 64; range 26-91 years); follow-up 4 years; active treatment with an ACE inhibitor-based BP-lowering regimen (perindopril) with or without addition of the diuretic indapamide, or matched placebo	combination therapy reduced BP by 12/5 mm Hg; single-drug therapy reduced BP by 5/3 mm Hg	total stroke (fatal and non-fatal)	active treatment reduced the incidence of total stroke by 28% and the rate of major vascular events by 26%; lower BP levels were BP continuously associated with lower risks of fatal strokes down to very low BP levels (as low as 115/75 mm Hg)

neeruasendusravi, ravikulu, suremus südame- ja veresoonkonnahaigustesse

Mõõduka kvaliteediga kohortuuring 4365 eaka (keskmise vanus 72 a) jälgiti 7 aasta vältel; SBP ja PP iga 10 mmHg kõrgema vererõhuväärtuse korral optimaalsest soovituslikust eGFR vähenemine kiirem 0,13 ...0,15 mL/min/aastas (p 0,001); DBP 0,10 mL/min/aastas. Mida optimaalsem on vererõhuväärtus, seda aeglasem on neerufunktsiooni vähenemine. Uuring ei käsitlenud vererõhuväärtuseid alla 120 mmHg, ent autorid oletavad siinkohal J-kõvera seost.

Rifkin DE, Katz R, Chonchol M, Shlipak MG, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Siscovick DS, Peralta CA. **Blood pressure components and decline in kidney function in community-living older adults: the Cardiovascular Health Study.** Am J Hypertens. 2013 Aug;26(8):1037-44. doi: 10.1093/ajh/hpt067. Epub

Figure 1.



Süstoolse vererõhu seos neerufunktsiooni vähenemisega oli oluline nendel, kes ei tarvitanud hüpotensiivseid ravimeid.

2013 May 24.

PubMed PMID: 23709568;

PubMed Central PMCID:

PMC3816322.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23709568>

Tulemusnäitajad:

põhihaiguse ravi

tulemuslikkus, kroonilise

neeruhaiguse ravi

tulemuslikkus, elulemus,

üldsuremuse vähenemine,

patsiendi elukvaliteet,

kroonilise neeruhaiguse

progresseerumine, südame-

veresoonkonna tüsistused,

hospitaliseerimine,

neeruasendusravi, ravikulu,

suremus südame- ja

veresoonkonnahaigustesse