

KÜSIMUS

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

SIHTRÜHM:	kroonilise neeruhaigusega patsient
SEKKUMINE:	vererõhuväärtuste teatud tasemel hoidmine
VÕRDLUS:	mitte
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Suured kardiovaskulaarsed sündmused SR 140 mmHg vs 120 mmHg; Kardiovaskulaarne suremus, üldsurems SR 130 mmHg vs 120 mmHg; Kroonilise neeruhaiguse progresseerumine; hüpertensiooniravi ja eGFR vähenemine; Kroonilise neeruhaiguse süvenemine; kardiovaskulaarne suremus, üldsuremus, metaanalüüs; Suremus; Suremus RR alla 115/... mmHg; kroonilise neeruhaiguse süvenemine (RR alla 140/... mmHg); suremus; Lõppstaadiumi neerupuudulikkus, (ravitud HTN DM-pt); hospitaliseerimine (losartaan) 50/100mg vs platseebo ; Kroonilise neeruhaiguse süvenemine; Üldsuremus, metaanalüüs (RR <135/85mmHg vs RR <140/90mmHg); Lõpp-staadiumi neerupuudulikkus, metaanalüüs (RR <135/85mmHg vs RR <140/90mmHg); Suremus südame- ja veresoonkonnahaigustesse (RR <135/85mmHg vs RR <140/90mmHg); Suured kardiovaskulaarsed sündmused (RR <135/85mmHg vs RR<140/90mmHg); Suured kardiovaskulaarsed sündmused (RR <135/85mmHg vs RR <140/90mmHg); Suured kardiovaskulaarsed sündmused (RR <135/85mmHg vs RR <140/90mmHg); Tõsine soovimatu mõju (sh hospitaliseerimine, haiglaravi pikenemine), (RR <135/85mmHg vs RR <140/90mmHg);

HINNANG

Probleem Kas probleem on prioriteetne?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Ei<input type="radio"/> Pigem ei<input type="radio"/> Pigem jah<input checked="" type="radio"/> jah<input type="radio"/> Varieerub<input type="radio"/> Ei oska öelda	<p>Koostatava ravijuhendi jaoks kaardistati ja hinnati AGREE II instrumendiga teemakohased ravijuhendid.</p> <p>1) The KDIGO 2021 Blood Pressure in CKD Guideline - The KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline on the Management of Blood Pressure (BP) in Chronic Kidney Disease (CKD)</p> <p>Avaldamise info (avaldamise ja uuendamise info) 2021</p> <p>Link https://kdigo.org/guidelines/blood-pressure-in-ckd/</p> <p>2) 2018 ESC/ESH CLinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension</p> <p>Avaldamise ja uuendamise info: 2018</p> <p>Link https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of</p>	<p><i>KDIGO: KNH G4-G5 osas on väiksem tõendus põhjus madalama vererõhuväärtuse saavutamisel või võimaliku kaasuva riski osas vs kõrgema eGFR väärtusega patsientidel</i></p> <p><i>KDIGO: Diabeediga patsientide intensiivne vererõhuravi küsimuses on kasu-kahju osas vähem tõendus põhjust kindlust vs patsientidel, kel on KNH, kuid pole diabeeti</i></p>

	<p>https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339</p> <p>AGREE II alusel olid kõik hinnatud juhendid kaasamiseks piisavalt hea kvaliteediga.</p> <p>Kroonilise neeruhaigusega patsientide ravitulemuste parandamiseks on oluline hoida vererõhuväärtused teatud optimaalsel tasemel.(1, 2, 3).</p> <p>Vererõhuväärtuste hoidmine teatud optimaalsel tasemel/saavutamine teatud optimaalsele tasemele vähendab patsientidel kardiovaskulaarsete sündmuste hulka, parandab elumust, vähendab suremust ning aeglustab kroonilise neeruhaiguse progresseerumist lõppstaadiumi neerupuudulikkuseni. (4, 3, 2, 1, 5)</p>	
--	---	--

Soovitud mõju
Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Tühine ○ Väike ○ keskmine ● Suur ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p>eGFR muutused ennustavad kardiovaskulaarseid sündmuseid ja progresseerumist kroonilise neeruhaiguse lõppstaadiumini. Ravist lähtuvad võimalik prognoos kardiovaskulaarsete sündmuste osas on mitmese tõenduspõhisusega.(6)</p> <p>Vererõhuväärtuste vähendamine vähendab proteiinuuriat ning see pidurdab eGFR vähenemist ning kardiovaskulaarsete haiguste kujunemist. (7)</p> <p>KDIGO soovitused põhinevad ühele kõrge kvaliteediga randomiseeritud kontrollitud uuringule, mis sisaldas ka olulise arvu KNH patsiente. (3)</p> <p>GRADE hinnangul on soovitus nõrga tugevusega.</p> <p>Võimalikud ohud soovituse järgmisel on soetud kaasuva haiguskoormuse, KNH raskusastme ja nn valge kitli sündroomiga.</p> <p>Soovituste tegemises olid aluseks kolm randomiseeritud kontrollitud uuringut:</p> <p>1) <i>RCT ~1300 pt alla 140 mmHg vs 120 mmHg jälgimisperiodil 3,3 aastat – kardiovaskulaarseid sündmuseid intensiivsel grupil vähem HR, 0.81; 95% confidence interval [95% CI], 0.63 to 1.05 ja väiksem suremus HR, 0.72; 95% CI, 0.53 to 0.99; tulemused ravi rakendamisel ei erinenud KNH patsientide ja normaalse neerufunktsiooniga patsientide puhul. (3)</i></p> <p>2) <i>ACCORD (2) ja SPRINT (1), mida kasutati soovituste sõnastamisel.</i></p>	<p>KDIGO: Antihüpertensiivne ravi vähendab KNH süvenemist; kuid kroonilise neeruhaiguse aeglane kulg ravi foonil teeb selle tõenduspõhise esitamise keeruliseks.</p> <p><i>KDIGO: KNH G4-G5 osas on väiksem tõenduspõhisus madalama vererõhuväärtuse saavutamisel või võimaliku kaasuva riski osas vs kõrgema eGFR väärtusega patsientidel</i></p>

ACCORD Study: RCT, 4733 patsienti, kellel DM II; 140 mmHg vs 120 mmHg; esmased tulemusnäitajad olid südamelihaseinfarkt, insult ja surm kardiovaskulaarsel põhjusel, jälgimisperiood 4,7 aastat – erinevusi ei olnud.

SPRINT RCT 9361 ppt, kelle RR üle 130 mmHg + kõrge kardiovaskulaarne risk; 140 mHg vs 120 mmHg, ilma diabeedidgn-ta; 3,2 aasta pärast ilmnes intensiivse ravi grupis vähenenud kardiovaskulaarsete tüsistuste risk 1.65% per year vs. 2.19% per year; hazard ratio with intensive treatment, 0.75; 95% confidence interval [CI], 0.64 to 0.89; P<0.001

ESC/ESH kasutab soovitude tegemisel samuti SPRINT uuringut ning lisaks toob välja, et albumiin/kreatiniin uriinis on skriiningmeetod neerukahjustuse osas ja on iseseisev prognostiline näitaja kardiovaskulaarriski ja neeruhaiguse progressiooni osas (6)

Tulemusnäitaja: suremus:

- metaanalüüsis (2020.a) selgus, et madalama eesmärkväärtustega vererõhu (RR) kontroll ($\leq 135/85$ mmHg) ei mõjuta võrreldes standardraviga ($\leq 140/90$ mmHg) oluliselt üldsuremust (11 uuringut, 38688 uuritavat, RR 0.95, 95%, CI 0.86-1.05, P=0.32) ja kardiovaskulaarset suremust (9 uuringut, 37500 uuritavat, RR 1.02, 95%, CI 0.88-1.18, P=0.82). (Arguedas, 2020)

Tulemusnäitaja: kardiovaskulaarsed sündmused:

- madalama eesmärkväärtusega RR ravi puhul esines võrreldes standardraviga vähem suuri kardiovaskulaarseid sündmuseid, sealhulgas müokardiinfarkti (8 uuringut, 38198 uuritavat, RR 0.84, 95%, CI 0.773-0.96, P=0.01), insulti (7 uuringut, 37087 uuritavat, RR 0.88, 95%, CI 0.77-1.01, P=0.07) ja südamepuudulikkust (5 uuringut, 15859 uuritavat, RR 0.75, 95%, CI 0.60-0.92, P=0.007)) - metaanalüüs (8)

Tulemusnäitaja: hospitaliseerimine:

- madalama eesmärkväärtusega RR kontroll ei mõjuta võrreldes standardraviga oluliselt tõsiste soovimatute mõjude, sealhulgas hospitaliseerimiste ning haiglaravi kestvuse pikenemise esinemist (6 uuringut, 18165 uuritavat, RR 1.04, 95%, CI 0.99-1.08, P=0.10). - metaanalüüs (8)

Tulemusnäitaja: ESKD:

- kroonilise neeruhaiguse progresseerumisele ei oma madalama eesmärkväärtusega RR ravi olulist mõju võrreldes standardraviga (6 uuringut, 14768 uuritavat, RR 1.06, 95%, CI 0.83-1.37, P=0.64) (8)

Soovimatu mõju Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Suur <input checked="" type="radio"/> keskmine <input type="radio"/> Väike <input type="radio"/> Tühine <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda 	<p>Intensiivse antihüpertensiivse ravi rakendamisel on täheldatud eGFR vähenemist. (9, 10). eGFR vähenemist seostatakse eelkõige intensiivse diureetilise ravi ja RAAS inhibiitorite kasutamisega. eGFR dünaamika aastas kuni -8 mL/min/1,73 m² (9).</p> <p>eGFR aastane vähenemine üle 5,6% seostub suurema kroonilise südamepuudulikkuse ja suremusega alates KNH raskusastmest 3 (11)</p> <p>Arguedas jt (2020) metaanalüüsis ei ilmnenud erisusi intensiivsel RR kontrollil tõsistele soovimatutele mõjudele võrdluses standardraviga.</p>	
Tõendatuse kindlus Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Väga madal <input type="radio"/> madal <input checked="" type="radio"/> keskmine <input type="radio"/> väga <input type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad 	<p>Teaduslik tõendusmaterjal on hea kvaliteediga - valdav osa kroonilise neeruhaigusega patsientide vererõhuravi käsitlevaid uuringuid on randomiseeritud kontrollitud uuringud; kroonilise neeruhaiguse kulu jälgimiseks sobivad kohortuuringud, mis sageli pärinevad registriandmetest ning on prospektiivsed.</p> <p>Arguedas jt (2020) uuringus analüüsiti 11 uuringut, 38688 uuritavat. Autorid on põhjalikult käsitlenud tõenduspõhisust mõjutavaid tegureid. Metaanalüüsi tõenduspõhisus on madal. Uuritavad ei olnud pimendatud, esines uuringutest väljalangenuid, mõnes uuringurühmas puudus info mõne tulemi kohta, mõned uuringud olid ravimfirmade poolt sponsoreeritud. Tulemused ei ole üldistatavad.</p>	
Väärtushinnangud Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> oluline ebakindlus või varieeruvus <input type="radio"/> võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus <input checked="" type="radio"/> oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub <input type="radio"/> oluline ebakindlus või varieeruvus puudub 	<p>Ebakindlust ei ole, tõendusmaterjal käsitleb tulemusnäitajaid ning arvestab PICO meetodil koostatud kliinilist küsimust.</p> <p>Tulemusnäitajad on hinnatud. Antud küsimuse tulemusnäitajad on hinnatud oluliseks või kriitilise tähtsusega.</p> <p>Eraldi süstemaatilist otsingut uuringute leidmiseks, mis käsitlevad kuivõrd inimesed peamiseid tulemeid/tulemusnäitajaid väärtustavad, ei tehtud. Süstemaatilise otsingu käigus väärtushinnanguid käsitlevaid uuringuid ei leitud.</p>	<p>Patsiendid usaldavad üldiselt arste ja kuulavad soovitusi. Alati jääb väike ebakindlus, sest patsiendid on erinevad.</p>

Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahekord viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ soosib võrdlust ○ pigem soosib võrdlust ○ ei soosi sekkumist ega võrdlust ○ pigem soosib sekkumist ● soosib sekkumist ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p>Sekkumine (vererõhuravi) parandab soovitud tulemusnäitajaid. Intensiivne vererõhuravi vähendab suuremust kardiovaskulaarsetesse tüsistustesse, üldsuremust ja parandab seeläbi elulemust.</p> <p>Intensiivne vererõhuravi pidurdab kroonilise neeruhaiguse süvenemist ning vähendab lõppstaadiumi neerupuudulikkuse esinemist.</p> <p>(3)(11, 5, 6, 3)</p>	<p>Intensiivse vererõhuraviga, kui raviskeemis on diureetikum või RAAS inhibiitor, seostatakse eGFR vähenemist,(9)</p> <p>HTN + CKD ravi eesmärgid:</p> <p>2017 American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) guidelines (systolic/diastolic BP <130/80 mmHg) 1</p> <p>2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH) guidelines (130-139/70-79 mmHg).</p> <p><i>intensiivne ravi eesmärgiga süstoolne rõhk alla 130 mmHg ei ole konstantselt tõenduspõhise alusega, kuid proteiinuuriaga patsientide rühmas pigem soodne</i></p> <p>(12)(13, 14)</p>

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ suur kulu ○ keskmine kulu ● mitteamvestatav kulu ja sääst ○ keskmine sääst ○ suur sääst ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p>Eraldi vajaminevate ressursside uuringuid ei otsitud ning kaasatud uuringutes ressursivajaduse teemat ei käsitletud.</p> <p>Intensiivsem vererõhuravi tähendab patsiendi jaoks rohkem ravimeid, mis omakorda võib kaasa tuua rohkem ravimi kõrvaltoimeid, patsiendi jaoks on intensiivsem RR ravi kulukam ning ebamugavam.</p>	<p>Kuigi ravimite kulu kasvab, on vererõhuravimite hinnad suhteliselt madalad.</p>

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
-------	---------------------------	------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Väga madal <input type="radio"/> madal <input type="radio"/> keskmine <input type="radio"/> väga <input checked="" type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad 	<p>Eraldi vajaminevate ressursside uuringuid ei otsitud ning kaasatud uuringutes ressursivajaduse teemat ei käsitletud.</p>	
--	---	--

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> soosib võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib võrdlust <input type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib sekkumist <input type="radio"/> soosib sekkumist <input type="radio"/> Varieerub <input checked="" type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad 	<p>Kulutõhusust käsitlevaid uuringuid ei otsitud.</p>	

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> vähendab võrdsust <input type="radio"/> tõenäoliselt vähendab võrdsust <input type="radio"/> tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust <input checked="" type="radio"/> tõenäoliselt suurendab võrdsust <input type="radio"/> suurendab võrdsust <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda 	<p>Antud teemat puudutavaid uuringuid ei käsitletud.</p>	

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED

<ul style="list-style-type: none"> ○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ● jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	Antud teemat puudutavaid uuringuid ei käsitletud.	
Teostatavus Kas sekkumine on teostatav?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ● jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	Antihüpertensiivne ravi on rakendatav, seega sekkumine ravitulemuste parandamiseks on õigustatud.	

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	OTSUS						
PROBLEEM	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVITUD MÕJU	Tühine	Väike	keskmine	Suur		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVIMATU MÕJU	Suur	keskmine	Väike	Tühine		Varieerub	Ei oska öelda
TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või varieeruvus	võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus	oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub	oluline ebakindlus või varieeruvus puudub			
MÕJUDE TASAKAAL	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVAD RESSURSID	suur kulu	keskmine kulu	mittearvestatav kulu ja sääst	keskmine sääst	suur sääst	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVATE RESSURSSIDE TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad

OTSUS							
KULUTÕHUSUS	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	kaasatud uuringud puuduvad
VÕRDESED VÕIMALUSED	vähendab võrdsust	tõenäoliselt vähendab võrdsust	tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust	tõenäoliselt suurendab võrdsust	suurendab võrdsust	Varieerub	Ei oska öelda
VASTUVÕETAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
TEOSTATAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda

SOOVITUSE LIIK

Tugev soovitus mitte teha <input type="radio"/>	Nõrk soovitus sekkumise vastu <input type="radio"/>	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt <input type="radio"/>	Nõrk soovitus sekkumise poolt <input type="radio"/>	Tugev soovitus teha <input checked="" type="radio"/>
--	--	---	--	---

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Group, SPRINT,Research. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *NEJM*; 2015.
2. Group, ACCORD,Study. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *NEJM*; 2010.
3. Cheung AK, Rahman M,Reboussin DM,et al.. Effects of intensive BP control in CKD. *J Am Soc Nephrol*; 2017.
4. Beddhu S, Rocco MV,Toto R,Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Control on Kidney and Cardiovascular Outcomes in Persons Without Kidney Disease: A Secondary Analysis of a Randomized Trial.. Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Control on Kidney and Cardiovascular Outcomes in Persons Without Kidney Disease: A Secondary Analysis of a Randomized Trial. . *Ann Intern Med.* 2017 ; 2017.
5. Thomopoulos C, Parati G,Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension:. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials.. *NEJM*; 2016.
6. Gerstein HC, Mann JF,Yi Q,Zinman B. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*; 2001.
7. Brenner BM, Cooper ME,de Zeeuw D,. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. . *N Engl J Med*; 2001.
8. Arguedas, JA.,Leiva,V.,Wright,JM.. Blood pressure targets in adults with hypertension (Review).. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2020.
9. Chowdhury EK, Langham RG,Ademi Z. Rate of change in renal function and mortality in elderly treated hypertensive patients. *Clin J Am Soc Nephrol*; 2015.
10. Clase CM, Barzilay J,Gao P,Smyth A,. Acute change in glomerular filtration rate with inhibition of the renin-angiotensin system does not predict subsequent renal and cardiovascular outcomes. *Kidney Int* 2017; 2016.
11. Matsushita K, Selvin E,Bash LD. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality. *J Am Soc Nephrol.*; 2009.
12. Kollias A, Kyriakoulis KG,Stergiou GS. .. Blood pressure target for hypertension in chronic kidney disease: One size does not fit all.. *J Clin Hypertens (Greenwich)*; 2020.
13. Whelton PK, Carey RM,Aronow WS,et al.. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Hypertension.* 2018; 2018.
14. Williams B, Mancia G,Spiering W,et al.. ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension.. *J Hypertens.*; 2018.