

Toimetuskolleegium



Rein Teesalu – peatoimetaja



Priit
Kampus



Anu
Hedman



Helgi
Jaagus



Sergei
Nazarenko



Tiina
Ristimäe



Margus
Viigimaa

**“Arteriaalse hüpertensiooni diagnoosimise ja ravi uued juhised”
EHÜ kevadseminar on ühtlasi ka ühingu aruandluskoosolek
7. mail 2004. a.
Kaitseväe Ühendatud Õppeasutuste Kõrgema Sõjakooli aulas
(Riia 12, 51013 Tartu)**

Konverntsi ajakava:

Registreerumine, näitus, kohv 12.15 – 13.00

I osa – 13.00 – 14.40

Rein Teesalu

2

Antihüpertensiivse ravi seis Eestis

Dr. Alar Irs (20 + 5 min)

3

Juhised kui tõenduspõhise meditsiini häälekandja

Dr. Arvo Mesikepp (20 + 5 min)

4

**Intima-media paksuse mõõtmine kui vaskulaarse
kahjustuse näitaja**

Dr. Tiina Ristimäe (20 + 5 min)

7

“Mida on uut hüpertensiooni juhistes?”

Dr. Margus Viigimaa (20 + 5 min)

11

Näitus, kohv, suupisted 14.40 – 15.30

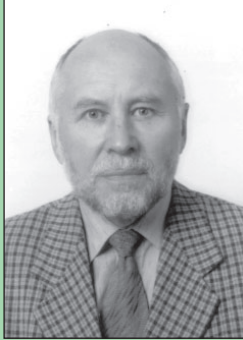
II osa – 15.30 – 16.20

Aruandlus-valimiskoosolek ja Eesti Hüpertensiooni Ühingu uue juhatuse valimine

Ürituse lõpetamine, Buffet õhtusöök 16.20 – 17.45

**Euroopa Hüpertensiooni Ühingu ja Euroopa Kardioloogide Seltsi hüpertensiooni juhiste
tõlge on kättesaadav ka ühingu koduleheküljel (www.ehy.kliinikum.ee)**

Hea kolleeg



Rein Teesalu, peatoimetaja

Kõrgvererõhutõve tulemusliku raviga on võimalik suurendada ühiskonna tervisehulka rohkem kui ühegi teise haiguse raviga. Seda teatakse, aga vererõhu ohjamisega on jätkuvalt raskusi kõikides riikides. Ikka veel juhib arteriaalne hüpertensioon kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse põhjuste pingerida.

Arteriaalse hüpertensiooni etiopatogeneesi kohta on viimastel aastatel saadud palju uut teavet ja kättesaadavaks on muutunud uued efektiivsed antihüpertensiivsed ravimid. Uute teadmiste ja uute ravivõimaluste rakendamine tagaks vererõhu ohjamise praktiliselt kõikidel juhtudel. Et see võimalus realiseeruks, on vaja meditsiinitöötajate ja riiklike institutsioonide koordineeritud aktiivset tööd. Teaduspõhise kliinilise meditsiini taset mingi konkreetse haiguse käsitleuses peegeldavad komplekselt ja kontsentreeritult diagnoosimise ja ravi juhised. Euroopa Hüpertensiooni Ühingu ja Euroopa Kardioloogide Seltsi arteriaalse hüpertensiooni käsitlemise uued juhised peaksid oluliselt

aitama parandada kõrgvererõhutõve ravi efektiivsust Euroopas, sealhulgas Euroopa Ühenduse uues liikmesriigis Eestis. Need on mahukad ja põhjalikud juhised, mis on orienteeritud mitte konkreetsete ravialaste ettekirjutuste tegemisele arstide jaoks, vaid igakülgse (sageli ka jätkuvalt vastuolulise) teabe andmisele ravi iseärasuste kohta erinevates haigegruppides, et sel viisil aidata arstil valida optimaalne ravivariant konkreetse haige jaoks. Eesti Hüpertensiooni Ühingu juhatas seda teed, et tegi need juhised kättesaadavaks ka eesti keeles. Alternatiivne tee oleks olnud teha lühikesed konkreetsed Eesti omad juhised, mis teeksid kõrgvererõhutõve ravimise lihtsaks ja odavaks (kuna kallimatest raviviisidest hoidutakse rääkimast). Arvan siiski, et Eesti arst peaks kõrgvererõhutõve diagnoosimise ja ravi suhtes olema samasugustel seisukohtadel kui mis tahes teise Euroopa riigi arst. Kui aga ollakse tööpoolest sunnitud valima võimalikult odav raviviis (see vajadus tekib Eestis ilmselt sageli), siis ka niisuguses olukorras on parima valiku tegemine lihtsam, teades kõike seda, mis on kirjas uutes juhistes.

Antihüpertensiivne ravi Eestis – kas teeme, mis tahame, või tahame, mis teeme?

Alar Irs, TÜ Kliinilise farmakoloogia õppetool, ravimiamet



Antihüpertensiivse ravi eesmärgid ja vahendid on hästi teada ning ei ole viimasel 10 aastal põhimõtteliselt muutunud. Seega on kohane heita pilk ravi igapäevapraktikale ja sellele, kuidas see peegeldub töenduspõhise meditsiini ja kaine mõistuse peeglis.

Järgnev käsitleb hüpertensiooni farmakoteraapiat, sest teiste ravimeetodite kasutamise hindamiseks on vaja eraldi vaatlusuurimusi. Farmakoteraapia kohta saab Eestis andmeid kolmest allikast: (1) Ravimiameti ravimikasutamise statistikast (2), Eesti Haigekassa statistikast ja (3) retseptiandmebaasi uurimustest.

(1) Riiklik ravimistatistika kirjeldab ravimite kasutamist MTO defineeritud päevadoosi meetodikat kasutades. Hinnata saab ajalisi suundumusi ja teha rahvusvahelisi võrdlusi. 2003. aasta andmed näitavad, et hüpertensiooniravimite kasutamine suureneb endiselt jõudsalt, enam on 2002. aastaga võrreldes suurenenud angiotensiini retseptorblokaatorite (ARB, 143%), hüpertensiooni raviks kasutatavate mittetiasiidsete diureetikumide (68%) ja AKE-inhibiitorite (AKEI, 30%, kombinatsioonidel 26%) kasutus, järgnevad beeta-adrenoblokaatorid (BB, 24%), kaltsiumantagonist (KKB, 17%) ja tiasiidid (TD, 17%). Rahvusvaheline võrdlus näitab, et dihüdropüridiini (Eesti 42 DPD/1000/p, Soome 35, Norra 39) ja AKEI (Eesti 54 DPD/1000/p, Soome 55, Norra 41) kasutuses oleme maailmas esirinnas, samal ajal kui beeta-adrenoblokaatoreid kasutame endiselt palju vähem (Eesti 18 DPD/1000/p, Soome 64, Norra 38).

Hindasime ka ravimirühmasid suundumusi toimeainete osas peale piirhindade kehtestamist. Vastupidiselt oodatule ei näita senised andmed statistiliselt olulist suundumust kasutada rühma piires enam reklaamisurvestatud, piirhindana originaalravimeid, kuigi vastavasunaalne muutus on olemas.

(2) Eesti Haigekassa statistika näitab, et 2003

I poolel kirjutati hüpertensiooni raviks retsepte 154 290 isikule. Kuigi meetoodiliselt ebatäpselt, võib hinnata, et üle poole ravitustest said kombinatsioonravi vähemalt kahe toimeainega (nt 20 tuhat patsienti said raviks AKEI/TD kombinatsiooni). 154 tuhat isikust said ravi osana 57% AKEI, 47% KKB, 39% BB ja 22% TD.

(3) Retseptiandmebaasist oleme teinud väljavõtteuurimuse 2001–2002 kohta, mis näitab, et esmavalikuna kirjutatakse tüsistumata hüpertensiooniga patsientidele, kes ei ole vähemalt 4 kuud ravi saanud (N=37219), välja beeta-adrenoblokaator (35%) või kaltsiumantagonist (33%). 22% patsientidest saavad esimese ravimina AKE-inhibiitorit. Diureetikumiga alustatakse ravi 2%-l ja muude ravimitega 1%-l juhtudest. 7% patsientidest saab esimese ravina kombinatsiooniteraapiat, vaid neljandik kombinatsioonidest sisaldas diureetikumi.

Analüüs patsientide kohta, kellel oli ravi alustamise hetkel diagnoositud diabeet (N=1240 I tüüp ja N=4223 II tüüp), näitab, et 46% alustati ravi AKEI-ga, 29% KKB-ga, 20%-l BB-ga ja 3%-l TD-ga. 2% said muud antihüpertensiivset ravimit.

Kokkuvõtteks võib väita, et Eestis on kasutuses kõik olulised antihüpertensiivsete ravimite rühmad. Ravimi valikut mõjutab oluliselt ravimi kompenseerimisstaatus, eelkõige on see piiranud ARB-ide kasutamist. Võrdselt kompenseeritud ravimirühmade vahel ei ole valik töenduspõhine ega majanduslikult mõistlik. Arvestades vajadust ravida ka teisi haigusi peale hüpertensiooni, oleks mõistlik tüsistumata hüpertensiooni ravi määrates rangelt arvestada kliinilist ja majanduslikku efektiivsust ning näidustuse (metaboolsed häired, kaasuvad haigused) puududes mitte kasutada kliiniliselt samaväärseid, ent hinnalt palju kordi kallimaid ravimirühmi või toimeaineid. Samas, kaasuva diabeedi ja südamepuudulikkusega patsientide puhul tuleks lähtuda olemasolevatest andmetest AKEI kliinilise efektiivsuse kohta ning neid enam kasutada.



Juhised kui tõenduspõhise meditsiini häälekandja

Arvo Mesikepp, AS Ida-Tallinna Keskaigla Sisekliinik

Kliinilise praktika juhised ehk ravijuhtnöörid on olnud paljudes maades aastaid kasutusel selleks, et parandada haigete ravi kvaliteeti (1, 2). Samas aga leitakse suure arvu ravijuhiste hulgas ka üksikuid kirjutisi, mille kvaliteet on madal või mis sisaldavad vastukäivaid, konfliktseid ravisooitusi (3). Vajadus on lihtsate, väärtuslike ja selgete suunitluste järele, et nende alusel kirja panna häid ravijuhiseid. Koostatud on erinevaid rahvusvahelisi ravijuhiste tegemise eeskirju.

Samaaegselt rahvusvaheliste ravijuhiste tegemisele ja rakendamisele pööratakse suurt tähelepanu rahvuslike juhiste valmimisele, mis ühelt poolt arvestaksid rahvusvahelisi (Euroopa) juhiseid, teiselt poolt kohalikke meditsiinilisi olukordasid, epidemioloogiat, ravi traditsioone ja majanduslikke võimalusi nende eeskirjade järele töötamiseks. Euroopa kardioloogide töögrupid on koostanud preventiivse kardioloogia juhiseid, südamepuudulikkuse diagnoosi ja ravi juhiseid, hüpertensiooni ravijuhiseid, ja need on tõlgitud eesti keelde ja/või võetud aluseks Eesti kardioloogide poolt koostatud ravijuhistele.

Head arstid kasutavad haigete ravis põhjalikku haige individuaalset kliinilist uurimist koos parima kättesaadava välise tõendusmaterjaliga, kusjuures kumbki nendest suundadest üksinda, eraldivõetuna pole haige raviks piisav. Südamearst, kellel on professionaalseks tegevuseks piisavalt hea ettevalmistus, peab lisaks omama informatsiooni uutest diagnostilistest võimalustest, uute ravimite toimest ja suurte kliiniliste uuringute tulemustest. Sellest lähtudes on tõenduspõhine kardioloogia eluaegne enesetäiendamine, mis toodab haigete raviks kliiniliselt väärtuslikku informatsiooni diagnoosi, prognoosi, ravi ja teiste kliiniliste ja tervishoiualaste küsimuste kohta (4).

Tänapäevase informatsiooni hulga ja muutu-

mise kiiruse juures pole võimalik, et ka kõige kitsama eriala arst suudaks erialases kirjanduses jälgida kõike uut, mis ka ainult tema erialal publitseeritakse. Ravi juhised on nendeks abivahenditeks – tõenduspõhise meditsiini häälekandjateks, mis võtavad informatsiooni kokku, töötavad selle kogemustele põhinedes läbi ja sellise töö rakendamisega saadakse parim võimalik kvaliteet haige raviks.

Ravi juhised on vahendid, et teha otsustusi konkreetsetes olukorras haige ravimise ja optimaalse haige käsitluse vahelise lõhe täitmiseks.(5). Neid kirjeldatakse kui:

- mehhanisme, mis parandavad tervishoiu kvaliteeti ja vähendavad kulutusi ning reguleerivad meditsiiniabi kättesaadavust;
- soovitusi, mis töötavad välja otsuseid teravise mõjustamiseks;
- abivahendeid arstile protseduuride valiku otsustamiseks, et oleks võimalik muuta ravitaktikat;
- protsesse, mis käivitavad tõenduspõhise kliinilise praktika juurutamist.

Ravijuhis on süstemaatiliselt välja töötatud soovituslik eeskiri, mis põhineb kindlal teaduslikul metodoloogial.

Eristatakse viit erinevat tüüpi ravijuhiseid:

1. Parima praktika juhised (*Best Practice Guideline*) – samuti nimetatakse *praktiline juhised*, *kliiniline juhised*, *parima praktika kokkuvõtte*, *piirjooneline ravijuhised*. Need on süstemaatiliselt

arendatud kokkuvõtted, mis aitavad praktiseerivatel arstidel ja nende patsientidel-abivajajatel teha otsuseid ravi efektiivsuse hindamiseks terve taastamise või invaliidsuse tekkimise osas, samuti edasiseks ravi planeerimiseks.

2. Protokoll (*Protocol*) – spetsiifilised ravijuhised, mis on välja töötatud kõikide detailideni täpsetena. Neid kasutatakse tavaliselt kõrge riskiga situatsioonides; näiteks kardiopulmonaalse reanimatsiooni korral või olukorras, kus seadus üksikasjaliselt peab reguleerima praktikat; näiteks kohtumeditsiinilises psühhiaatrias.

3. Üldisel nõusolekul baseeruv ravijuhis (*Consensus Based Guideline*) – kõige tavalisem ravijuhis, mis on välja töötatud ekspertide grupi poolt kooskõlastatud dokumendina.

4. Tõendus põhine ravijuhis (*Evidence Based Guideline*) – on välja töötatud pärast erialase kirjanduse ja uurimistulemuste informatsiooni süstemaatilist läbitöötamist ja kriitilist hindamist. Need juhised sisaldavad strateegiat tõenduste tugevuse hindamiseks, kindlalt määratlevad erinevust arvamuse ja tõenduse vahel. Kuid nad ei ütle, kumb kahest arvatavast ravimeetodist võiks olla parem, vaid näevad kindlalt ette absoluutse erinevuse tulemuses, võttes arvesse mõlema meetodi eeliseid ja kahjusid.

5. Üksikasjalik tõendus põhine ravijuhis (*Explicit Evidence Based Guideline*) – kujundatakse kui tõendus põhiseid ravijuhiseid, aga samas projekteeritakse nende kasutamisel tervishoiualaseid tulemusi (kasumid, kahjumid, tarbimine, hinnad). Kindlas populatsioonis võivad vastavad ettekirjutused muuta kogu senist kliinilist praktikat.

Ravijuhised, mis on soovitusel ja põhinevad tõendusel, on väärtuslikud praktiseerivatele arstidele ja nende teenuse tarvitajatele-haigetele. See tähendab, et ka patsiendid on osalised raviprotsessi kujundamisel ja peavad olema informeeritud konkreetsetest võimalustest ja ettekirjutustest. Nende alusel tehtavad otsused parandavad haigete ravi lõppresultaate. Kuid juhised ise kuuluvad tervishoiu süsteemis ravikvaliteedi alasele kontrollile. Mitte kõik ravijuhised pole ajale vastu pannud. Nende hindamisel on leitud statistiliselt mitte tõestatud ravitulemuste paranemisi.

Traditsiooniliselt on juhised baseerunud ekspertide konsensusele. Sellel protsessil on omad piirid – kuna ekspertide arvamused mõnikord ei peegelda käesoleva aja teadmiste olukorda piisaval määral. Pidevalt ja süstemaatiliselt tuleb uurida kirjandust, et vältida eelarvamuslikke järeldusi.

Ravijuhiste väljatöötamine on meeskonnatöö. Iseloomustavaks on multidistsiplinaarse meeskonna mitmekesisus. Varakult peavad osalised arutlema ja leidma kokkuleppe järgmistes punktides:

- erinevate vaatepunktide tunnustamine ja sallivus;
- avalik arutelu;
- erinevate huvide väljendamine;
- nõustumine, et tõendus on enam arvamusest;
- nõustumine, et tööhulk tuleb ära jagada;
- nõustumine, et tuleb soetada trükiseid, kirjandust jne.;
- koosolekutest osavõtu kohustused, töögraafiku korraldamine;
- tasustamise ja soodustuste korraldamine;
- konfidentsiaalsuse määramine;
- nõustumine selles, et ei publitseerita grupi poolt saadud andmeid enne või andmeid grupi kohta enne, kui kogu töögrupp nõusoleku annab;
- erinevate tööülesannete valmimise koordineerimine;
- erimeelsuste ja erinevate tulemuste läbiarutamine ja ühtlustamine.

Ravijuhiste koostamise meeskonna

kokkupanek: (Osa liikmeid on püsivad, osa ajutiselt konsultantidena)

- erinevate erialade klinitsistid ekspertidena;
- tervishoiuametnikud;
- olulisemate tarbijate (patsientide, nende ühenduste, haigekassa) esindajad;
- uurimismeetodite olulisemad eksperdid (epidemioloogid, biostatistikud jt);
- tervishoiuökonomistid;
- erinevate professionaalsete ühingute esindajad (erialaseltside delegaadid);
- reguleerivate tegevuste esindajad (juristid jt.).

Ravijuhiste tegemise sammud:

- arutluse teema kindlakstegemine,
- sobiv uurimuse valik,
- kliiniliste küsimuste arendamine,
- kõikide võimalike tõenduste otsimine,
- andmete kogumine,
- kirjanduse otsimine,
- tõenduste hindamine ja sünteesimine, algoritmide koostamine,
- majanduslik arvestus,
- soovitude kavandamine,
- levitamine ja juurutamine,
- ülevaatamine, ajakohastamine, väärtuse määramine.

Kui meeskond on töö valmis teinud, siis on oluline viia tulemus arstideni ja rakendada seda inimeste ravis. See etapp ei ole kerge, tuleb tõestada mitte ainult eelneva juhise iganemist, vaid ka seda, et uus on parem ja peab vastu praktika kontrollile.

Kõikide nende eelkirjeldatud põhimõtete arvestamisega on välja töötatud Euroopa Hüpertensiooni Ühingu ja Euroopa Kardioloogide

Seltsi arteriaalse hüpertensiooni ravijuhised ja praeguseks ka Eesti hüpertensiooni ravijuhised. Nende rakendamine kaasajastab ravi ja parandab oluliselt meie patsientide tervist.

Tuleb rõhutada, et hüpertoonია kliiniline diagnoos algab arteriaalse rõhu täpsest mõõtmisest. Sellele probleemile on ravijuhistes oluliselt tähelepanu pööratud, kuid sellel teemal on samuti iseseisvaid juhiseid ja uurimuste kokkuvõtteid. Mõõtmisvigade juures ei tule arvesse mitte ainult võimalikud tehnilised eksimused, vaid ka mõõtmistulemuste täpsuse sõltuvus valitud aparatuurist (6).

Vastavas juhises (7, 8) on loetletud kõik Euroopas kasutatavad aparaadid ja iseloomustatud nende mõõtmistäpsuse klassid.

Eraldi tuleb märkida, et kõik vererõhu mõõtmise aparaadid tuleks kord aastas kontrollida ja mõõtmistulemusi võrrelda samaaegsel elavhõbedamanomeetriga mõõdetud tulemustega. Soovitades patsiendile koduse vererõhu mõõtmisega tegeleda, paneme ta oluliselt paremini tege-ma koostööd tema kõrge-nenud vererõhu ravimisel. Selleks tuleb patsiendile soovitada töökindel ja temale sobiv varustus.

Arteriaalne hüpertensiooni ravi on kliinistidele keeruline, kuna patsiendid on tihti asümptomaatilised ja preventiivne ravi on tunduvalt haruldasem kui palliatiivne (9). Suurearvulised epidemioloogilised uurimused koos ravimiuurimustega loovad kindla teoreetilis-praktilise aluse

ravijuhiste. Nende üldistuste eesmärgiks on individuaalse ravi parim korraldamine ja võimalike tüsistuste vältimine.

Kasutatud kirjandus

1. Appraisal of guidelines for research & evaluation instrument. The AGREE Collaboration. September 2001 copyright and reproduction © St George's Hospital Medical School, London, June 2001 Reprinted with amendments September 2001.
2. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. R. Grilli, N. Magrini, A. Penna, G. Mura. *Lancet* 2000; 355: 103-5.
3. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. T. M. Shaneyfelt, Mayo – M. F. Smith, Rothwangl. *JAMA* 1999; 281: 1900-5.
4. Evidence based cardiology. Ed by S. Jusuf, J. A. Cairns, A. J. Camm, E. I. Fallen, B. J. Gersch, BMJ Books, London 1998, 1123p.
5. Evidence – based clinical practice guidelines, Copyright 2001 New Zealand Guidelines Group (NZGG), Wellington, New Zealand (info@nzgg.org.nz).
6. The year in hypertension 2003. G. Y. Lip, W. K. Lee. Clinical Publishing Services Ltd. Oxford. 2003. 397 p.
7. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. E. O'Brien. B. Weber, G. Parati, J. Stassen, M. G. Myers, on behalf of European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. *Br. Med. J.* 2001; 322(7285): 531-6.
8. 2003 Guideline for the management of arterial hypertension. ESH-ESC Guidelines Committee.
9. European Manual of Internal Medicine. Volume 1. A compendium for the Management of Internal Medicine. Editorial Board of the European Board of Internal Medicine of the U.E.M.S. Editor in Chief: G. G. Hoffmann. Urban & Fisher Verlag, München. Jena. 2002. 481 p.

Kas kõik hüpertoonikud peaksid võtma aspiriini?

Ameerika Toidu- ja Raviameti seisukoht.

Thomas G. Pickering. *J Clin Hypert* 2004, 6(3): 146-149

Tõendus põhise meditsiini andmeil peaksid kõik müokardi infarkti (MI) põdenud inividid saama väikest doosi aspiriini, vältimaks edaspidiseid koronaartüsistusi. Andmed aspiriini kasulikkusest madala riskiga patsientidele ning hüpertoonikutele on aga senini vastuolulised, kuna MI riski langus tulemused on samal kaalukausil verejooksu tüsistuste riskiga. Üheks suuremaks läbimurde-uurimiseks aspiriinravi kasulikkusest hüpertoonikutel oli Hypertension Optimal Trial (HOT), kus 19 000 aspiriini saava (75 mg) hüpertooniku hulgas oli võrreldes platseebo grupiga 15% väiksem peamiste koronaartüsistuste arv ($P=0.03$) ja 36% väiksem MI esinemine ($P=0.002$). Insuldi esinemissagedust aspiriinravi ei mõjutatud. Teisisõnu, et vältida ühe tüsistuse teket, peaksime ravima 176 patsienti 4 aastat.

Aspiriini primaarpreventiivset toimet on senini uuritud viies uurimuses, millest nelja andmed tõestasid aspiriini MI langetavat toimet, kuid ei leitud üldsuremuse langust. Nende viie uurimuse analüüs näitas, et välditud müokardi infarktide arv oli proportsionaalne patsiendi infarkti riskiga ning gastrointestinaalse- ja ajuhemorraagia risk oli madala riskiga patsientide grupis sama mis kõrge riskiga grupis. Mõõduka riskiga indiviidide grupis (10 aasta haigestumuse risk 10%) esines 1000 ravitud patsiendi kohta 14 infarkti, 1 hemorraagiline insult ja 1 gastrointestinaalne verejooks. Enamik hüpertensiivseid patsiente kuulub kas mõõduka- või kõrge riskiga gruppi, eriti vanuses üle 60 a.

Antithrombotic Trialists' Collaboration'i poolt koostatud meta-analüüs jagas primaarpreventiivsetes uurimustes osalejad kolme riskigrupi. Selgus, et enamik kuulusid madala riskiga gruppi.

(Järgneb lk. 8)

Intima-media paksuse hindamine kui vaskulaarse kahjustuse mõõt

Tiina Ristimäe, TÜ Kardioloogia Kliinik



Aterosklerootilise kahjustuse staadiumi ja progressiooni hindamine, eriti varases faasis, on olnud kauaaegseks diagnostiliseks probleemiks. Meetodid ateroskleroosi skriinimiseks peaksid ideaalselt olema ohutud, odavad, mitteinvasiivsed või minimaalselt invasiivsed, usaldusväärsed ja reprodutseeritavad; nendega määratavad näitajad peaksid korreleeruma ateroskleroosi ulatusega ja olema kõrge positiivse ja negatiivse ennetusjõuga kliiniliselt oluliste sündmuste suhtes.

Kuigi täiuslikku ainumeetodit ei ole olemas, on viimasel aastakümnel maailmas paljutöötavaks meetodiks tõusmas vaskulaarsete muutuste hindamine ultraheliga, eriti – ateroskleroosi hindamine unearterite intima-media paksuse (IMP) mõõtmisega. Mõõtmiseks kasutatakse kahemõõtmelise ultraheli abil saadud kujutist, mille abil on eristatavad arteri seina erinevad morfoloogilised struktuurid. Kõige sagedamini kasutatud protokollis on ühise unearteri mõõtmisele lisatud unearteri bifurkatsiooni ja sisemise unearteri seina samaaegne hindamine (joonis lk. 10).

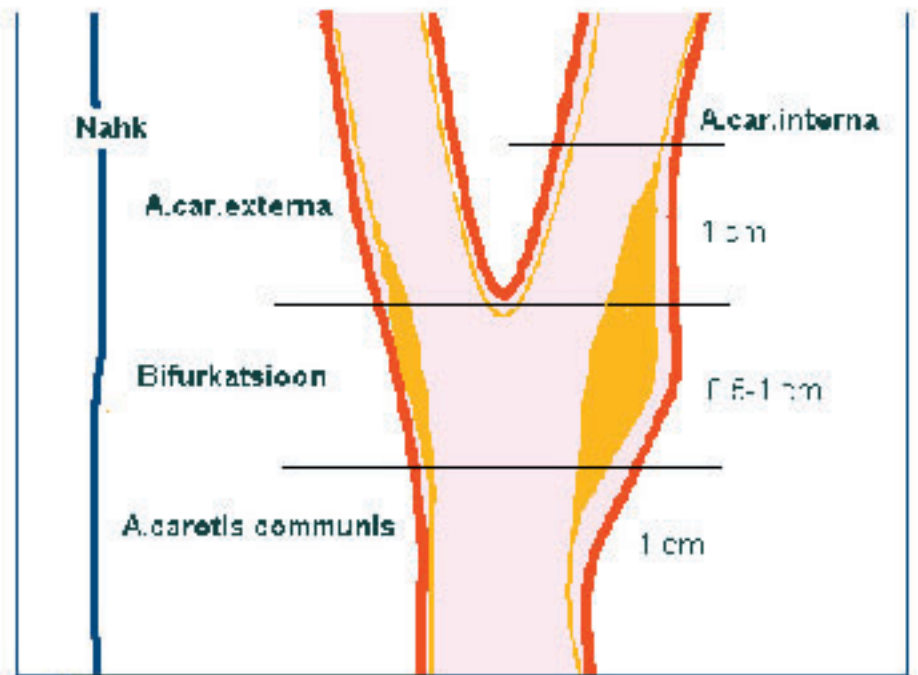
IMP hindamine ultraheliga on kiire ja ohutu; mõõtmised on reprodutseeritavad ja usaldusväärsed (1). Muutusi unearterite seintes on klasifitseeritud kõige sagedamini protokolliga, mis kasutab 4-astmelist hinnanguskaalat: I aste – unearteri maksimaalne IMP <1,0 mm (normaalsed unearterid); II aste – unearteri maksimaalne IMP ≥1,0 mm ja <1,3 mm (unearterite paksenemine); III aste – unearteri maksimaalne IMP ≥1,3 mm ja <3,0 mm (unear-

terid üksikute või mitmiknaastudega); IV aste – unearteri maksimaalne IMP ≥4,0 mm või mobiilse/haavandunud naastu esinemine. Aterosklerootilise naastuna unearteris kvalifitseeritakse unearteri intima-media muutuste II-IV astet (1, 2). Lähtudes Euroopa Hüpertensiooni Ühingu ja Euroopa Kardioloogide Seltsi juhistest (3) soovitatakse sellest aastast Eesti Hüpertensiooni Ühingu poolt IMP määramist **kõikidel hüpertoonikutel vaskulaarse kahjustuse hindamiseks**.

Ravimuurimustes hüpertoonikutel on saavutatud IMP progressiooni aeglustumine erinevate igapäevaselt kasutatavate vererõhuravimitega: AKE-inhibiitorid, beeta-adrenoblokaatorid, Ca-antagonistid. Senised ravimuurimused hüpertoonikutel lubavad järeltada, et

1) enamik antihüpertensiivseid ravimeid omab unearteri IMP-d vähendavat toimet, mis on osaliselt seletatav arteri seina hüperplaasia vähenemisega vererõhu langusest;

2) sarnase vererõhu languse juures on erinevatel preparaatidel erinev IMP-d vähendav efekt. See osutab vererõhku alandavate ravimite erinevale antiaterogeensele toimele. Suurimat



efektiivsust on täheldatud uuematel Ca-antagonistidel, millega pikaajalisel ravimisel unearteri *intima-media* paksenemine mitte ainult ei aeglustu, vaid on näidatud ka ateroskleroosilise kahjustuse taandarenemist. Seni suurim IMP-d kasutunud ravimuurimus ELSA (European Lacidipine Atherosclerosis Study) viitab veenvalt latsidipiini antiaterogeensele toimele;

3) lisaks ühisele unearterile on oluline hinnata samal ajal ka seesmise unearteri ja unearteri bifurkatsiooni piirkonnas toimuvaid muutusi.

Kasutatud kirjandus

1. Smilde TJ, Wollersheim H, van Langen H. Reproducibility of ultrasonographic measurements of different carotid and femoral artery segments in healthy subjects and in patients with increased intima-media thickness. – Clin Sci 1997; 317-24.
2. Mercuri M, Tang R, Phillips R, Bond MG. Ultrasound protocol and quality control procedures in the European lacidipine study on atherosclerosis (ELSA). – Blood Pressure. 1996; 5(suppl 4):20-23.
3. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guideline for the management of arterial hypertension. – J Hypertension 2003; 21:1011-1053.

Kas kõik hüpertoonikud peaksid võtma aspiriini?

(Algus lk. 6)

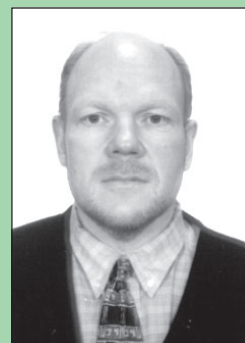
Mööduka riskiga patsientide grupis oli MI riski langus sama mis ülejäänud patsientidel (35%). Kuid insultide esinemissagedus oli 33% kõrgem kui ülejäänud grupil, kusjuures madala riskiga grupis oli insuldირი riski 9%-line langus. Enamik primaarpreventiivsetest uurimustest ei viidud läbi hüpertensiivses populatsioonis. Siiski on hüpertoonikuid uuritud kahes suures uurimuses. The Thrombosis Prevention Trial (TPT) uurimuses nähti, et aspiriini efekt puudus neil patsientidel, kelle süstoolne vererõhk (SVR) oli >145 mm Hg, kusjuures MI esinemissagedus langes 25% grupis, kus SVR oli 130–145 mm Hg. Ka HOT-uurimuse andmeil esines märkimisväärne aspiriini toime vaid grupis, kus diastoolne VR langetati alla 85 mm Hg, kuid mitte neil, kelle vererõhk jäi kõrgeks. Samas oli aga aspiriini kasulik toime näha indiviididel, kellel esines neerupuudulikkus või kellel uurimuse alustamisel oli SVR >180 mm Hg. HOT-uurimuse autorid soovitasid aspiriini madalat doosi hüpertensiivsetele indiviididele, kelle seerumi kreatiniinitase on veidi tõusnud, kes on üle 50. a. vanused, kel on kõrgemad vererõhu algväärtused ning kelle kardiovaskulaarne risk on kõrge või ülikõrge.

Seetõttu on aspiriini madala doosi kasutamine soovituslik vaid juhul, kui hüpertensioon on ohjatu, kuna hemorraagilise insuldi esinemissagedus tõuseb tunduvalt, kui vererõhuväärtused jäävad soovitatud eesmärkväärtustest kõrgemateks. Vastav seisukoht on avaldatud ka 2003. a. Euroopa Hüpertensioonijuhiste antitrombootilist ravi käsitlevas peatükis.

Mida on uut hüpertensiooni juhistes?

Margus Viigimaa, TÜ Kliinikumi kardioloogiakliinik

Hüpertensiooni juhised on välja töötatud erinevate rahvusvaheliste organisatsioonide poolt, millest olulisemad on Rahvusvaheline Hüpertensiooni Ühing (RHÜ), Maailma Tervishoiuorganisatsioon (WHO), Ameerika Rahvuslik Ühiskomitee (JNC), Euroopa Hüpertensiooni Ühing (EHÜ) ja Euroopa Kardioloogide Selts (EKS).



Viimase 10 aasta jooksul on hüpertensiooni ravijuhised teinud läbi kiire arengu (JNC-VI 1997, RHÜ/WHO 1999 (sellel baseeruvad Eesti Hüpertensioonijuhised 1999), JNC-VII 2003, EHÜ-EKS 2003).

Kõige olulisemaks ravijuhiseks Eestile, millel baseeruvad ka Eesti Hüpertensioonijuhised 2004, on EHÜ-EKS 2003. aasta juhised. Juhised koostati Euroopa Hüpertensiooni Ühingu ja Euroopa Kardioloogide Seltsi poolt loodud Ekspertide Komitee poolt ja need tunnustab Rahvusvaheline Hüpertensiooni Ühing.

Kumb on olulisem – diastoolne või süstoolne hüpertensioon? Ajalooliselt on tserebrovaskulaarsete haiguste ja koronaartõve prediktorina enam rõhutatud diastoolset vererõhku. See peegeldub suurte randomiseeritud uurimuste disainis, kus kuni 1990. aastateni pea alati kasutati diastoolset vererõhku sisselülitamise kriteeriumi lävirõhuna. Isoleeritud süstoolse hüpertensiooniga isikud lülitati neist uurimustest tavaliselt välja. Hoolimata sellest kinnitavad ulatuslikud observatsiooniuurimuste andmed enne ja peale 1990. aastaid, et nii diastoolse kui süstoolse rõhu tõusuga kaasneb pidev ajuinsuldi ja koronaaratakkide riski suurenemine.

Teerajajaks hüpertensiooni käsitlemisel on olnud Ameerika Ühendriikide juhised. JNC-VII on suur samm edasi ja selle peamised rõhuasetused on järgmised.

Esmakordselt toodi välja nn. prehüpertensiivse seisundi (RR 120–139/80–89 mm Hg), mille korral on ülioluline eluviisi korrigeerimine. Riskiseisundite korral on algraviks näidustatud

AKEI-d, ARB-id ja kaltsiumiantagonistid, mis oluliselt pehmendab varasemates Ameerika juhistes rõhutatud seisukohta, et algravimid on ainult diureetikumid ja beeta-adrenoblokaatorid.

Üheks praktiliseks diskussiooniküsimuseks on aastaid olnud küsimus, kas alustada ravi monoterapiapana või kohe kombineerida ravimeid? Kuni JNC-VII ja EHÜ-EKS 2003 juhisten oli soovitusena ravi alustada monoterapiapana. Praegu kehtivates uusimates juhistes on soovitatud madalas doosis kombinatsioonravi monoterapiapana alternatiivina. Kombinatsioonravi on algravina eriti näidustatud, kui vererõhu algväärtused ületavad ravieesmärki >20/10 mm Hg.

Vererõhu ravieesmärk EHÜ-EKS 2003 juhistes on: mida madalam, seda parem. Vererõhku tuleb langetada vähemalt 140/90 mm Hg-ni ja soovitatavalt veel madalamale. Diabeedihaigetel on eesmärkvererõhk 130/80 mm Hg ja alla selle. Hüpertensiooni ravi peaeesmärgiks on kardiovaskulaarsete atakkide ja suremuse langetamine. Lisaravina soovitatakse aspiriini ja statiinide kasutamist kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsientidel.

Ravimivalikus rõhutatakse EHÜ-EKS 2003 juhistes, et ARB-id vähendavad vasaku vatsakese hüpertroofiat enam kui beeta-adrenoblokaatorid, RAAS-inhibiitorid aeglustavad diabeetilise nefropaatia progressiooni ja antiateroskleroosilise toime osas (*intima-media* paksuse uurimuste põhjal) on kaltsiumiantagonistidel ja AKEI-del eelis diureetikumide ees.

Eesti Hüpertensiooni Ühingu ja Eesti Kardioloogide Seltsi arteriaalse hüpertensiooni juhised

(Euroopa Hüpertensiooniühingu ja Euroopa Kardioloogide Seltsi 2003. a. juhiste alusel)

Sissejuhatus ja juhiste vajalikkuse põhjendus

Euroopa Hüpertensiooni Ühingu (EHÜ) ja Euroopa Kardioloogide Seltsi (EKS) poolt loodud Komitee koostas antud juhised pakkumaks kõige tänapäevasemat balanseeritud teavet arteriaalse hüpertensiooni käsitlusest. Komitee on teadlik, et lihtsam on koostada juhised haigusseisundi kohta üldiselt, kui käsitleda individuaalset patsienti, kes vajab konkreetset nõustamist ja interventsiooni. Seepärast püüab Komitee hoiduda jäikade reeglite esitamisest individuaalse patsiendi raviks, arvestades isiksusest tulenevaid, meditsiinilisi ja kultuurilisi eripärasid.

Eelnevatel aastatel ei koostanud Euroopa Hüpertensiooni Ühing koos Euroopa Kardioloogide Seltsiga hüpertensioonijuhiseid ise, vaid tunnustas Maailma Terviseorganisatsiooni (MTO)/Rahvusvahelise Hüpertensiooni Ühingu (RHÜ) juhiseid [1, 2] ja inkorporeeris need mõnede adaptatsioonidega Euroopa koronaartõve preventsiiooni juhistesse [3, 4].

Alates 1999. aastast on kogunenud rida uusi tõendusid, mis ei sisaldunud 1999. aasta MTO/RHÜ juhistes ja nõuavad käesolevate juhiste koostamist. Samuti on MTO/RHÜ juhised globaalsed, koostatuna maailma eri maade jaoks,

mis erinevad oluliselt arstiabi kättesaadavuse ja ressursside osas. Euroopa on tunduvalt homogeensem ühiskond, mille elanikel on pikem eluiga, aga samas kõrgem krooniliste kardiovaskulaarhaiguste osakaal, hoolimata hästi arenenud meditsiinüsteemidest, mis pühendavad suure osa ressurssidest haiguste ennetamisele. Käesolevate juhiste ettevalmistamisega toetuvad Euroopa Hüpertensiooni Ühing ja Euroopa Kardioloogide Selts MTO/RHÜ juhiste soovitusetele adapteerida globaalsed juhised konkreetse regiooni patsientide vajadustele [2]. Järelikult on need juhised tunnustatud ka Rahvusvahelise Hüpertensiooni Ühingu poolt.

Käesolevad juhised on koostatud baseerudes kõige tänapäevasemale tõendusele ja nende põhimõtteks on harimine, mitte jäik ettekirjutus. Komitee liikmete arvamus aluseks on suurte randomiseeritud uurimuste, meta-analüüside ja teiste teaduslike allikate summaarne teave. Seetõttu ei klassifitseerinud Komitee soovitusi järgalt nende tõenduspõhisuse astme alusel. Kriitilisemat lähenemist eelistavate lugejate jaoks on soovitude juurde märgitud suurte randomiseeritud uurimuste, meta-analüüside ja suurte uurimuste kirjanduseviited, millele need soovitusel baseeruvad.

EHÜ ja EKS poolt loodud Juhiste Komitee liikmed tegelesid juhiste koostamisega üksteisest sõltumatult, kasutades selleks oma akadeemilist ja kliinilist kogemust ja teadusuurimuste andmete kriitilist analüüsi. Enamik neist töötavad või töötasid koostöös meditsiinifirmadega, riiklike ja erameditsiini institutsioonidega (teadusuurimused, koolituskonverentsid, konsultatsioonid), kuid usuvad, et see ei mõjуста nende otsustusi. Parim sõltumatuse garantii on Komitee liikmete teadustöö kvaliteet. Siiski on transparentsuse huvides juhiste lisas ära toodud Komitee liikmete koostöö meditsiinifirmadega, riiklike ja erameditsiini institutsioonidega. Kirjutava Komitee ja juhiste koostamise kulutused on täielikult korvatud Euroopa Hüpertensiooni Ühingu poolt.

Faktiruum 1. Juhiste vajalikkuse põhjendus

- Juhised koostati Euroopa Hüpertensiooni Ühingu ja Euroopa Kardioloogide Seltsi poolt loodud Ekspertide Komitee poolt ja neid tunnustab Rahvusvaheline Hüpertensiooni Ühing.
- Käesolevate juhiste soovitusel baseeruvad kõige tänapäevasemale tõendusele ja nende põhimõtteks on harimine, mitte jäik ettekirjutus.
- Kuigi suurte randomiseeritud uurimuste ja nende meta-analüüside tulemustel on kõrgeim tõenduspõhisuse aste ravi erinevate aspektide suhtes, on juhistes kasutatud kõigi teaduslike allikate summaarne teave.

Hüpertensiooni definitsioon ja klassifikatsioon

Süstoolse ja diastoolse vererõhu ning pulsirõhu prognostiline väärtus

Ajalooliselt on tserebrovaskulaarsete haiguste ja koronaartõve prediktorina enam rõhutatud diastoolset vererõhku. See peegeldub suurte randomiseeritud uurimuste disainis, kus kuni 1990. aastani [5] pea alati kasutati diastoolset vererõhku sisselülitamise kriteeriumi lävirõhuna. Isoleeritud süstoolse hüpertensiooniga isikud lülitati neist uurimustest tavaliselt välja. Hoolimata sellest kinnitavad ulatuslikud observatsiooniuurimuste andmed enne [6] ja peale 1990. aastaid [7], et nii diastoolse kui süstoolse rõhu tõusuga kaasneb pidev ajuinsuldi ja koronaaratakkide riski suurenemine.

Euroopa kontekstis on süstoolse vererõhu seos ajuinsuldi relatiivse riskiga väljendunud kui seos koronaartõve atakkidega, mis viitab tihedamale etioloogilisele seosele ajuinsuldiga. Samas on nn. omistatav risk ehk surmade arvu tõus kõrge vererõhu tõttu suurem koronaarsurmade puhul, viidates südamehaiguste kõrgemale esinemissagedusele enamikes Euroopa riikides. Sellest hoolimata kasvab ajuinsultide osakaal meie vananeva elanikkonna hulgas, nagu näidati äsja avaldatud randomiseeritud kontrolluurimuses [8].

Näiliselt lihtsa otsese seose kõrge vererõhu ning diastoolse rõhu ning kardiovaskulaarse riski vahel muudab segasemaks fakt, et süstoolne rõhk Euroopa elanikel tõuseb kogu täiskasvanuea jooksul pidevalt, samas kui diastoolne rõhk saavutab maksimumi umbes 60-aastastel meestel ja 70-aastastel naistel ja hiljem järk-järgult kahaneb [9]. Need fenomenid esitavad teatud patoloogiliste protsesside tulemusi, mis on hüpertensiooni ja südame-veresoonkonna haiguste aluseks [10].

Vähemalt vanuritel aitavad need tähelepanekud selgitada, miks kõrge pulsirõhk (süstoolne miinus diastoolne vererõhk) oli mõnedes observatsiooniuurimustes paremaks kardiovaskulaarsete atakkide ennustajaks kui süstoolne või diastoolne vererõhk eraldi võetuna, ja identifitseerida süstoolse hüpertensiooniga patsiente kui eriti kõrge riskiga haigeid. Need uurimused [11–14] näitasid, et teatud süstoolse vererõhu taseme juures on diastoolse rõhu seos kardiovaskulaarse riskiga vastupidine. Siiski on suurimas observatsiooniuurimuste meta-analüüsis, mis hõlmab peaaegu miljonit patsienti 61 uurimusest (70% neist oli Euroopas) [7], leitud nii süstoolse kui diastoolse vererõhu sõltumatu ennustav roll nii ajuinsul-

dile kui koronaarsuremusele ja nende tähendus ületas pulsirõhu oma. Isegi selles meta-analüüsis tõusis pulsirõhu roll kardiovaskulaarses riskis üle 55-aastastel isikutel.

Praktikas peame me arvestama, et randomiseeritud kontrolluurimused toetavad nii isoleeritud süstoolse [15, 16] kui diastoolse [5] hüpertensiooni ravi ja seega on otstarbekas jätkata nii süstoolse kui diastoolse raviläve arvestamist. Klassifikatsiooni ja riski hindamise huvides (tabelid 1 ja 2), vältimaks süstoolse rõhu piisavaks pidamist, on nii süstoolse kui diastoolse vererõhu väärtuste arvestamine üldriski selgitamisel lihtne ja pragmaatiline lähenemine.

Hüpertensiooni klassifikatsioon

Pidades silmas vererõhu ja kardiovaskulaarse riski vahelist lineaarset, pidevat suhet, on igasugusel numbrilistest näitajatest lähtuval hüpertensiooni klassifikatsioonil kokkuleppeline iseloom. Juba see definitsioon, mis pakuti välja 30 aastat tagasi Rose jt. poolt („Hüpertensiooni peaks defineerima kui vererõhuväärtusi, millest alates uurimused ja ravi toovad rohkem kasu kui kahju” [17]), näitab, et igasugune teatud kindlate vererõhuväärtustega paika pandud hüpertensiooni definitsioon peab olema paindlik, tuginedes seejuures olemasolevale tõendusmaterjalile nii riski osas kui efektiivsete ja hästitalutavate ravimite osas.

Järelikult oleks kõige kohasem klassifitseerida erinevaid vererõhuväärtusi ilma hüpertensiooni kui terminit nimetamata. Selline lähenemine võib aga segadust tekitada, vähendada huvi hüpertensiooni mehhanismide väljaselgitamise vastu ning

Kategooria*	Süstoolne vererõhk	Diastoolne vererõhk
Optimaalne	< 120	< 80
Normaalne	120–129	80–84
Kõrge–normaalne	130–139	85–89
I astme hüpertensioon (kerge)	140–159	90–99
II astme hüpertensioon (mõõdukas)	160–179	100–109
III astme hüpertensioon (raske)	≥ 180	≥ 110
Isoleeritud süstoolne hüpertensioon	≥ 140	< 90

*Kui patsiendi vererõhuväärtused langevad erinevatesse kategooriatesse, siis diagnoosimisel saab otsustavaks väärtus, mis on kõrgemas kategoorias. Isoleeritud süstoolse hüpertensiooni raskusastme määramisel (I, II või III) kasutatakse süstoolseid vererõhuväärtusi, eeldades, et diastoolne vererõhk on < 90 mm Hg.

Tabel 1.
Vererõhuväärtuste (mm Hg) definitsioonid ja klassifikatsioon

Tabel 2.
Kardiovaskulaarse riski stratifitseerimine prognoosi määramiseks

Teised riskitegurid ja kaasuvad haigused	Vererõhk (mm Hg)				
	Normaalne SVR 120–129 või DVR 80–84	Kõrge – normaalne SVR 130–139 või DVR 85–89	I aste SVR 140–159 või DVR 90–99	II aste SVR 160–179 või DVR 100–109	III aste SVR ≥180 või DVR ≥110
Mitte ühtki teist riskitegurit	Tavarisk	Tavarisk	Madal lisarisk	Möödukas lisarisk	Kõrge lisarisk
1–2 riskitegurit	Madal lisarisk	Madal lisarisk	Möödukas lisarisk	Möödukas lisarisk	Väga kõrge lisarisk
≥ 3 riskitegurit, organkahjustus või diabeet	Möödukas lisarisk	Kõrge lisarisk	Kõrge lisarisk	Kõrge lisarisk	Väga kõrge lisarisk
Kaasuvad kliinilised seisundid	Kõrge lisarisk	Väga kõrge lisarisk	Väga kõrge lisarisk	Väga kõrge lisarisk	Väga kõrge lisarisk

SVR süstoolne vererõhk, DVR diastoolne vererõhk

vähendada hüpertensiooni ohjamise astet [18]. Seetõttu on jäänud 1999. a. WHO/ISH klassifikatsioon muutumatul kujul alles (tabel 1) [2], kuid lisatud on tingimus, et hüpertensiooni diagnoosimine peab olema paindlik, lähtudes iga konkreetse indiviidi kardiovaskulaarsest riskist. Näiteks tabelis 1 näha olev kõrge-normaalne vererõhk on kõrge riskiga indiviidi puhul hüpertensiooni diagnoosi aluseks.

1999 a. WHO/ISH hüpertensiooni juhistes [2] märgitud piiripealse hüpertensiooni mõistet enam kasutusel ei ole.

Üldine kardiovaskulaarne risk

Ajalooliselt on kõrgete vererõhuväärtuste, hüperkolesteroleemia ja kõrge veresuhkru puhul kokkuleppeliselt ära määratletud väärtused, mille puhul alustatakse medikamentooset ravi. Kuna aga erinevad riskifaktorid esinevad tihtipeale koos [19, 20] ning igal riskifaktoril on oma iseseisev mõju kardiovaskulaarsele üldriskile [21], siis tänapäevase arusaama kohaselt on medikamentoosse ravi alustamisel otsustavamaks antud indiviidi suhteliselt lühiajaline (5–10 a.) koronaarne [3, 4] või kardiovaskulaarne risk [22].

Lühiajalise riski määramisel on kasutatud suhteliselt keerulisi kalkulasioone. Enamik riskikalkulasioone põhineb Framinghami uurimuse andmeil [23]. Neil andmeil põhinev kardiovaskulaarse haigestumuse kalkulasioon on kasutatav ka mõnes Euroopa populatsioonis [24], kuid paljude teiste Euroopa maade rahvastiku

riski kalkuleerimisel on vajalik teatud ümberarvutus [25] seoses erinevustega koronaartüüside ja insuldi esinemissageduses. Järjest enam täieneb erinevate Euroopa maade tervishoiustatistiline andmebaas ja seda eriti hüpertensiooni osas [26–32]. Hiljuti avaldatud SCORE-projekti tulemused võimaldavad prognoosida 10-aastast kardiovaskulaarse suremuse (mitte enam haigestumuse) riski eraldi kõrge riskiga Põhja-Euroopa maades ning madala riskiga Lõuna-Euroopa maades [33]. Peamine riskitabeli puudujääk lühiajalise riski kalkuleerimisel on ravi alustamise otsustamine nooremas eagrupid (eriti naistel), kelle lühiajaline risk on madal, olenemata riskifaktorite raskusastmest. Teisalt, vanemad mehed (>70 a.) täidavad tihtipeale ravi alustamise kriteeriumid suhteliselt kergelt, olenemata sellest, et nende kardiovaskulaarne risk on tagasihoidlik. Antud riskikalkulasiooni kohaselt keskendub enamik medikamentoosseid jõupingutusi vanemale eagrupid, kelle elulemus, olenemata vahelesekkmisest, on piiratud. Samal ajal aga võivad nooremad kõrge riskiga patsiendid ravita jääda ning see lühendaks nende potentsiaalselt pikemat eluiga palju rohkem [34, 35]. Kõige lihtsam meetod vältida nooremaelaste elulemuse lühenemist antud riskitabeli abil on asetada antud indiviidi riskifaktorite profiil 60-aastase indiviidi kohale ning seejärel risk kalkuleerida [3, 4]. Alternatiivina soovitatakse ravi alustamise otsustamisel nooremas eagrupid kasutada suhtelise ning vanemas eagrupid absoluutset riski [26].

Üldise kardiovaskulaarse riski klassifikatsioon, kasutades riski stratifitseerimist, on toodud tabelis

2. Selles tabelis on kasutatud 1999 a. WHO/ISH juhistes toodud skeemi [2], mida on täiendatud näitamaks lisariski, mis esineb teatud normaalse ja kõrge-normaalse vererõhuga patsientigruppidel. Termineid madal, mõõdukas, kõrge ja väga kõrge lisariski on kasutatud näitamaks Framinghami andmetel põhinevat ligilähedast absoluutset 10-aastast kardiovaskulaarse haigestumise riski [23] vastavalt <15%, 15–20%, 20–30% ja >30%. SCORE riskitabeli kohaselt [33], kus on arvatud ligilähedane kardiovaskulaarse suremuse risk, oleks antud riskinäitajad vastavalt <4%, 4–5%, 5–8% ja >8%. Antud tabeli kategooriaid kasutades saab määrata ka indiviidi suhtelise riski, jättes arstidele valikuvabaduse ühe või teise ravimeetodi vahel. See väldib vastuolu kokkuleppeliselt valitud ravi alustamise väärtuste ja arvatava ravist saadava kasu vahel [35, 36]. Tabelis eristatakse endiselt kõrget ja väga kõrget riski säilitamiseks koht ka sekundaarsele preventioonile eelkõige nende patsientide jaoks, kel esinevad mitmed kaasuvad haigused, olenevatest sellest, et riskide eristamine ei mängi enam rolli otsustamiseks medikamentoosse vahelesekumise üle.

Tabelis 3 on näha need kõige tavalisemad riskitegurid, organkahjustused ja diabeet ning kaasuvad kliinilised seisundid, mida kasutatakse riski stratifitseerimisel. Võrreldes analoogilise tabeliga 1999. a. WHO/ISH juhistest [2], on siin palju uuendusi:

1. Rasvtõbi on defineeritud abdominaalse rasvumusena pööramiseks erilist tähelepanu metaboolse sündroomi tunnustele [37].

2. Diabeet on märgitud tabelis eraldiseisva riskitegurina tähtsustamiseks tema rolli kardiovaskulaarsele riskile seoses tõendusmaterjaliga, mis näitab riski kahekordistumist diabeedi esinemisel [33, 38, 39].

3. Mikroalbuminuuria on ära toodud kui iseseisev organkahjustuse näitaja, kuid proteiinuuria kui neeruhaiguse näitaja (kaasuvad kliinilised seisundid).

4. Kreatiini kerge tõus seerumis (107–133 mmol/l, 1,2–1,5 mg/dl) on defineeritud kui organkahjustuse tunnust. Väärtused >133 mmol/l (>1,5 mg/dl) näitavad juba kaasuva kliinilise seisundi olemasolu [39, 40].

5. Riskitegurite nimistusse on lisatud kõrgtundlikul meetodil määratud C-reaktiivne valk (CVR) tänu järjest suurenevale tõendusmaterjalile selle kohta, et CRV on hea kardiovaskulaarsete tüsistuste riski marker. CVR on vähemalt sama hea prognostiline marker kui LDL-kolesterool [41] ning on tihedas seoses metaboolse sündroomiga [42].

6. Nii generaliseerunud kui fokaalse leiuna esinev reetina arterite kitsenemine on aga organkahjustuse tunnust nimekirjast välja jäetud, kuna seda leidu esineb väga laialdaselt >50-aastaste indiviidide seas [43]. Samas on kliiniliste

Stratifitseerimisel kasutatavad kardiovaskulaarsed riskifaktorid:

- Süstoolne ja diastoolne vererõhk
- Meestel eluiga > 55 a.
- Naistel eluiga > 65 a.
- Suitsetamine
- Düslipideemia:
 - Üldkolesterool > 6,5 mmol/l või
 - LDL-kolesterool > 4,0 mmol/l või
 - HDL-kolesterool M < 1,0; N < 1,2 mmol/l
- Perekonnas kardiovaskulaarhaiguse esinemine varases eas (M < 55 a. ja N < 65 a.)
- Abdominaalne rasvumine, s.t. vööümbermõõt M ≥ 102 cm, N ≥ 88 cm
- C-reaktiivne proteiin ≥ 1 mg/dl

Organkahjustuse olemasolu:

- Vasaku vatsakese hüpertroofia (EKG: Sokolow-Lyons (SV₁+RV_{5,6}) ≥ 38 mm; Cornell > 2440 mm/ms; EhhokG: vasaku vatsakese massi index M ≥ 125, N ≥ 110 g/m²)
- Ultraheli alusel täheldatud arteri seinapaksenemine (intima-meedia paksus ≥ 0,9 mm) või ateroskleroosiline naast
- Vähe väljendunud seerumi kreatiini tase (M 115–133, N 107–124 mmol/l; M 1,3–1,5; N 1,2–1,4 mg/dl)
- Mikroalbuminuuria (30–300 mg/24 h; albumiini/kreatiini-suhe M ≥ 22, N ≥ 31 mg/g; M ≥ 2,5; N ≥ 3,5 mg/mmol)

Diabeet:

- (Plasma) veresuhkur tühja kõhuga 7,0 mmol/l
- Täiskõhu veresuhkur >11,0 mmol/l

Kaasuvad kliinilised seisundid:

- Aju vaskulaarsed haigused: isheemiline insult, ajuhemorraagia, transitoorne isheemiline atakk
- Südamehaigused: müokardiinfarkt, stenokardia, läbiviidud koronaarvaskulaariseerimine, südamepuudulikkus
- Neeruhaigused: diabeetiline nefropaatia, neerupuudulikkus (seerumi kreatiiniin M >133, N >124 mmol/l; M >1,5; N >1,4 mg/dl), proteiinuuria (> 300 mg/24 h)
- Perifeerne vaskulaarhaigus
- Kaugelearenenud retinopaatia: hemorraagiad ja eksudaadid, papilliödeem.

seisunditena ära märgitud reetina hemorraagiad, eksudaadid ja papilliödeem.

Juhiste komitee on teadlik, et kategooriatel põhinevatel tabelitel on pidevaid muutujaid arvestava diagnoosivahendiga [44] võrreldes ka mõned puudujäägid ning nendib, et riski määramine ei ole täppisteadus [36]. Näiteks organkahjustuse mõju riskikalkulatsioonile sõltub väga suurel määral sellest, kui täpselt on organkahjus-

Tabel 3.
Prognosi mõjutavad faktorid

tus mõõdetud [45]. Sellest aspektist kirjutab lähemalt diagnoosidele pühendatud peatükk.

Diagnoosi määramine

Diagnostilised protseduurid peaksid olema suunatud: 1) vererõhuvaartuste määramisele; 2) sekundaarse hüpertensiooni põhjuste väljaselgitamisele; 3) üldise kardiovaskulaarse riski määramisele kaasuvate riskitegurite, organkahjustuse ning kaasuvate kliiniliste seisundite avastamise teel [46].

Diagnostiline tegevus peab endas sisaldama:

1. Korduvat vererõhu mõõtmist
2. Haiguse anamneesi kogumist
3. Füüsilist uurimist

4. Laboratoorseid ja diagnostilisi uurimusi, mille hulka kuuluvad nii kõigi kõrge vererõhuga indiviidide uurimiseks vajalikud rutiinuurimused kui soovitatavad uurimused (kõrgelt arenenud tervishoiusüsteemiga Euroopa maades) ning uurimused, mis on vajalikud vaid konkreetse patsiendi seisundi kindlakstegemiseks.

Vererõhu mõõtmine

Vererõhku iseloomustab tema suur kõikumine nii sama päeva jooksul kui erinevate päevade lõikes [47]. Seetõttu saab hüpertensiooni diagnoos põhineda ainult erinevatel ajahetkedel mõõdetud vererõhu mõõtmiste tulemustel. Kui vererõhk on vaid veidi tõusnud, peab vererõhu mõõtmisi teostama mitme kuu jooksul. Kui patsiendil on tunduvalt kõrge vererõhk, hüpertensiooniga seotud organkahjustuste olemasolu või kõrge/ülikõrge kardiovaskulaarne risk, võib korduvaid vererõhumõõtmisi teostada ka lühema perioodi, näiteks nädalate või päevade jooksul. Vererõhku võib mõõta nii arst kui õde, nii arsti vastuvõtul kui statsionaaris, nii kodus kui ambulatoorse 24-tunnise vererõhumonitoringu abil. Vererõhu

mõõtmise meetodikat on väga täpselt kirjeldatud viimasel Euroopa Hüpertensiooni Ühingu Töögrupi dokumendis [48]. See meetodika on kokku võetud järgmistes alapeatükkides.

Vererõhu mõõtmine arsti vastuvõtul ja statsionaaris

Vererõhu mõõtmine peaks toimuma elavhõbeda sfügmomanomeetri abil, mida on hoitud vastavates tingimustes. Seoses elavhõbeda kasutamise taunimisega paljudes Euroopa maades on kahjuks suurenenud ka selliste mitte-invasiivsete vererõhuaparaatide kasutamine nagu aneroid- ja auskultatoorsed või otsillomeetrilised poolautomaatsed aparaadid. Neid aparate peab valideerima vastavalt standardiseeritud protokollidele [49] ja nende täpsust peab perioodiliselt kontrollima ning võrdlema elavhõbeda sfügmomanomeetrite näitudega. Arsti vastuvõtul mõõdetud vererõhu määramise meetodika on toodud faktirudus 2.

Ambulatoorne vererõhu monitooring

Automaatset vererõhu monitooringut on patsiendi tavaolukorras võimalik läbi viia mitmesuguste (enamjaolt otsillomeetriliste) vererõhuaparaatidega. Selliste aparate abil on võimalik mõõta vererõhu dünaamikat 24 tunni jooksul ning keskmist vererõhku nii 24 tunni jooksul kui öö ja päeva lõikes eraldi [48]. Informatsioon ööpäevasest vererõhuprofiilist aga ei asenda tavapärasest vererõhu mõõtmist. Ambulatoorset ööpäevaringset vererõhu mõõtmist käsitletakse kui vajalikku kliinilist lisainformatsiooni, sest nii läbilõikelistes kui pikaajalistes jälgimisuuringutes on ambulatoorse ning arsti vastuvõtul mõõdetud vererõhu vaartuste vahel vaid suhteliselt tagasihoidlik seos [50].

Erinevad uurimused on aga tõestanud, et ambulatoorset mõõdetud vererõhuprofiil:

(1) on organkahjustustega tihedamini seotud kui vastuvõtul mõõdetud vererõhk [51–54];

Faktirudut 2. Arsti vastuvõtul mõõdetud vererõhu määramise meetodika

Vererõhu mõõtmisel peavad olema täidetud järgmised tingimused:

- Enne vererõhu mõõtmist peab patsient mitme minuti jooksul istuma vaikselt ruumis.
- Vererõhku tuleb mõõta vähemalt 2 korda 1–2 minutilise vahega ning teostama korduvaid mõõtmisi, kui esimesed mõõtmised teineteisest oluliselt erinevad.
- Kasutada standardmõõtmega mansetti (pikkusega 12–13 cm ja laiusega 35 cm), kusjuures alati peab olema võimalus kasutada ka väiksemat (nt. laste või peenikeste käsivarrete jaoks) ja suuremat mansetti (suure käsivarrete jaoks).
- Mansett peab olema alati südamega samal tasapinnal, olenedes patsiendi asendist.
- Süstoolse vererõhu mõõtmiseks kasutatakse Korotkoffi I tooni ning diastoolse vererõhu mõõtmiseks V tooni (tooni kadumist).
- Esimesel visiidil tuleb vererõhku mõõta mõlemalt käsivarrelt, avastamiseks perifeerse veresoonte haigusele omast vererõhkude erinevust erinevatel käsivartel. Diagnoosi aluseks kasutada sel juhul kindlasti kõrgemat vererõhu vaartust.
- Ortostaatilise hüpotensiooni kindlaksmääramiseks vanemaalistel, diabeetikutel ning ka teiste kliiniliste seisundite puhul kasutatakse vererõhu mõõtmist seistes 1 ja 5 minuti möödudes.
- Pulsisagedust mõõdetakse istudes 30 sekundi jooksul peale teist vererõhumõõtmist.

(2) on kardiovaskulaarse riski prognostilise markerina tugevam kui vastuvõtul mõõdetud vererõhk ning seda nii hüpertoonilises kui üldpopulatsioonis [55–58];

(3) peegeldab paremini raviefekti, kuna puudub valge kitli fenomen [59] ja platseebo-efekt [60] ning on tunduvalt vähem varieeruv kui vastuvõtul mõõdetud vererõhk [61]. Ka vastuvõtul mõõdetud väärtuste usaldusväärsust saaks ju suurendada, kui mõõtmisi tihedamini teostada [62], kuid ööpäevaringset ambulatoorset vererõhu mõõtmist tuleks siiski eelistada juhtudel, kus on tegemist diagnostiliste probleemidega või kui jälgitakse antihüpertensiivse ravi efektiivsust.

Ööpäevaringset ambulatoorset vererõhu mõõtmisel tuleks meeles pidada järgmist:

- Kasutada ainult neid aparate, mida on valideeritud vastavalt rahvusvahelistele standardiseeritud protokollidele.
- Kasutada sobivat vererõhumansetti ning vajadusel kontrollida vererõhuväärtuste õigsust sfügmomanomeetriga, kusjuures mõõtmistulemuste erinevus ei tohi ületada 5 mm Hg.
- Seadistada aparaat nii, et vererõhu mõõtmine toimub iga 30 minuti tagant, saavutamaks adekvaatset mõõtmiste arvu võimalike artefaktide esinemisel.
- Soovitada patsiendil jätkata mõõtmise päeval oma tavalist päevarežiimi, kuid loobuma raskest füüsilisest aktiivsusest ning hoidma mõõtmise ajal käevart sirgelt ja paigal.
- Paluda patsiendil pidada päevikut sündmuste kohta mõõtmise päeval ning ööune pikkusest ja kvaliteedist. Andmed rahvastiku-uurimustest kinnitavad päevase ja öise vererõhu vahelist lähedast seost. Indiviididel, kelle öine vererõhulangus on vähenenud, s.t. nende öine vererõhk on normist kõrgem, on halvem prognoos [63].
- Korrata ambulatoorse vererõhu monitooringut, kui ööpäeva jooksul on registreeritud vähem kui 70% oodatud mõõtmistest.
- Ambulatoorse vererõhumonitooringu väärtused on tavaliselt mitme mm Hg võrra madalamad kui arsti vastuvõtul mõõdetud vererõhu väärtused [64–66]. Nagu on näidatud tabelis 4, vastab rahvastiku-uurimustest pärit andmetele toetudes vastuvõtul mõõdetud väärtus 140/90 mm Hg ambulatoorse monitooringu jooksul mõõdetud vererõhuväärtusele 125/80 mm Hg.

Kliiniline diagnoos peaks põhinema 24 tunni keskmistele vererõhuväärtustele, mille normväärtused on päeva ja öö lõikes erinevad. Ambulatoorse vererõhumonitooringu käigus on arvuti vahendusel saadaval ka palju muud infor-

matsiooni, millel on esialgu tähendus vaid teaduslikes uurimustes.

Kodus mõõdetud vererõhk

Kodus patsiendi enda poolt toimunud vererõhu mõõtmine ei ole nii informatiivne kui ambulatoorne vererõhumonitooring, kuid ta annab informatsiooni patsiendi vererõhust tema igapäevaelu olukordades. Mõõdetuna aga igapäevaselt mitme päeva vältel, jagab kodus mõõdetud vererõhk ambulatoorse vererõhumonitooringuga sarnaseid eeliseid. Näiteks väldib kodus mõõdetud vererõhu mõõtmine valge kitli fenomeni ning ennustab organkahjustust täpsemalt kui arsti vastuvõtul mõõdetud vererõhk [51, 67]. Seetõttu on paari nädala jooksul kodus vererõhu mõõtmine vägagi soovitatav, kuna see on odav, usaldusväärne ning parandab patsiendi ravisoohtumust [68].

Soovitades patsiendile vererõhu mõõtmist kodus, tuleks meeles pidada järgmist:

- Soovitada ainult valideeritud aparate. Senini ei ole ükski randmelt mõõdetav vererõhuaparaat saanud piisavat heakskiitu. Kui mõni neist aparaatidest heakskiidu saab, tuleks käsivart hoida südamega samal tasapinnal.
- Soovitada eelistada poolautomaatseid aparate elavhõbeda-aparaatidele vältimaks raskusi patsiendi instrueerimisel ning vigu kuulmisprobleemide tõttu vanema-ealistel.
- Soovitada patsiendil mõõtmist teostada peale paariminutilist puhkust ning informeerida neid vererõhuväärtuste loomulikkust variatsioonist isegi lühema aja jooksul.
- Soovitada vererõhu mõõtmiste arvuga mitte liiale minna, selgitada vererõhu dünaamikat seoses rohtude võtmisega ning rohu toime alguse aega.
- Selgitada, et kodus mõõdetud vererõhu väärtused on tavaliselt madalamad kui arsti vastuvõtul mõõdetud. Kodus mõõdetud vererõhk 135/85 mm Hg vastab vastuvõtul või statsionaaris mõõdetud väärtustele 140/90 mm Hg (tabel 4).
- Selgitada patsiendile, et raviga seotud vererõhu dünaamika on otsustavaks ravi-

Vererõhumõõtmise protseduur	SVR	DVR
Arsti vastuvõtul / Kliinikus	140	90
Ambulatoorne monitooring (24-h)	125	80
Kodus (ise mõõdetud)	135	85

SVR süstoolne vererõhk, DVR diastoolne vererõhk

Tabel 4.
Erinevate vererõhumõõtmise protseduuride puhul kasutatavad piirväärtused (mm Hg) hüpertensiooni diagnoosimisel

Tabel 5.
Isoleeritud kliiniline
e. valge kitli
hüpertensioon

Diagnoos	Arsti vastuvõtul mõõdetud vererõhu väärtused on korduvalt $\geq 140/90$ mm Hg, ambulatoorse vererõhumonitooringu ajal mõõdetud vererõhk $< 125/80$ mm Hg.
Uuring	Välja selgitada võimalikud metaboolsed riskifaktorid ja sihtorganite kahjustus.
Ettekirjutus	Elustiili muutmine ja patsiendi jälgimine. Medikamentoosne ravi, kui esinevad sihtorganite kahjustused.

skeemi korrigeerimisel. Ravi korrigeerimine saab toimuda ainult arsti poolt.

Hiljuti avaldatud uurimuste põhjal telefoni kaudu sisestatud ise mõõdetud vererõhu väärtuste salvestamise (telemeetria) kohta on avaldatud arvamust, et see protseduur võiks antihüpertensiivse ravi tiitrimise protsessi lühendada ning vererõhu ohjamist parandada, kuid tõestusmaterjal siinkohal on veel esialgse iseloomuga [69].

Vererõhu mõõtmine füüsilise koormuse ja laboratoorse stressi-testi ajal

On täheldatud, et süstoolse vererõhu mõõtmine veloergomeetria ajal on väga tundlik marker nii vererõhu edaspidise tõusu suhtes kui kardiovaskulaarse riski suhtes ning hüpertensiooni väljakujunemise riski suhtes normotensiivses populatsioonis. Diastoolse vererõhu mõõtmist veloergomeetria ajal peetakse vähem täpseks ning tulemusi liiga kõikumateks. Treadmilli kohta puuduvad süsteemsed uurimused. Kuigi ei ole veel leitud täpset füüsilise koormuse puhust vererõhu piirväärtust, mille abil eristada normo- ja hüpertensiivseid indiviide [70], ollakse siiski arvamusel, et kõrge vererõhk selles situatsioonis sisaldab lisainformatsiooni [71, 72]. Süstoolse vererõhu tõus > 200 mm Hg veloergomeetria esimese 6 minuti jooksul prognoosib keskealiste meeste seas kardiovaskulaarse suremuse riski kahekordset tõusu. Kui hüpertensiivsel indiviidil esineb füüsilise koormuse puhune väljutusmahu

tõusu vähenemine, siis kaotab ka koormuspuhune vererõhu dünaamika oma iseseisva prognostilise väärtuse [73]. Siiski omastatakse koormuspuhusele vererõhu tõusule vaid lisainformatiivne tähtsus ning rutiintoimingute hulka seda protseduuri ei arvata.

Laboratoosete stressi-testide käigus mõõdetud vererõhu väärtustel ei ole tõestatud prognostilist väärtust [74].

Isoleeritud kliiniline ehk valge kitli hüpertensioon

Esineb indiviide, kelle vererõhk on vastuvõtul pidevalt kõrge, hoolimata normaalsest vererõhust nii kodus kui ambulatoorse vererõhumonitooringu ajal. Seda tuntakse laiemalt kui valge kitli hüpertensiooni [75], kuigi peaks eelistama terminit isoleeritud kliiniline hüpertensioon. Seda seetõttu, et meditsiinasutuses mõõdetud vererõhu tõus ei ole seotud suhtlemisest arsti või medistiiniga, s.t. tõelise valge kitli efektiga [76]. Isoleeritud kliinilise hüpertensiooni levimus on umbes 10% üldpopulatsioonist [77]. On teada, et isoleeritud kliinilise hüpertensiooni korral on kardiovaskulaarne risk väiksem kui kõrge vererõhu väärtuste puhul, mis mõõdetud arsti vastuvõtul ja ambulatoorse monitooringu käigus [77]. Kuna on täheldatud mitmete metaboolsete häirete ja organkahjustuste olemasolu isoleeritud kliinilise hüpertensiooni korral, võib järeldada, et tegemist ei ole siiski ohutu kliinilise situatsiooniga [78].

Nagu näidatud tabelis 5, on isoleeritud klii-

Faktiruum 3. **Seisukoht vererõhu** **mõõtmise kohta**

- Arsti vastuvõtul või kliinikus mõõdetud vererõhu väärtustel on määrav tähtsus.
- Ambulatoorne vererõhu monitooring omab täiendavat tähendust, kui:
 - arsti vastuvõtul mõõdetud vererõhu väärtused varieeruvad nii sama kui erinevate visiitide käigus;
 - madala kardiovaskulaarse riskiga indiviidil esineb vastuvõtul kõrge vererõhk;
 - vastuvõtul ja kodus mõõdetud vererõhu väärtused on väga erinevad;
 - kahtluse all on ravimresistentsus;
 - patsient osaleb (ravim)uuringus.
- Julgustada vererõhu mõõtmist kodus kui:
 - on vaja lisainformatsiooni;
 - on vaja tõsta ravisoostumust.
- Soovitada vältida vererõhu mõõtmist kodus, kui:
 - see põhjustab patsiendi ärevust;
 - see põhjustab raviskeemi muutmist patsiendi enda poolt.
- Vererõhu normväärtused on erinevad olenevalt mõõtmise protseduurist ja situatsioonist (vastuvõtul mõõdetud, ambulatoorse monitooringu käigus või kodus, vt tabel 4).

nilist hüpertensiooni alust diagnoosida, kui arsti vastuvõtul mõõdetud vererõhu väärtused on korduvalt $\geq 140/90$ mm Hg ning ambulatoorse vererõhumonitooringu ajal mõõdetud väärtused jäävad $< 125/80$ mm Hg. Diagnoos võib põhineda ka kodusel vererõhu mõõtmise tulemustel (mitme päeva keskmine väärtus $< 135/85$ mm Hg). Diagnoosile peaks järgnema metaboolsete riskifaktori ning organkahjustuste väljaselgitamine. Organkahjustuse või kõrge kardiovaskulaarse riski olemasolul tuleks alustada medikamentoosse ravi. Kui otsustatakse mitte-medikamentoosse ravi kasuks, siis tuleb tihendada järelkontrolli elustiili muutuste jälgimiseks ja vererõhu kontrolliks.

Mõnevõrra harvem situatsioon, vastand isoleeritud kliinilisele hüpertensioonile, on isoleeritud ambulatoorne hüpertensioon, kus kõrgenenud vererõhu väärtuseid mõõdetakse vaid ambulatoorse vererõhumonitooringu käigus ning vastuvõtu vererõhk on alati $< 140/90$ mm Hg [79]. Neil isikuil esineb organkahjustusi sagedamini [80].

Perekonna- ja haigusanamnees

Perekonnaanamnees peaks olema põhjalik, pöörates erilist tähelepanu selliste haiguste perekondlikule esinemisele nagu hüpertensioon, diabeet, düslipideemia, kardiovaskulaarhaigus varases eas, insult ja neeruhaigus (vt. faktiruut 4).

Haigusanamnees peaks sisaldama järgmist informatsiooni:

1. Kõrge vererõhu ajaline kestus ja eelnevalt mõõdetud vererõhu väärtused.

2. Sekundaarsele hüpertensioonile omase sümptomaatika olemasolu ning vererõhku tõstvate ravimite jm. ainete kasutamine (lagrits, kokaiin, amfetamiin, suukaudsed rasestumisvastased preparaadid, steroidhormoonid, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, erütropoetiin, tsüksloporiin).

3. Elustiili kirjeldus, näiteks rasva hulk toidus (eriti loomne rasv), soola ja alkoholi tarvitamine, suitsetamine ja füüsiline koormus, kehakaalu tõus peale puberteediiga.

4. Selliste haiguste anamnees ning sümptomaatika nagu koronaarhaigus, südamepuudulikkus, aju- ja perifeersed vaskulaarsed haigused, neeruhaigused, diabeet, podagra, düslipideemia, bronhospasm jt. olulised haigused ning nende ravi.

5. Eelnev antihüpertensiivne ravi, selle tulemused ning võimalikud kõrvaltoimed.

6. Isiklikud, perekondlikud ning keskkonnafaktorid, mis võivad mõjutada nii vererõhku, kardiovaskulaarset riski kui ka ravitulemusi.

Füüsikaline uurimine

Lisaks vererõhu mõõtmisele peaks füüsikaline uurimine sisaldama võimalike riskifaktori (eriti abdominaalne rasvumine), sekundaarse hüpertensiooni põhjuste ja organkahjustuse väljaselgitamist (faktiruut 5).

1. Kõrge vererõhu kestus ja eelnevalt mõõdetud vererõhu väärtused.
2. Sekundaarse hüpertensiooni tunnused:
 - (a) perekonnas neeruhaigus (polütsüstiline neeruhaigus);
 - (b) neeruhaigus, kuseteede haigus, hematuuria, analgeetikumide liigtarvitamine (neeruparenhüümi kahjustus);
 - (c) ravimite vm. ainete tarvitamine (suukaudsed rasestumisvastased preparaadid, lagrits, karbenoksoloon, ninatilgad, kokaiin, amfetamiin, steroidhormoonid, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, erütropoetiin, tsüksloporiin);
 - (d) higistamise, peavalu, ärevuse või tahhükardia episoodid (feokromotsütoom);
 - (e) lihasnõrkus või krambihood (hüperaldosteronism).
3. Riskitegurid:
 - (a) anamneesis või perekonnaanamneesis hüpertensioon või kardiovaskulaarhaigus;
 - (b) anamneesis või perekonnaanamneesis hüperlipideemia;
 - (c) anamneesis või perekonnaanamneesis diabeet;
 - (d) suitsetamine;
 - (e) toitumisharjumused;
 - (f) rasvtõbi ja füüsiline koormus;
 - (g) isiksuse tüüp.
4. Organkahjustuse tunnused:
 - (a) aju ja silmad: peavalu, pearinglus, nägemishäired, transitoorsed isheemilised atakid, sensoorsed või motoorsed häired;
 - (b) süda: tahhükardia, valu rindkeres, õhupuudus, turse pahklupiirkonnas;
 - (c) neerud: janu, polüuuria, noktuuria, hematuuria;
 - (d) perifeersed arterid: külmad jäsemed, vahelduv lonkamine.
5. Eelnev antihüpertensiivne ravi:
 - (a) kasutatud ravimid, toime kirjeldus ning kõrvaltoimed.
6. Isiklikud, perekondlikud ja keskkonnafaktorid.

Faktiruut 4. Perekonnaanamneesi ja haigusanamneesi võtmise juhised

Faktiruu 5.
Füüsikaline uurimine
sekundaarse hüpertensiooni ja organkahjustuse väljaselgitamiseks

Sekundaarse hüpertensiooni ja organkahjustuse tunnused

- Cushingi sündroomile omased tunnused.
- Neurofibromatoosile omased naha pigmentatsiooni muutused (feokromotsütoom).
- Neerude palpatsioonil suurenenud neerud (polütsüstilised neerud).
- Kahin neeruarteri projektsioonis (renovaskulaarne hüpertensioon).
- Kahin südame ja rindkere auskultatsioonil (aordikoarktatsioon või aordi haigused).
- Vähenenud ja hilinenud femoraalne vererõhk (aordikoarktatsioon või aordi haigused).

Organkahjustuse tunnused

- Aju: kahinad kaelaveresoontel, motoorsed või sensoorsed häired.
- Reetina: funduskoopial reetina hemorraagiad, eksudaadid ja papilliödeem.
- Süda: tiputõuke asukoha ja iseloomu muutused, rütmihäired, galopp-rütm, paisuräginad kopsus, kopsuturse.
- Perifeersed arterid: pulsi tugevuse langus või pulsi puudumine, pulsside asümmeetria, külmad jäsemed, isheemilised nahahaavandid.

Laboratoorsed uurimused

Laboratoorsete uurimuste eesmärgiks on võimalike lisariskifaktorite, sekundaarse hüpertensiooni ja organkahjustuse olemasolu väljaselgitamine (faktiruu 6). Senini vaieldakse rutiinuurimusteks vajalike laboriuurimuste nimekirja pikkuse üle. Ollakse nõus, et alustada tuleks siiski lihtsamate uurimustega, kuid vajadusel võiks kasutada ka komplitseeritud uurimusmeetodeid. Mida noorem patsient, mida kõrgem vererõhk, ning mida kiirem on olnud hüpertensiooni progresseerumine, seda üksikasjalikum peaks olema diagnostiline protsess.

Euroopa kontekstis, kus kardiovaskulaarhaigus on haigestumuse ja suremuse peapõhjuseks, peaks rutiinse laboratoorse uurimuse nimekirja

kuuluma: vereanalüüs – veresuhkur (eelistatult tühja kõhuga), üldkolesterool, HDL-kolesterool, triglütseriidid, kusihape, kreatiniin, naatrium, kaalium, hemoglobiin ja hematokrit; uriinanalüüs ja EKG. Kui tühja kõhu veresuhkur on $\geq 6,1$ mmol/l, siis peaks mõõtma ka täiskõhu veresuhkru või teostama glükoosi koormustesti [81, 82]. Kui tühja kõhu veresuhkur on 7,0 mmol/l ning veresuhkur 2 tundi peale sööki on 11 mmol/l, on alust diagnoosida diabeeti [81, 82]. Seoses primaarpreventiivse tõendusmaterjaliga CRV kasutamise kohta [41], on tema mõõtmine soovitatav kõrgtundliku meetodiga, eriti kui hüpertensioonile kaasneb metaboolne sündroom [42].

Faktiruu 6.
Laboratoorsed uuringud

Rutiinuuringud:

- Veresuhkur plasmast (eelistatult tühja kõhuga)
- Seerumi üldkolesterool
- Seerumi HDL-kolesterool
- Seerumi triglütseriidid (tühja kõhuga)
- Seerumi kusihape
- Seerumi kreatiniin
- Seerumi kaalium
- Hemoglobiin ja hematokrit
- Uriinanalüüs (testriba meetod)
- EKG

Soovitavad uuringud:

- EhhoKG
- Ultraheliuuring kaela (ja reie) veresoontest
- Kõrgtundlik-CRV
- Mikroalbuminuuria (rutiinest diabeetikuil)
- Proteiinuuria (kui testiribaga uriinis valk positiivne)
- Funduskoopia (raske hüpertensiooni korral)

Vajadusel spetsialiseeritud lisauuringud:

- Komplitseeritud hüpertensiooni puhul: testid aju-, südame- ja neerufunktsiooni hindamiseks
- Sekundaarse hüpertensiooni põhjuste uuringud: reniini, aldosterooni ja katehoolamiinide määramine; angiograafia; neerude ja neerupealiste ultraheli; kompuuter-tomograafia; aju magnetresonantstomograafia

Organmuutuste uurimine

Kuna sihtelundite kahjustusel on oluline mõju kõrgvererõhuga patsiendi kardiovaskulaarse riski kujunemisele (tabel 2 ja 3), tuleb organmuutusi hoolikalt uurida. Vastsed uurimused on näidanud, et ilma vasaku vatsakese hüpertroofia ehhokardiograafilise uurimiseta ja ilma veresoone (unearteri) seinaga või naastu ultraheliuurimisteta eksitakse kuni 50% kõrgvererõhuga isikute riski hindamisel, arvates nad alusetult madala või mõõduka riski rühma, kuigi südame või veresoonte muutused tingivad neil kõrgema riski [45]. Seepärast soovitatakse ehhokardiograafia ja veresoonte ultraheliuurimuste teostamist, eriti sellistel patsientidel, kellel on eelnevatel uurimustel, näiteks elektrokardiograafial, jäänud organmuutused avastamata. Samuti soovitatakse teostada mikroalbuminuuria uurimused, sest veenev tõendusmaterjal kinnitab, et mikroalbuminuuria on tundlikuks organmuutuste näitajaks mitte ainult diabeedi, vaid ka hüpertensiooni puhul.

Et organmuutuste jälgimine on oluline mitte ainult kardiovaskulaarse riski hindamisel, vaid ka patsiendi kliinilisel jälgimisel ning ravi tulemuslikkuse uurimisel, tuleb organmuutuste uurimisel järgnevalt üksikasjalikumalt peatuda.

Süda

Elektrokardiograafia peab olema kõigi kõrgvererõhuga isikute tavapärase uurimise osaks avastamiseks isheemiat, erutusjuhtehäireid või rütmihäireid. Selle meetodi tundlikkus vasaku vatsakese hüpertroofia avastamisel on madal, kuid uurimused näitavad, et positiivne Sokolow-Lyonsi indeks ($SV_1 + RV_{5-6} > 38$ mm) või modifitseeritud Cornelli indeks (> 2440 mm/ms) võivad olla kardiovaskulaarsete sündmuste sõltumatuks ennustajaks [83]. Cornelli indeks (QRS voltaaži ja kestvuse korrutis) on osutunud edukaks kriteeriumiks vasaku vatsakese hüpertroofiaga patsientide valikul interventsionaalse ravimiuurimise teostamisel [84]. Elektrokardiograafiat võib kasutada ka suuremat riski näitavate vatsakese ülekoormuse tunnuste hindamiseks [83]. Nii vasaku vatsakese hüpertroofia avastamisel [85] kui ka kardiovaskulaarse riski hindamisel [86] on ehhokardiograafia elektrokardiograafiast kaheldamatult palju tundlikum. Ehhokardiograafia kättesaadavus on Euroopa riikides oluliselt paranenud. Seepärast soovitatakse seda uurimust kasutada ravi suunamisel ning raviotsuste langetamisel, et täpsustada kõrgvererõhuga patsiendi riski [45]. Ehhokardiograafiliselt tuleb mõõta vaheseina ja tagaseina paksust, vasaku vatsakese lõppdiastoolset läbimõõtu ning arvutada üldkättesaadavate valemite järgi vasaku vatsakese mass [87]. Kuigi vasaku vatsakese massi indeksi ja kardiovaskulaarse riski vaheline seos on pidev, on laialt kasutusel ehhokardiograafiliselt määra-

tud hüpertroofia piirväärtused: meestel 125 g/m^2 ja naistel 110 g/m^2 . On näidatud, et riski hindamise seisukohalt on oluline ka kontsentrilise ja ekstsentrilise hüpertroofia eristamine ja kontsentrilise remodelleerimise hindamine, kasutades seinapaksuse ja õõne raadiuse suhet (kontsentriiline hüpertroofia $> 0,45$) [88]. Kirjeldatud on hüpertroofiaga kaasneva fibroosi kvantitatiivse hindamise ehhokardiograafilisi meetodeid (ehhoreflektiivsus [89], tagasipeegeldus [90]), kuid hetkel piirdub nende tähtsus vaid teadusuurimustega. Lisaks eelnevale saab ehhokardiograafia uurida südame süstoolset funktsiooni müokardi lühenemise näitaja abil. Seda peetakse usaldusväärseks parameetriks kardiovaskulaarsete sündmuste ennustamisel [91, 92]. Lisaks sellele on võimalik iseloomustada vasaku vatsakese diastoolset lõõgastumist (nn. diastoolset funktsiooni) Doppler ehhokardiograafial mitraalklapi verevoolult registreeritud E- ja A-punkti amplituudi suhte alusel (ja täpsemini, lisades varajase süstoolse lõõgastusaja väärtuse ning registreerides verevoolu kopsuveeni suubumiskohal vasakusse kotta) [93]. Käigusolevate uurimustega püütakse selgitada, kas nn. diastoolse düsfunktsiooni ehhokardiograafilised markerid võimaldavad ennustada südamepuudulikkuse kliiniliste tunnuste (hingelduse või koormustaluvuse languse) tekkimist ilma süstoolse düsfunktsiooni tunnusteta, nagu see sageli esineb hüpertensiooni korral või vanuritel (nn. diastoolne südamepuudulikkus) [92]. Lõpuks, ehhokardiograafia võimaldab avastada isheemiat või armist tingitud vasaku vatsakese kontraktiilsuse häireid, aga samuti süstoolset düsfunktsiooni. Teisi südame seisundi uurimise meetodeid (magnetuuringused, südame stsintigraafia, koormustestid, koronarograafia) kasutatakse erinäidustustel: südame isheemiatõve diagnostika, kardiomiopaatia diagnostika jm.). Rindkere röntgenipilt võib sageli olla väärtuslikuks lisauurimuseks, kui on vaja täiendavaid andmeid suurte veresoonte või kopsuringe seisukorra kohta.

Veresooned

Unearterite ultraheliuurimused intima-meedia paksuse mõõtmisega ja naastu hindamisega [94] võimaldavad ennustada nii insuldi kui müokardi infarkti riski, nagu on korduvalt näidatud uurimustes [95–100]. Hiljuti on näidatud, et kõrgvererõhuga patsientide riski täpsel hindamisel on unearterite ultraheliuurimise ehhokardiograafia väärtuslikuks täienduseks [45]. Kuigi unearteri intima-meedia paksuse ja kardiovaskulaarsündmuste riski vahel on pidev seos, võib kasutada olulisele kahjustusele viitava läviväärtusena $> 0,9$ mm.

Kasvav huvi süstoolse vererõhu väärtuse ja pulsirõhu väärtuse kui kardiovaskulaarsündmuste riski kajastajate vastu [101] (vt. eespool), mida

on õhutanud ravimuurimustes tõendatud kasu süstoolse rõhu alandamisest vanuritel või isoleeritud süstoolse hüpertensiooni korral, on sundinud otsima meetodeid suurte arterite elastsuse hindamiseks. Sellesuunalised uurimused on andnud palju väärtuslikku informatsiooni patofüsioloogia, farmakoloogia ja ravitaktika valdkonnast [102, 103]. Kasutatud uurimismeetoditest on kaks leidnud arendamist võimaliku diagnostikatöö tarbeks, nimelt pulsiline kiiruse mõõtmine [104] ja augmentatsiooni indeksi mõõtmine [10, 105]. Mõlemad on huvipakkuvad, eriti arvestades andmeid, et rõhk aordis (s.t. südamele ja ajule toimiv rõhk) võib erineda rõhust olavare arterites ning võib seega olla oluline kliinilise kulu seisukohalt [104, 106] ja võib perifeerselt rõhust erinevalt reageerida antihüpertensiivsetele ravimitele. Mõlemad meetodid vajavad siiski täiendavat testimist prospektiivsetes uurimustes, et kindlaks teha nende prognoostiline väärtus.

Lõpuks, kardiovaskulaarse kahjustuse varajase markerina on laialdast huvi pakkunud endoteeli düsfunktsioon ja endoteeli kahjustus [107, 108]. Kuigi need uurimused on oluliselt arendanud meie arusaamist hüpertensioonist ja selle tüsistustest, jääb endoteeli funktsiooni kahjustuse prognoostiline tähendus hüpertensiooni korral oodatust tagasihoidlikumaks [109]. Enamgi veel, meetodid, mida on kasutatud endoteeli reaktsiooni uurimiseks erinevate mõjurite suhtes, on hüpertensiivse patsiendi kliinilise uurimise seisukohalt kas liialt invasiivsed või väga töö- ja ajamahukad. Tõenäoliselt võimaldavad endoteeli aktiivsust, düsfunktsiooni või kahjustust kajastavate tsirkuleerivate markerite (NO ja selle metaboliidid, endoteliinid, tsütokiinid, adhesioonimolekulid jt.) uurimused peatselt läbi viia vajalikud prospektiivsed vaatlused ning tõenäoliselt rakendada need tunduvalt lihtsamad testid kliinilisesse praktikasse [110], nagu näitab C-reaktiivse valguga saadud kogemus [41].

Neerud

Hüpertensioonist tingitud neerukahjustuse diagnoosimise aluseks on vereseerumi kreatiniini sisalduse kõrgenemine, vähenenud kreatiniini kliirens (mõõdetud või arvatud) või valgu eritumine uriiniga koguses, mis on tavameetoditega kas avastatav (makroalbuminuuria) või mitte (mikroalbuminuuria). Kergeks neerupuudulikkuseks peetakse olukorda, kui seerumi kreatiniini sisaldus on vähemalt 133 $\mu\text{mol/l}$ (1,5 mg/dl) meestel ja 124 $\mu\text{mol/l}$ (1,4 mg/dl) naistel [111, 112] või kui arvutuslik kreatiniini kliirens on alla 60–70 ml/min [40]. Kreatiniini kliirens on võimalik välja arvutada ka ilma ööpäevase uriini kogumiseta, kasutades vastavaid valemeid, mis arvestavad vanusest, sugu ja keha suurust [112]. Seerumi kreatiniini või kusihappe sisaldus võib

vahel veidi suureneda antihüpertensiivse ravi alustamisel või ravimiannuste tõstmisel ning seda ei saa tõlgendada neerukahjustuse progresseerumisenähtena. Hüperurikeemiat, mida defineeritakse kui kusihappe sisalduse suurenemist üle 416 $\mu\text{mol/l}$ (7 mg/dl), esineb tihti ravimata hüpertoonikutel ning see korreleerub olemasoleva nefroskleroosiga [113].

Seerumi kreatiniini kontsentratsiooni suurenemine osutab glomerulaarfiltratsiooni vähenemisele; albumiini või valgu uriiniga eritumise suurenemine osutab glomerulaarfiltratsiooni barjääri kahjustusele [114]. On näidatud, et mikroalbuminuuria ennustab diabeetilise nefropaatia manifesteerumist nii tüüp 1 kui tüüp 2 diabeedi korral [115], samal ajal kui proteiinuuria osutab tavaliselt väljakujunenud neeruparenhüümi kahjustusele [114]. Uurimused näitavad, et diabeedita hüpertoonikul ennustab mikroalbuminuuria isegi alaläivate väärtuste korral [116] kardiovaskulaarsete sündmuste ohtu [117–119]. Tervikpopulatsiooni tasandil läbi viidud uurimused on näidanud pidevat seost uriiniga valgu eritumise ning kardiovaskulaarse ja mittekardiovaskulaarse suremuse vahel [120].

Paljudel kõrgevererõhuga patsientidel võidakse eeltoodud parameetrite alusel avastada neerukahjustust, mis osutab suure tõenäosusega võimalikule kardiovaskulaarsündmusele või surmale [39, 40, 121, 122]. Seepärast soovitatakse seerumi kreatiniini sisalduse määramist (ja kreatiniini kliirensi arvutamist vanuse, soo ja keha suuruse alusel) [112], seerumi kusihappe sisalduse ja proteiinuuria (testribaga) uurimist kõikidel kõrgevererõhuga patsientidel. Mikroalbuminuuriat tuleks analüüsida kõigil diabeediga patsientidel ning, kui iganes võimalik, diabeedita hüpertoonikutel (negatiivse testriba analüüsiga patsientidel). Tuleks analüüsida öist uriini, kasutades valideeritud laboratoorset meetodikat ning väljendades valgu eritust kreatiniini erituse suhtes (ealiselt korrigeeritud albumiini ja kreatiniini suhe) [115, 123].

Silmapõhi

Erinevalt 1930-ndatest aastatest, kui Keith, Wagener ja Baker esitasid hüpertensiivse retinopaatia 4-astmelise klassifikatsiooni [124], tulevad tänapäeval haiged arsti juurde reeglina haiguse varases järgus ning silmapõhja hemorraagiad ja eksudaate (retinopaatia 3. aste) ning papillaarödeemi (4. aste) nähakse kliinilises praktikas väga harva. Klassifikatsiooni 1. ja 2. astmele vastavaid arterioolide muutusi esineb sageli, kuid puudub tõendusmaterjal nende tunnuste prognoostiline väärtuse olulisuse kohta. Äsja läbi viidud uurimuses [43], milles osales 800 ambulatoorsel ravil viibivat kõrgevererõhuga patsienti, leiti

1. ja 2. astme retinopaatiat 78% juhtudest, samas kui unearteri naastud avastati 43%, vasaku vatsakese hüpertroofia 22% ja mikroalbuminuuria 14% uuritute. Seetõttu pole kindel, et 1. ja 2. astme retinopaatiat saaks kasutada organkahjustuse tõendamiseks üldise kardiovaskulaarse riski hindamise seisukohalt, kuid 3. ja 4. astme retinopaatiat osutab kindlalt rasketele hüpertensiooni tüsistustele. Välja on töötatud ka selektiivsemad silmapõhja uurimise meetodid, kuid nende rakendused jäävad teadusuuringuste valdkonda [125].

Peaaju

Insuldi läbi põdenud haigetel võimaldavad kaasaegsed kuvamismeetodid varasemast paremini tuvastada kahjustused, nende laadi ja asukoha [126]. Pea piirkonna kompuutertomograafia (KT) on insuldi puhul standarduurimuseks, kuid kui välja jätta intrakraniaalse hemorraagia diagnostika, on seda meetodit jõuliselt asendamas magnetuurimus (MU). Difusioon-kaalutud MU võimaldab avastada isheemilise kahjustuse juba minutite jooksul pärast arteri sulguse tekkimist. Enamgi veel, FLAIR-sagedustel registreeritud MU võimaldab paremini kui KT avastada kliiniliselt tumma ajuinfarkti, millest suurem osa on väikesekoldelisi ning sügaval asetsevad (nn. lakunaarsed infarktid). Kahes populatsiooniuuringuses (Cardiovascular Health Study [127] ja Atherosclerosis Risk in Community Study [128]) on näidatud, et MU võimaldas tuvastada üle 3-millimeetrised infarktid vastavalt 28% ja 11% isikutest. Vaatamata nende andmete kliinilisele tähendusele, ei võimalda MU halb kättesaadavus ja MU pikk ajaline kestvus piisavalt kasutada seda meetodit vanemaealiste hüpertoonikute tavapäraseks uurimiseks. Kuid seda meetodit tuleks senisest enam kasutada kõikide haigusjuhtude korral, kui patsient esitab neuroloogilisi kaebusi, eriti mäluhäirete korral. Lõpetuseks, et vanemaealiste patsientide kognitiivsed häired on vähemalt osaliselt tingitud kõrgvererõhust [129, 130], tuleb kasutada eakate patsientide kliinilisel uurimisel senisest sagedamini sobilikke kognitiivse funktsiooni teste.

Sekundaarse hüpertensiooni avastamine

Vererõhu kõrgenemise spetsiifiline põhjus on avastatav väiksemal osal (vähem kui 5% kuni 10%) täiskasvanud patsientidest. Esmast informatsiooni sekundaarse hüpertensiooni avastamiseks annavad anamnestiline ja füüsikalne uurimus ning laboriuuringused (faktiruum 4–6). Sekundaarsele hüpertensioonile viitavad väga kõrged vererõhu väärtused, hüpertensiooni järsk

algus ja allumatus medikamentoosle ravile. Sellistel juhtudel tuleb rakendada spetsiifilisi diagnostikaprotseduure, mida on järgnevalt kirjeldatud.

Renaalne hüpertensioon

Neeruparenhüümi kahjustus on sagedasim sekundaarse hüpertensiooni põhjus. Kõrgvererõhuga patsiendi füüsikalisel uurimisel ülakõhus bilateraalselt avastatav lisamass on enamasti tingitud polütsüstilistest neerudest ning osutab ultraheliuurimuse vajadusele. Ultraheliuurimus on neerude anatoomiliste iseärasuste uurimisel praktiliselt täielikult asendanud intravenoosse urograafia. Intravenoosse urograafia korral manustatakse veenisisesi potentsiaalselt nefrotoksilist kontrastainet, samas kui ultraheliuurimus on mitteinvasiivne ning võimaldab saada vajalikku anatoomilist infot vajalikus mahus (neerude suurus ja kuju, kortikaalkihi paksus, äravoolusüsteemi obstruktsioon, viited neerukasvajale) [131]. Neeruparenhüümi kahjustuse avastamisel on sobilikeks funktsionaalseteks sõeltestideks valgu, erütrotsüütide ja leukotsüütide uurimus uriinist ning seerumi kreatiniini kontsentratsiooni uurimus [132, 133]. Need uurimused tuleb teha kõigil hüpertensiooniga patsientidel. Neeruparenhüümi kahjustuse saab välistada, kui uriinianalüüs ning seerumi kreatiniini väärtus on korduvalt normis. Erütrotsüütide ja leukotsüütide leid uriinis peab saama kinnitust uriinisademe mikroskoopiaal. Kui sõeluuringused annavad neeruparenhüümi kahjustusele viitava positiivse tulemuse, tuleb alustada üksikasjalike neeruuuringustega.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Renovaskulaarne hüpertensioon on sagedaselt teine sekundaarse hüpertensiooni põhjus. Ligikaudu 75% juhtudest on neeruarteri stenoos põhjustatud ateroskleroosist (oluline põhjus just vanemaealistel). Fibromuskulaarset düsplaasiat esineb kuni 25% juhtudest (sagedasem põhjus nooremaelistel). Neeruarteri stenoosi tunnusteks on kahjustuse poolel kuuldav kahin, hüpokalieemia, polüglobulia ja progresseeruv neerufunktsiooni kahjustus, kuid paljudel renovaskulaarse hüpertensiooniga patsientidel ei ilmne need tunnused. Näiteks on kahin neeruarteril kuuldav vaid ligi 40% neeruarteri stenoosiga patsientidest. Sõeluuringusena võib kasutada sonograafilist neeru pikimõõtu. Samas peab arvestama, et kuigi neerude pikimõõtude erinevust üle 1,5 cm peetakse tavaliselt neeruarteri stenoosile viitavaks, esineb selline erinevus vaid ligi 60–70% renovaskulaarse hüpertensiooni juhtudest. Värvidopplersonograafial arvutatav maksimaalne süstoolne verevoolu kiirus neeruarteris ja perifeerse vastupanu näitajad või-

maldavad avastada neeruarteri stenoosi, eriti kui see paikneb arteri proksimaalses osas [134]. Kogenud spetsialisti kätes on see meetod väga tundlik ja väga spetsiifiline, kuid ta on väga sõltuv spetsialisti oskustest [135]. Uurimused näitavad, et tulevikus võib saada renovaskulaarse hüpertensiooni korral neeruveresoonte valikuurimuseks kolmemõõtmeline gadoliiniumkontrastainega magnetangiograafia [136]. Mõnede autorite teatel on selle meetodi tundlikkus üle 95% [137]. Teiseks sarnase tundlikkusega kuvamismeetodiks on spiraalkompuutertomograafia, mille teostamine eeldab joodisisaldava kontrastaine manustamist ning suhteliselt suurt röntgenikiirguse doosi. Kui neeruarteri stenoosi tõenäosus on väga kõrge, tuleb diagnoosi kinnitamiseks teostada neeruarterite digitaalne subtraktsiooni angiograafia. See invasiivne protseduur on jäänud neeruarteri stenoosi avastamisel kuldstandardiks. Neeruveenide reniini võrdlev uurimine eeldab mõlema neeruveeni kateteriseerimist ning üheaegse proovi võtmist neeruveenidest ning alumisest õonesveenist. Kuigi seda meetodit on kiidetud, ei ole see siiski saavutanud vastuvõetavat tundlikkust ega spetsiifilisust ning seda ei saa soovitada kasutamiseks söeluurimuseks. Rohkem andmeid toetab selle meetodi kasutamist arteriograafial avastatud neeruarteri stenoosi funktsionaalse tähenduse hindamiseks, kuid selles valdkonnas puudub veel lõplik selgus [127].

Feokromotsütoom

Feokromotsütoom on sekundaarse hüpertensiooni väga haruldaseks põhjuseks. Katehhoolamiinide (noradrenaliini ja adrenaliini) ning metanefriinide uurimine ööpäevasest uriinist võimaldab usaldusväärselt diagnoosida seda haigust. Meetodi tundlikkus on üle 95%. Enamikul feokromotsütoomi juhtudest on noradrenaliini, adrenaliini, normetanefriini ja metanefriini eritumine sedavõrd suurenenud, et haiguse olemasolu ei vaja täiendavat kinnitust [138]. Kui feokromotsütoomile viitavate kliiniliste tunnuste olemasolu korral on katehhoolamiinide ja nende metaboliitide eritumine marginaalselt suurenenud või normaalne, võib kasutada glükagooni stimulatsiooni testi. Selle testi korral mõõdetakse katehhoolamiinide sisaldust vereplasmas ning seda tohib teha pärast seda, kui patsient on efektiivselt ravitud alfa-adrenoblokaatoritega. Selline testile eelnev ravi aitab ära hoida olulist glükagooni manustamise järgset vererõhu tõusu. Ka klonidiini supressioonitesti korral uuritakse vereplasma katehhoolamiinide sisaldust. Seda testi kasutatakse kõrgvererõhuga patsientide avastamiseks, kellel sümptomaatilise närvisüsteemi suurenenud aktiivsus põhjustab katehhoolamiinide ja nende metaboliitide uriiniga eritumise mõningast suurenemist [139]. Pärast seda kui feokromotsütoom on kindlaks

tehtud, tuleb avastada tema lokalisatsioon. Et feokromotsütoom on sageli mõõtetelt suur ning paikneb neerupealises või selle vahetus läheduses, avastatakse ta sageli ultraheliuurimisel. Ultraheliuurimusest tundlikum meetod on kompuutertomograafia. Metajodobensüülguanidiiniga (MIBG) teostatav stsintigraafia on kasulik väljaspool neerupealist asuva feokromotsütoomi avastamiseks ning feokromotsütoomi metastaaside leidmiseks, sest ligi 10% feokromotsütoomidest on pahaloomulised.

Primaarne aldosteronism

Vereseerumi kaaliumisisalduse määramist peetakse primaarse aldosteronismi sõeluurimuseks. Siiski tuleb arvestada, et haiguse algfaasis on hüpokalieemia vaid ligi 80% patsientidest [140] ning mõnede autoriteetide väitel võib hüpokalieemia puududa isegi rasketel juhtudel [141]. Eeskätt mõlemapoolse neerupealiste hüperplaasiaga patsientidel võib seerumi kaaliumisisaldus olla normis või vaid veidi vähenenud [142]. Kui reniini sisaldust mõjutavad ravimid (beeta-adrenoblokaatorid, AKE-inhibiitorid, AR-blokaatorid ja diureetikumid) ära jätta, kinnitavad primaarse aldosteronismi esinemist madal plasma reniini aktiivsus (<1 ng/ml tunnis) ja plasma aldosterooni suurenenud tase. Plasma aldosterooni väärtuse (ng/dl) ja plasma reniini aktiivsuse (ng/ml tunnis) suhe, mis ületab 50, viitab suure tõenäosusega primaarsele aldosteronismile [142]. Primaarse aldosteronismi diagnoosi kinnitab fludrokortisooni supressiooni test: primaarse aldosteronismi korral alandab 4-päevane fludrokortisooni manustamine veeltgi plasma reniinisaldust, ilma et plasma aldosterooni sisaldus langeks alla läviväärtuse (5 ng/dl) [143]. Kuigi aldosterooni tootva kasvaja lokaliseerimiseks kasutatavatest kuvamismeetoditest rakendatakse sageli kompuutertomograafiat ja magnetuurimusi, tuleb silmas pidada, et neerupealiste morfoloogia ja funktsioon korreleeruvad omavahel halvasti ning mõned uurijad peavad usaldusväärsemaks meetodiks neerupealiste veenidest saadava vere analüüsimist, vaatamata sellele, et tegemist on invasiivse ning tehniliselt keeruka protseduuriga [141, 144].

Cushingi sündroom

Vererõhu kõrgenemine on Cushingi sündroomi korral väga sage, esinedes ligi 80% patsientidest. Sündroomile viitab sageli juba patiensendi kehaehitus. Kortisooli eritumine ööpäevas uriinis on praktikas kasutamiseks kõige mugavam ja kõige usaldusväärsem meetod. Kortisooli ööpäevane eritumine üle 110 nmol (40 µg) viitab suure tõenäosusega sellele sündroomile. Diagnoosi kinnitab 2-päevane madala annusega deksametasooni supressiooni test (0,5 mg

deksametasooni iga 6 tunni järel, kokku 8 annust) või öhtune deksametasooni supressiooni test (1 mg deksametasooni kell 23.00). Kahepäevane test loetakse positiivseks, kui teisel ööpäeval eritub uriiniga enam kui 27 nmol (10 µg) kortisooli. Öhtune deksametasooni supressiooni test loetakse positiivseks, kui plasma kortisooli sisaldus on deksametasooni manustamisele järgneval hommikul kell 8.00 on suurem kui 140 nmol/l (5 µg/dl). Kummagi supressioonitesti normileid välistab Cushingi sündroomi [145]. Positiivse tulemuse korral tuleb kasutada täiendavaid teste ja kuvamismeetodeid, et eristada Cushingi sündroomi erinevaid esinemisvorme [146].

Aordikoarktatsioon

Aordikoarktatsioon tuleb arvesse hüpertensiooni põhjusena harva, eeskätt lastel ja nooremaealistel patsientidel. Diagnoos on harilikult selge juba füsioloogilise uurimise alusel. Süstoolne kahin, mis võib aja jooksul muutuda katkematuks, on kuuldav rindkere eesseinalt, aga ka seljalt. Pulsilaine jõuab reiearterisse hiljem kui radiaalarterisse. Ülajäsemetelt mõõdetud vererõhk on kõrge, samas kui alajäsemetelt mõõdetud rõhk on madal või raskesti mõõdetav.

Ravimitest tingitud hüpertensioon

Olulisemad ravimid ja muud ained, mis võivad põhjustada vererõhu kõrge, on järgmised: lagrits, suukaudsed rasestumisvastased vahendid, steroidid, mittesteroidsed põletikuvastased vahendid, kokaiin, amfetamiinid, erütropoetiin, tsüklosporiinid. Anamneesi võtmisel tuleb patsienti küsitleda selliste ainete ja ravimite tarvitamise suhtes ning nende tarvitamise vajadusel tuleb vererõhu väärtusi hoolikalt jälgida.

Geneetiline analüüs

Geneetilisel analüüsil ei ole käesoleval ajal selget rolli kõrge vererõhuga isikute uurimisel. Kuigi kõrgvererõhuga patsiendi perekonnaanames viitab sageli asjaolule, et pärilikus mõjutab selle haiguse patogeneesi, jääb kõrge vererõhu sagedasim avaldusvorm, essentsiaalne hüpertensioon, heterogeense taustaga haiguseks, osutades selle haiguse etioloogia multifaktoriaalsusele ning taustaks olevatele polügeneetilistele häiretele [147, 148]. Mõnedes geenides esinevad variandid määravad ära, kui tundlik on konkreetne isik mingi keskkonnateguri [149] või ravimi [150] suhtes. Inimesel on avastatud mitmeid mutatsioone vererõhku kontrollivate süsteemide eest vastutavates geenides (näit. angiotensiini konverteeriv ensüüm, angiotensinogeen, angiotensiin-II-retseptor, alfa-

addutsiin ja amiloriiditundlik epiteeli naatriumkanal – ENaC), kuid nende täpne roll hüpertensiooni patogeneesis on jäänud seni ebaselgeks [147, 148]. Seepärast ei ole käesoleval ajal perspektiivne otsida konkreetse patsiendi hüpertensiooni eest vastutava kandidaatgeeni mutatsiooni. Harva esinevate päriliku hüpertensiooni monogeneetiliste vormide korral võib geneetiline uurimus olla kasulik spetsiifilise diagnoosi kinnitamiseks või välistamiseks. Hüpertensiooni monogeneetilisteks vormideks on Liddle'i sündroom (mida põhjustab ENaC-it aktiveeriv mutatsioon) [151]; mineralokortikoidide liia sündroom, mida iseloomustab mineralokortikoidide retseptori võimendunud stimulatsioon kortisooli poolt (mida põhjustab kortisooli kortisooniks konverteerivat ensüümi 11-beeta-hüdroksüsteroid-dehüdrogenaasi-tüüp-2 inaktiveeriv mutatsioon) [152] ning glükokortikoididega ravitav aldosteronism [153]. Viimase tekkimine on tingitud neerupealise glomeruloosväärtmes olemasolevast hübriidgeenist (mis kontrollib nii aldosterooni sünteesi kui 11-beeta-hüdroksülaasi aktiivsust) ja aldosterooni sünteesi suurenemist, kuna 11-beeta-hüdroksülaasi aktiivsus sõltub AKTH-st.

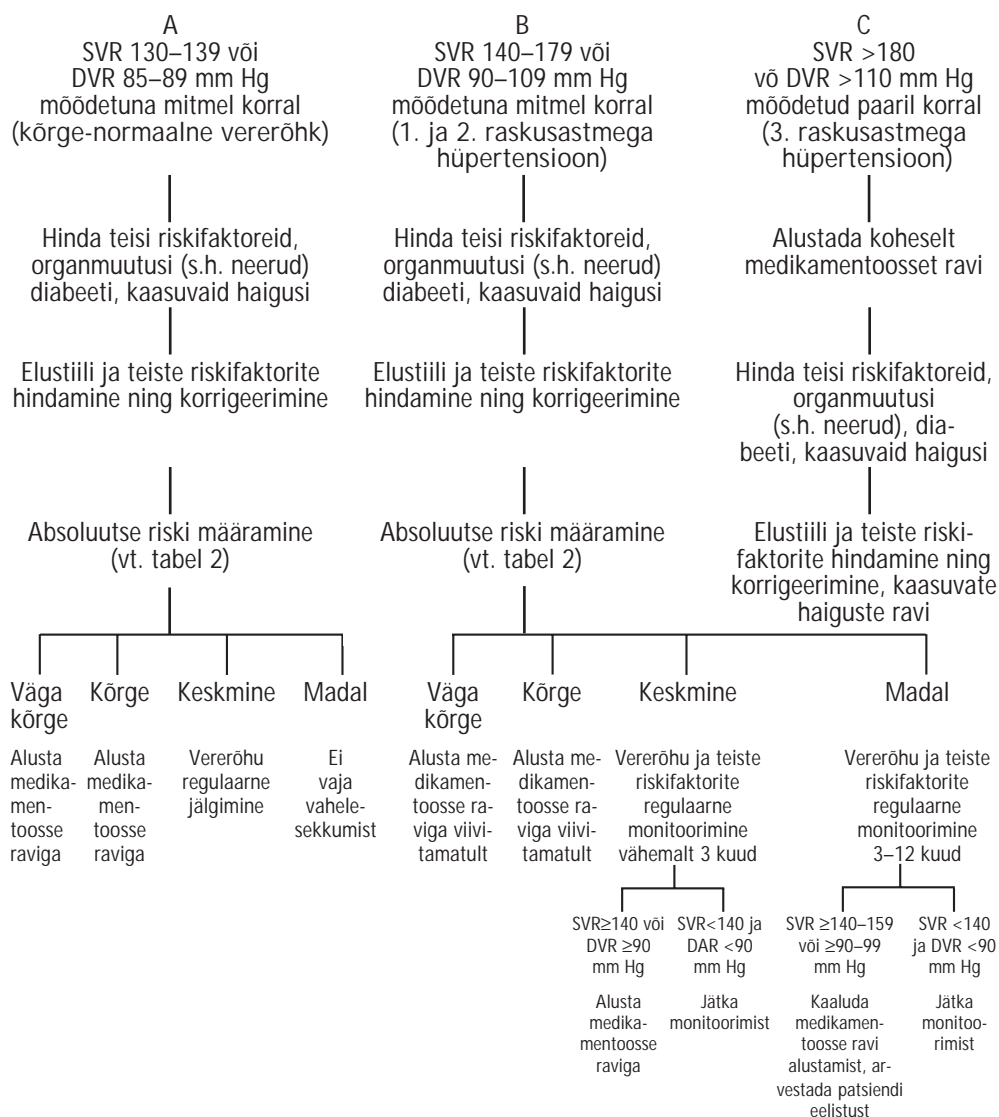
Arteriaalse hüpertensiooni ravi eesmärgid

Antihüpertensiivse ravi alustamine

Antihüpertensiivse ravi alustamisel lähtuvad ravijuhised peamiselt kahest kriteeriumist: (1) kardiovaskulaarse riski summaarne tase (tabel 2) ja (2) süstoolse ja diastoolse vererõhu väärtus (Tabel 1). Käesolev juhised lähtub antihüpertensiivse ravi alustamisel paljuski eelnevatest Euroopa Ühingute (3, 4) ja WHO/ISH (2) olemasolevatest juhistest, mis on kokkuvõtlikult toodud ära ka joonisel 1. Samas ei piirdu uus ravijuhis mitte ainult kerge, keskmise ja raske raskusastmega hüpertensiooni klassifikatsiooniga, vaid laiendab antud juhiste ka kõrge-normaalse hüpertensiooniga patsientidele. Samuti pööravad antud juhised suuremat tähelepanu ka raske hüpertensiooniga haige käsitlusele.

Kõrge-normaalse hüpertensiooniga haigete (süstoolne vererõhk 130–139 mm Hg ja diastoolne vererõhk 85–89 mm Hg) näidustus antihüpertensiivse ravi vajaduse kohta põhineb järgmiste teaduslike uurimuste tulemustel:

Joonis 1.
Antihüpertensiivse ravi
strateegia



SVR – süstoolne vererõhk, DVR – diastoolne vererõhk.

Lähtub süstoolse/diastoolse vererõhu väärtusest (A, B, C) ja kardiovaskulaarse riski summaarsest tasemest.

1. PROGRESS-uurimus (154) näitas, et insulti või transitoorset isheemilist atakki põdenud patsiendid (vererõhuväärtusega alla 140/90 mm Hg), kes jäeti ilma antihüpertensiivse ravita (platseebo grupp), esines 4 aasta jooksul kardiovaskulaarseid sündmusi umbes 17% (väga kõrge riskiga patsientide grupp). Samas haigetel, kellel rakendati antihüpertensiivset ravi, vähenes kardiovaskulaarsete haiguste risk umbes 24%.

2. Samasugustele järeldestele jõudis ka HOPE-uurimus (155) "normaalse" vererõhuga patsientide käsitlusel, kellel esines kõrge koronaarhaiguse risk.

3. Normaalse vererõhuga isikute ABCD-uurimus (156) (The ABCD-Normotensive trial) leidis, et II tüüpi diabeetikutel (vererõhu väärtusega alla 140/90 mm Hg) agressiivne vererõhu lan-

getamine andis positiivseid tulemusi nii insuldi preventioonis kui ka proteiinuuria progressiooni vähenemises.

4. Framinghami Südameuurimuse (The Framingham Heart Study) (157) alusel esines kõrge-normaalse vererõhu väärtusega meestel 10 aasta jooksul kardiovaskulaarseid sündmusi 10% (vahemik, mida antud juhised klassifitseerivad kui madal kaasuv risk).

Kuna hetkel on uurimused toestanud kõrge-normaalse vererõhu langetamise efektiivsust ainult insuldi järgselt (154), koronaarhaigetel (155) ja diabeetikutel (156), soovivad ka antud juhised antihüpertensiivset medikamentoose ravi ainult kõrge riskiga patsientidele (kõrge-normaalse vererõhu korral). Keskmise või madala summaarse riskiga patsientidele juhised kohest

medikamentooset ravi ei soovita, samas on vajalik regulaarne vererõhu monitooring. Suuremat kasu saadakse kerge ja keskmise riskiga patsientidel just eluviiside ja teiste riskifaktorite modifitseerimisest (s.h. suitsetamine).

Kerge ja keskmise raskusastmega hüpertensiooni käsitlusel lähtuvad antud juhised varasematest juhistest (2). Antud haigete käsitlusel on soovitatav mõõta vererõhku mitmel korral, võtta põhjalik elustiili anamnees ja määrata absoluutne risk. Antihüpertensiivne medikamentoosne ravi tuleb viivitamatult määrata isikutele, kes kuuluvad antud juhiste järgi kõrge või väga kõrge riskiga patsientide hulka. Samas tuleb keskmise või madala riskiga patsiente jälgida pikema perioodi jooksul (vähemalt 3 kuud) ja rakendada mittemedikamentooset ravi (riskifaktorite ja elustiili modifitseerimine). Kui peale jälgimisperioodi püsib süstoolne vererõhk ≥ 140 mm Hg või diastoolne vererõhk ≥ 90 mm Hg tuleks jätkata medikamentoosse raviga keskmise riskiga patsientidel ja kaaluda medikamentoosse ravi rakendamist madala summaarse riskiga patsientidel (tabel 2). Medikamentooset ravi tuleks pigem eelistada viimati mainitud haigete grupil just kõrgemate vererõhuväärtuste korral (süstoolne ≥ 150 mm Hg või diastoolne ≥ 95 mm Hg) (2–4). Viimati mainitud haigete grupis peetakse soovitatavaks, et ravi viisi määraksid pigem patsiendi eelistused ja rahalised võimalused, kui lähtumine vererõhu kõrgematest väärtustest. Samas tuleks arvestada, et vererõhu ravimine kerge ja keskmise raskusastmega hüpertensiooni korral, kui hinnatav risk on madal või keskmine, on vähese kulu-efektiivsusega. Patsiente tuleks informeerida, et mitmed uurimused (HDFP (158) ja HOT (159)) on näidanud, et vaatamata intensiivsele vererõhu langetamisele jääb kõrge riskiga patsientidel kardiovaskulaarne risk siiski kõrgemaks kui patsientidel esialgse keskmise riski korral. See osutab sellele, et mõnesid raskeid kardiovaskulaarseid muutusi võib olla raske taandarendada. Seetõttu võib ravi, mis terviseteenuse osutaja seisukohalt on kulu-tulus, jääda mõnedele kõrge ja väga kõrge riskiga patsientidele allapoole optimaalset.

Joonisel 1 on välja toodud raske hüpertensiooniga haige käsitlus. Peale raske hüpertensiooni diagnoosi kinnitamist peaks ravi alustama võimalikult kiiresti (ilma viivitusega). Seejuures ei ole vajalik enne medikamentooset ravi summaarse kardiovaskulaarse riski määramine (antud grupi haigetel on risk kõrge ka ilma täiendavate riskifaktoriteta). Peale medikamentoosse ravi rakendamist tuleks põhjalikult analüüsida ka teisi riskifaktoreid ja organkahjustuse olemasolu/või selle seost kõrgeenenud vererõhuga ning vajadusel alustada nende ravi. Koos medikamentoosse raviga tuleks kindlasti anda soovitusi ka mittemedikamentoosete ravivõtete kohta

arteriaalse hüpertensiooni ravis (kehakaal, elustiili muutmine jne.)

Antihüpertensiivse ravi eesmärk

Ravi peamine eesmärk on maksimaalselt vähendada üldist kardiovaskulaarset riski (haigestumust ja suremust). Lisaks efektiivsele vererõhu medikamentoosel ravile tuleb üritada mõjutada ka kõiki teisi riskifaktoreid (suitsetamine, düslipideemia, diabeet jt.) ning samuti ravida kaasuvaid haigusi.

Arteriaalse vererõhu langetamise efektiivsust võrdlevaid uurimusi on diastoolse vererõhu kohta rohkem läbi viidud kui süstoolse vererõhu kohta. Randomiseeritud võrdlusuurimusi vererõhu langetamise intensiivsuse kohta on hetkel läbi viidud vähe (HOT (160), UKPDS (161), ABCD-HT (162), ABCD-NT (156)) ning peamiselt on uuritavad piirdunud diabeetikutega. Seni läbi viidud uurimuste meta-analüüs kinnitab intensiivsest vererõhu langetamisest saadavat kasu diabeetikutel (163). Samas puuduvad seni usaldusväärsed uurimused maksimaalse vererõhu langetamise efektiivsuse kohta mittediabeetikute seas. Ainuke uurimus, kuhu kaasati ka mittediabeetikuid, oli HOT-uurimus (160). Samas ei erinenud raviga saavutatud keskmine diastoolne vererõhk (2 mm Hg) sihtgruppide vahel oluliselt (randomiseeritud vastavalt ≤ 90 mm Hg, ≤ 85 mm Hg või ≤ 80 mm Hg) ja uurimus ei näidanud olulist kardiovaskulaarsete sündmuste riski erinevust (v.a. müokardiinfarkt) antud sihtgruppide vahel. HOT-uurimuse tulemused kinnitavad, et ei esine kardiovaskulaarse riski suurenemist patsientide seas, keda randomiseeriti madalama vererõhuväärtusega sihtgruppi (keskmine saavutatud diastoolne vererõhk 81 mm Hg). Kuigi alagruppide analüüsis oli mitmeid puudujääke, näitas hiljuti avaldatud HOT-alauurimus (164), et J-kujuline kõver esines ainult suitsetajatel. Kui suitsetajad hiljem analüüsist kõrvaldati, siis diastoolse vererõhu vähendamine 85-lt mm Hg kuni 82 mm Hg, vähendas oluliselt kardiovaskulaarseid sündmusi mitte ainult diabeetikute seas, aga ka kõrge ja väga kõrge riskiga (50% HOT-uurimuse patsientidest), varasema südame isheemiatõvega, üle 65 aastaste patsientide ja naiste seas. Varasemat insulti või transitoorset isheemiatõvet põdenud patsientidel näitas PROGRESS-uurimus, et diastoolse vererõhu langetamine 79 mm Hg aktiivses ravirühmas, võrreldes 83 mm Hg diastoolse vererõhu väärtusega platseebo grupis, vähendas oluliselt kardiovaskulaarset haigestumust ja suremust (154). Analoogete tulemusi andis ka HOPE-uurimus (155) südame isheemiatõvega patsientidel.

Faktiruum 7. Antihüpertensiivse ravi eesmärgid

Süstoolse arteriaalse vererõhu suhtes pole enamik läbiviidud uurimusi siiski tõestanud vajadust langetada süstoolset vererõhuväärtust alla 140 mm Hg (165). Siiski – HOT-alauurimus näitas suuremat kasu nendel, kellel diastoolne vererõhk alandati kuni 82 mm Hg (võrreldes kuni 85 mm Hg) ja süstoolne vererõhk alandati kuni 142–145 mm Hg, võrreldes 145–148 mm Hg (164). PROGRESS-uurimuses näidati suuremat kasu 132 mm Hg süstoolse arteriaalse vererõhu saavutamisest kui 141 mm Hg (154) ja HOPE-uurimuses 140 mm Hg kui 142 mm Hg (155). ALLHAT-uurimuses vähendas kloortalidoon võrreldes doksasosiiniga (166) ja kloortalidoon võrreldes lisinopriiliga (167) oluliselt insultide sagedust. Hilisem analüüs näitas, et grupid erinesid just raviga saavutatud süstoolsete vererõhuväärtuste poolest. ALLHAT-uurimuse tulemused näitasid suuremat kasu 134 mm Hg süstoolsest vererõhust kui 136 mm Hg.

Diabeedihaigetega läbi viidud uurimused erineva intensiivsusega vererõhu langetamisest (168) on näidanud, et kardiovaskulaarse suremuse vähenemine ravitud diabeedihaigetel on seotud järgmiste süstoolse/diastoolse arteriaalse vererõhu väärtustega: 144/82 mm Hg UKPDS-uurimuses (161), 144/81 mm Hg HOT-uurimuses (160, 164) ja 140/77 mm Hg MICROHOPE-uurimuses (169). Läbi viidud uurimused on kinnitanud, et diabeetikutel tuleks saavutada raviga 77–82 mm Hg diastoolse arteriaalse rõhu vahemik. Samas jääb süstoolne vererõhk enamikes uurimustes üle 140 mm Hg. Ainult kahes ABCD-uurimuses suudeti saavutada madalamad vererõhuväärtused (132/78 mm Hg ABCD-HT-uurimuses (162) ja 125/75 mm Hg ABCD-NT-uurimuses (156)). Vaatamata intensiivsele vererõhu langetamisele jäid tulemused siiski tagasihoidli-

keks (ABCD-HT-uurimuses (162) vähenes oluliselt üldine suremus ja ABCD-NT-uurimuses insultide osakaal (156)). Prospektiivse uurimuse UKPDS raames (170) näidati olulist seost süstoolse arteriaalse vererõhu ja mikro- ning makrovaskulaarsete komplikatsioonide sageduste vahel diabeedihaigetel (sagedus kasvas jätkuvalt alates 120 mm Hg).

Uurimusi intensiivse arteriaalse vererõhu langetamise efektiivsusest mittediabeedikute neeruhaigete seas on läbi viidud vähe ning tulemused on ebapiisavad. HOT-uurimus, kuhu oli kaasatud patsiendid plasma kreatiniiniga $>115 \mu\text{mol/l}$ ($>1,3 \text{ mg/dl}$) või plasma kreatiniiniga $>133 \mu\text{mol/l}$ ($>1,5 \text{ mg/dl}$), ei leidnud intensiivsest vererõhu langetamisest hoolimata (139/82 mm Hg võrreldes 143/85 mm Hg) kardiovaskulaarsete sündmuste sageduse olulist vähenemist. Samas ei ole üheski uurimuses täheldatud, et vererõhu alandamine raviga põhjustaks kardiovaskulaarse riski suurenemist.

Kokkuvõttes, tuginedes läbiviidud tõendus põhiste uurimustele, on soovitatav saavutada antihüpertensiivse raviga kõigil hüpertensiooniga haigetel süstoolse ja diastoolse vererõhu väärtus alla 140/90 mm Hg või veelgi madalamale, kui patsient peaks seda taluma. Kõigil diabeetikutel on soovitatav saavutada arteriaalse vererõhu väärtus alla 130/80 mm Hg (tabel). Samas ei pruugi eelpool mainitud eesmärk olla alati saavutatav. Nii võib kujuneda keeruliseks süstoolse vererõhu langetamine alla 140 mm Hg vanematel inimestel. Antud juhistes määratud vererõhu piirväärtuste saavutamine raviga on oma soovituselt sama jäik nagu varasemad juhised (2), kuid jätab siiski arstile võimaluse teha otsus ka antud indiviidist lähtudes.

Lisaks on ravi efektiivsuse hindamisel oluline teada, et kodus mõõdetud vererõhu väärtused on arstikabinetis määratud väärtustest süstoolse vererõhu korral kesktlõbi 5–15 mm Hg ja diastoolse vererõhu korral 5–10 mm Hg madalamad. Need erinevused on tavaliselt suuremad, kui arstikabinetis on vererõhk kõrge, muutudes väiksemaks, kui arstikabinetis registreeritud vererõhud on nisugused, nagu on soovitatud ravi eesmärkides (65).

Mittemedikamentoossed meetmed hüpertensiooni ravis

Eluviisi hindamist ja modifitseerimist peab rakendama kõigil patsientidel, olenemata sellest, kas on tegemist normaalse-kõrge arteriaalse vererõhuga või vajab patsient juba medikamentooset ravi. Eesmärgiks on langetada arteriaalset vere-

- Ravi peamine eesmärk on maksimaalselt vähendada üldist kardiovaskulaarset riski (haigestumust ja suremust). Lisaks efektiivsele vererõhu medikamentoosle ravile tuleb üritada mõjutada ka kõiki teisi riskifaktoreid (suitsetamine, düslipideemia, diabeet jt) ning samuti ravida kaasuvaid haigusi.
- Tuginedes läbiviidud tõendus põhiste uurimustele, on soovitatav saavutada antihüpertensiivse raviga kõigil hüpertensiooniga haigetel süstoolse ja diastoolse vererõhu väärtus alla 140/90 mm Hg või veelgi madalamale, kui patsient peaks seda taluma. Kõigil diabeetikutel on soovitatav saavutada arteriaalse vererõhu väärtus alla 130/80 mm Hg. Samas võib osutada keeruliseks süstoolse arteriaalse vererõhu langetamine alla 140 mm Hg, seda eriti vanematel inimestel.

rõhku ja kardiovaskulaarset riski ning saada kontrolli alla ka teised riskifaktorid. Eluviisi korrigeerimine on tänapäeval laialt levinud ning tuleks ka kõigi patsientide puhul rakendada: suitsetamisest loobumine, kaalu langetamine, liigse alkoholtarbimise vähendamine, kehalise aktiivsuse suurendamine, kõrge soolatarbimise vähendamine ning tervislik toitumine (juur- ja puuviljade hulga suurendamine ning küllastatud rasva ja rasva päevakoguse piiramine). Tervislikku toitumist tuleks alati propageerida. Siiski pole näidatud, et ainuüksi eluviiside muutmisega on võimalik hüpertoonikutel kardiovaskulaarseid tüsistusi vähendada. Raviarst ei tohiks medikamentoosse ravi lisamiseks põhjendamatult viivitada, eriti kõrge riskiga patsientide korral.

Suitsetamisest loobumine

Mittekardiovaskulaarsete ja kardiovaskulaarsete haiguste, s.h. insuldi ja südame isheemiatõve preventatsioonis saadakse just suitsetamisest loobumisel kõige enam kasu (171). Inimesed, kes on loobunud suitsetamisest enne keskiga, omavad reeglina samasugust väljavaadet haiguste suhtes nagu mittersuitsetajadki. Kuigi kroonilise suitsetamise mõju vererõhule on väike (172) ja suitsetamisest loobumine ei langeta vererõhku (173), suureneb suitsetamisega hüppeliselt üldine kardiovaskulaarne risk (171). Seepärast peaks kõiki suitsetavaid hüpertoonikuid nõustama suitsetamisest loobuma. Lisaks on uurimused näidanud, et suitsetamine võib häirida mõnede antihüpertensiivsete ravimite, näiteks β -adrenoblokaatorite, kasulikkust (174, 175) ja takistada antihüpertensiivsete ravimite maksimaalset antihüpertensiivset toimet (164). Vajadusel tuleks soovitada nikotiini asendusteraapiat (176, 177) või buspiroonravi (177, 178), kui nad on ohutud antud haigetele ja kergendavad suitsetamisest loobumist.

Liigse alkoholtarbimise vähendamine

Alkoholi tarvitamise, arteriaalse vererõhu ja vererõhu leviku vahel populatsioonis on näidatud lineaarset seost (179). Suured alkoholi kogused on seotud suurenenud insuldi riskiga (180) (seda just väga suurte joomapidude korral). Alkohol vähendab ka antihüpertensiivse ravi efektiivsust, mis siiski möödub (80% juhtudest) liigse alkoholi tarbimise vähendamisel 1–2 nädala jooksul (181). Peale rohke alkoholi koguse tarbimise lõpetamist (viis või rohkem napsi päevas) võib vererõhk tõusta märgatavalt. Seetõttu võib antud patsientidel diagnoosida hüpertensiooni nädala alguses, mis on tingitud harjumusest nädalavahetusel alkoholiga liialdada. Hüpertoonik peaks piirama alkoholi tarbimist 20–30 grammi meeste ja

10–20 grammi etanoolini päevas naiste puhul. Patsiente tuleks hoiatada suurenenud insuldiriski eest peale alkoholi rohket tarbimist.

Kaalu langetamine ja kehalise aktiivsuse suurendamine

Liigene kehakaal soodustab vererõhu tõusu ning arteriaalse hüpertensiooni arengut (182). Kaalu langetamine alandab ülekaalulistel vererõhku ja avaldab kasulikku toimet teiste riskifaktorite, nagu insuliinresistentsuse, diabeedi, hüperlipideemia ja vasaku vataskese hüpertroofia osas. Lisaks kaalu langetamisele on võimalik vererõhku langetada regulaarse kehalise aktiivsuse suurendamise (183), liigse alkoholtarbimise (184) ja kõrge soolatarbimise vähendamisega. Füüsiline tervis on tugev kardiovaskulaarse suremuse prognoosija, olles sõltumatu vererõhust ja teistest riskifaktoritest (186). Väheliikuvatele kõrge vererõhuga patsientidele tuleb soovitada mõõdukaid regulaarseid aeroobseid harjutusi, nagu kiire käimine, sörkjooks või ujumine 30–45 minuti jooksul 3–4 korda nädalas (187). Treeningu mahu arvutamisel peaks lähtuma patsiendi sümptomitest, üldisest kardiovaskulaarsest riskist ja kaasnevatest haigustest. Isegi mõõdukas – vähene kehaline aktiivsus võib langetada süstoolset vererõhku 4–8 mm Hg (188–190). Samas isomeetriselised harjutused, nagu raskuse tõstmine, võivad avaldada vererõhku tõstvat efekti ja sellistest harjutustest tuleks hoiduda. Kui vererõhk on halvasti ohjatud, aga samuti raske hüpertensiooni korral, tuleks liigest füüsilisest koormusest loobuda, kuni on sobiliku raviskeemiga vererõhk normaliseeritud.

- Eluviiside hindamist ja modifitseerimist peab rakendama kõigil patsientidel, olenemata sellest, kas on tegemist normaalse-kõrge arteriaalse vererõhuga või vajab patsient juba medikamentooset ravi. Eesmärgiks on langetada arteriaalset vererõhku ja kardiovaskulaarset riski ning saada kontrolli alla ka teised riskifaktorid.
- Mittemedikamentoossed meetmed, mis langetavad vererõhku või kardiovaskulaarset riski ja mille korrigeerimist tuleks kõigi patsientide puhul ka rakendada:
 - suitsetamisest loobumine
 - kaalu langetamine
 - liigse alkoholtarbimise vähendamine
 - kehalise aktiivsuse suurendamine
 - kõrge soolatarbimise vähendamine
 - tervislik toitumine (juur- ja puuviljade hulga suurendamine ja küllastatud rasva ning rasva päevakoguse piiramine)

Faktirüüt 8. Mittemedikamentoossed meetmed hüpertensiooni ravis

Kõrge soolatarbimise vähendamine ja tervislik toitumine

Epidemioloogilised uurimused on näidanud, et toiduga saadav soola kogus soodustab vererõhu tõusu ja hüpertensiooni üldist levikut (191). Vähenenud kaaliumisisaldus toidus suurendab omakorda liigse soola vererõhku tõstvate efekti. Randomiseeritud kontrollitud uurimused hüpertoonikutel on näidanud, et soola tarbimise vähendamine 180 mmol/l (10,5 g) – 80–100 mmol (4,7–5,8 g) päevas langetab arteriaalset rõhku keskmiselt 4–6 mm Hg (192). Kombineerides soolatarbimist teiste tervislike toitumise soovistega, on võimalik saavutada veelgi efektiivsem vererõhu langus (193). Õige toitumine tagab ka ravimite parema antihüpertensiivse efekti. Patsientidele tuleb soovitada hoiduda soola lisamisest toidule, loobuda ülesoolatud toidust ja tarvitada toiduaineid, mis on valmistatud naturaalsest koostisosadest, sisaldades rohkem kaaliumi. Probleemide korral peaks konsulteerima dietoloogiga. Haiged peaksid tarvitama päevas rohkem puu- ja juurvilju (194), sööma rohkem kala (195) ja vähendama päevast küllastatud rasva ja kolesteroolirikast toitu. Hiljutine DASH-uurimus näitas, et niisugune dieet võiks langetada vererõhku ja modifitseerida mitmeid kardiovaskulaarseid riskifaktoreid (196).

Faktiruum 9. Sündmuspõhiste kliiniliste randomiseeritud uurimuste negatiivsed ja positiivsed küljed

Väärtused

- Randomiseerimine on kindlam viis vältida süstemaatilist viga
- Suur hulk patsiente tagab piisava statistilise jõu, et saavutada usaldusväärne erinevus uurimuse esimeses eesmärgis
- Enamik hindamise lõpp-punkte on täpselt määratletud kliiniliselt olulised sündmused.

Puudused

- Uurimistulemuste ekstrapoleerimine erineva riskitasemega haigetele on kahtlase väärtusega
- Enamikul uurimustest pole piisavat jõudu teiseste lõpp-punktide hindamiseks
- Patsiendi käsitlus ravimuurimustes erineb reeglina oluliselt haige käsitlusest igapäevases meditsiinis
- Ravisoovituste järgimine patsientide poolt on ravimuurimustes palju kõrgem kui kliinilises praktikas
- Kontrollitud randomiseeritud uurimused kestavad 4–5 aastat, samas keskealise hüpertooniku eeldatav eluiga on 20–30 aastat.

Hüpertensiooni medikamentoosne ravi

Sissejuhatus

Medikamentoosne ravi soovitudele eelnes kättesaadava tõendusmaterjali (suurtes randomiseeritud uurimustes fataalsed ja mittefataalsed sündmused) analüüs antihüpertensiivse ravi saadud kasu ja antihüpertensiivsete ravimite klassidega saadud võrreldava kasu kohta. Samas on sündmustele baseeruvatel ravimuurimustel ka mitmeid puudujääke. Uurimustes kasutatakse patsientide randomiseerimisel mitmeid selektsioonikriteeriume. Et suurendada uurimuste statistilist jõudu, kaasatakse uurimustesse reeglina ainult kõrge riskiga patsiente. Mittekompitseeritud või madala riskiga kõrge vererõhu haiged on aga niisugustes uurimustes harva esindatud. Ranged jälgimisvisiidid ja patsiendi käsitlus erineb ravimuurimustes oluliselt haige käsitlusest igapäevases meditsiinis. Üks kõige suuremaid randomiseeritud uurimuste puudujääke on nende suhteliselt lühike kestvus (4–5 aastat), arvestades aga keskealise patsiendi keskmist eluiga, peaks vererõhu ravi kestma 20–30 aastat (34, 197). Erinevate vererõhuravimite klassidega läbiviidud uurimustes seatakse üles mitmed vahepealsed teisesed eesmärgid (näiteks subkliiniline ogranukahjustuse muutumine). Vahepealsete järelduste tegemine ei oma aga sama kaalu kui uurimuse rangelt piiritletud lõpp-eesmärgid, nagu fataalsed ja mittefataalsed müokardiinfarkt või insuldid, kardiovaskulaarne ja üldine suremus. Tihti kasutatakse uurimustes ka palju lõdvemalt piiritletud eesmärgi, nagu südame paispuudulikkus (kliiniliselt oluline, kuid tihedalt baseerub ainult arsti subjektiivsel hindamisel), hospitaliseerimine, stenokardia, pärgarterite revaskulariseerimine jne. Teadmised, et subkliinilise ogranukahjustuse regressioon või vähendamine on seotud kardiovaskulaarsete sündmuste vähenemise riskiga, põhinevad siiski kaudsel hinnangul. Suur hulk tõendusmaterjalist informatsiooni viitab, et mitmel muutusel on siiski ennustav jõud tulevaste fataalsete ja mittefataalsete sündmuste suhtes. Seetõttu mitmete randomiseeritud uurimuste teiseseid eesmärgid ja nende tulemused on ravijuhistes antud kokkuvõtvalt. Metaboolsete parameetrite muutused, nagu LDL-kolesterool või HDL-kolesterool, seerumi kaalium, glükoosi tolerantsus, metaboolne sündroom või diabeet ja nende muutused raviga, on antud ravijuhistes üldise kardiovaskulaarse riski hindamisel arvesse võetud.

Haigestumise ja suremuse lõpppunktidel põhinevad uurimused, mis võrdlevad aktiivset ravi ja platseebot

Enamiku nende uurimuste lõpptulemuste puhul on tehtud meta-analüüs eesmärgiga saada kas täpsemat ja suurema üldistamisjõuga järeldu-

Fataalsete sündmuste ja kombineeritud fataalsete ning mittefataalsete sündmuste suhtelise riski vähenemine aktiivset antihüpertensiivset ravi platseeboga või mitte ravimisega võrreldes

	Süstoolne-diaastoolne hüpertensioon		Isoleeritud süstoolne hüpertensioon	
	Riski vähenemine	P	Riski vähenemine	P
Suremus				
Üldsuremus	-14%	<0,01	-13%	0,02
Kardiovaskulaarne suremus	-21%	<0,001	-18%	0,01
Mittekardiovaskulaarne suremus	-1%	NS		NS
Fataalsed ja mittefataalsed sündmused				
Insult	-42%	<0,001	-30%	<0,001
Koronaarsed sündmused	-14%	<0,01	-23%	<0,001

Tabel 6

sed või leida vastused alarühmadega seotud küsimustele, mis jäävad vastuseta üksikuurimuses (198). Tabel 6 võtab kokku meta-analüüsi, kus vaatluse all olid uurimused pealmiselt süstoolse-diaastoolse hüpertensiooniga (5, 199) ja vanematel patsientidel isoleeritud süstoolse hüpertensiooniga (200). Antihüpertensiivne ravi vähendas oluliselt ja analoogselt kardiovaskulaarset ja üldsuremust mõlemas eelpool kirjeldatud grupis. Collin *et al.* (5) tähendas olulist fataalsete insultide vähenemist (-45%; $p<0,001$), kuid mitte fataalsete koronaarhaiguste vähenemist (-11%; NS). See võib olla seotud vanusega, sest koronaarne suremus vähenes oluliselt (-26%; $p<0,001$) vanemate süstoolse-diaastoolse hüpertensiooniga patsientide seas (201). Samas vähenesid oluliselt kõik fataalsed ja mittefataalsed insultid ja kõik koronaarsed sündmused mõlemas hüpertensioonitüübi grupis. The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists ühendus (163) teostas eraldi meta-analüüsi platseebo-kontrollitud uurimustest, kus aktiivseks raviks kasutati kaltsiumantagoniste või angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoreid. See uurimus näitas samasugust kardiovaskulaarsete sündmuste vähenemist nagu uurimustes, kus aktiivseks raviks kasutati diureetikume või beeta-adrenoblokaatoreid.

Kardiovaskulaarsete sündmuste risk, eriti südame isheemiatõbi, erineb oluliselt meeste ja naiste vahel. Pole veel täiesti selge individuaalsete uurimuste alusel, kas antihüpertensiivne raviga kardiovaskulaarse riski vähenemine sõltub ka soost. Sellele juhtis tähelepanu INDANA-uurimuse grupp, mis teostas meta-analüüsi seitsmest randomiseeritud kontrollitud uurimusest (202). Meta-analüüs kaasas kokku 40 777 patsienti, kellest 49% olid mehed. Meeste grupis, kes said aktiivset ravi, vähenes statistiliselt üldsuremus (-12%; $p=0,01$), insultidest põhjustatud (-43%; $p<0,001$) ja koronaarne sure-

mus (-17%; $p<0,01$) ning kõik fataalsed ja mittefataalsed kardiovaskulaarsed sündmused (-22%; $p=0,001$), insultid (34%; $p<0,001$) ja koronaarsed sündmused (-18%; $p<0,001$). Naiste grupis, kus kõikide sündmuste sagedus oli tunduvalt väiksem kui meeste grupis, vähenesid aktiivse ravi grupis statistiliselt oluliselt fataalsed insultid (-29%; $p<0,05$) ja kombineeritud fataalsed ja mittefataalsed kardiovaskulaarsed sündmused (-26%; $p=0,001$) ja insultid (-38%; $p<0,001$). Samas statistiliselt olulist vähenemist teiste sündmuste suhtes ei esinenud. Sõltumata lõpptulemustest, šansside suhe ravi- ja kontrollgrupis ei erinenud naiste ega meeste puhul. Ei esinenud olulist interaktsiooni ravimise ja soo vahel, seega üldine kardiovaskulaarne riski vähenemine tundub olevat ühesugune meeste ja naiste seas.

Lisaks on hiljuti avaldatud uurimused, mida pole veel lülitatud eelpool mainitud meta-analüüsidesse. SCOPE-uurimus (203) kaasas 4973 vanemat hüpertooniaga patsienti ja randomiseeris patsiendid angiotensiin II retseptorantagonistile, kandesartaanile, või platseebile. Kuna vererõhu paremaks ohjamiseks oli haigetele lubatud anda lisaks uurimuseravimile ka muid ravimeid, siis uurimus lõppes kui kandesartaani võrdlemine kontrollgrupiga, kes said muud antihüpertensiivset ravi. Vererõhk langes enam kandesartaan- (3,2/1,6 mm Hg) kui platseebogrupis. Esmaste uurimuse-eesmärkide osas (insultid, müokardiinfarktid, kardiovaskulaarne surm) esineb nende sageduses mõningane langus uurimusravimi grupis (-11%; $p=0,19$) ja teisese eesmärgi mittefataalsete insultide osas oli statistiliselt oluline vähenemine (-28%; $p=0,04$). Teised platseebo-kontrollitud uurimused angiotensiin II retseptorantagonistidega, lorasartaani (204) ja irbesartaaniga (205, 206), kuhu kaasati II tüüpi diabeetikud ja nefropaatiaga haiged, järeldasid, et ravi oli küll renoprotektiivne,

aga ei olnud tõendust selle kohta, et oleksid paranenud teised kardiovaskulaarsed eesmärgid. Samas oli antud uurimustes liiga vähe patsiente, et antud tulemused oleksid statistiliselt olulised. Kokkuvõtteks võib järeldada hiljuti avaldatud platseebo-kontrollitud uurimustest, et vererõhu langetamine angiotensiin II retseptorantagonistidega võib samuti olla kasulik, eriti just insulside, diabeetilise nefropaatia ja neeruhaiguste progressiooni preventtsioonis.

Haigestumist ja suremust võrdlevad suured randomiseeritud uurimused erinevate antihüpertensiivsete ravimite kasutamise

Viimasel 5 aastal on mitmed platseebo-kontrollitud randomiseeritud uurimused võrrelnud antihüpertensiivset ravi erinevate preparaatidega. Kõige sagedamini on vanemaid antihüpertensiivsete ravimite klasse (diureetikumid, beeta-adrenoblokaatorid) võrreldud uuemate ravimklassidega (kaltsiumantagonistid, AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptorblokaatorid, alfa-adrenoblokaatorid). Harvem on võrreldud omavahel preparaate uuematest ravimklassidest. Hiljuti teostatud üheksa ravimuurimuse ülevaates, milles kokku osales 67 435 patsienti (100, 176, 207–213), võrreldi kaltsiumantagonistide vanemate ravimitega (214). Mitte ühegi hinnatud tulemi osas ei leitud statistiliselt olulist erinevust, s.h. üldsuremuse ja kardiovaskulaarse suremuse osas, kõikide kardiovaskulaarsete sündmuste, insuldi, südamelihase infarkti ja südamepuudulikkuse osas ($0,11 \leq P \leq 0,95$). Kaltsiumantagonistide võimaliku paremuse kirjeldamiseks kasutatud summaarne šansside suhe ei erinenud rühmiti oluliselt üldsuremuse jaoks (0,98; 95% usaldusväärse intervalliga 0,92–1,03; $P=0,42$), kardiovaskulaarse suremuse jaoks (1,03; 95% usaldusväärse intervalliga 0,95–0,11; $P=0,51$), kõikide kardiovaskulaarsete sündmuste jaoks (1,03; 95% usaldusväärse intervalliga 0,99–1,08; $P=0,15$) ja südamelihase infarkti jaoks (1,02, 95% usaldusväärse intervalliga 0,95–1,10; $P=0,61$). Ravi kaltsiumantagonistidega kaitses mõnevõrra paremini fataalse ja mittefaalse insuldi eest võrrelduna teiste ravimitega. Kaltsiumantagonistidega läbi viidud üheksa uurimuse jaoks oli summaarne šansside suhe 0,92 (95% usaldusväärse intervalliga 0,84–1,01; $P=0,07$). Statistiliselt oluline erinevus tekkis (0,90; 95% usaldusväärse intervalliga, $P=0,02$), kui kaasatud uurimustest lülitati välja CONVINCENCE-uurimus kaltsiumantagonist verapamiiliga (213). Analüüsi põhjal selgus, et südamepuudulikkuse korral on kliiniline kasu kaltsiumantagonistidega väiksem kui teiste ravimitega. Tulemus ei sõltunud sellest, kas CONVINCENCE-uurimus lülitati kogumi analüüsi (1,33; 95% usaldusväärse intervalliga 1,22–1,44;

$P>0,0001$) või jäeti sellest välja (1,33; 95% usaldusväärse intervalliga 1,22–1,46; $P<0,0001$).

Viies uurimuses on vanemaid ravimirühmi võrreldud AKE-inhibiitoritega. Hinnatud uurimustes kaasati kokku 46 553 patsienti (167, 209, 215–217). Ülevaates olid AKE-inhibiitorite paremust näitav summaarne šansside suhe mitteoluline üldsuremuse jaoks (1,03; 95% usaldusväärse intervalliga 0,95–1,06; $P=0,88$), kardiovaskulaarse suremuse jaoks (1,02; 95% usaldusväärse intervalliga 0,94–1,11; $P=0,62$), kõikide kardiovaskulaarsete sündmuste jaoks (1,03; 95% usaldusväärse intervalliga 0,94–1,12; $P=0,59$), müokardiinfarkti jaoks (0,97; 95% usaldusväärse intervalliga 0,90–1,04; $P=0,39$) ja südamepuudulikkuse jaoks (1,04; 95% usaldusväärse intervalliga 0,89–1,22; $P=0,64$). Vanemate ravimitega võrreldes kaitsesid AKE-inhibiitorid pisut enam insuldi vastu, summaarse šansside suhtega 1,10 (95% usaldusväärse intervalliga 1,01–1,22; $P=0,64$). Statistiliselt olulised erinevused vanemate ravimite ja AKE-inhibiitorite vahel puudusid kogusuremuse ja kardiovaskulaarse suremuse, müokardiinfarkti ja südamepuudulikkuse osas ($0,16 \leq P \leq 0,88$), ilmselt tingituna AKE-inhibiitoritega teostatud uurimuste heterogeensusest. Kontrastina, kõikide kardiovaskulaarsete sündmuste ($P=0,006$) ja südamepuudulikkuse jaoks ($P=0,04$) esines oluline heterogeensus, tingituna uurimuse ALLHAT tulemustest (167). Võrrelduna kloortalidooniga esines ALLHAT-is nendel patsientidel, kes tarvitasid AKE-inhibiitorit lisinopriili, suurem risk insuldiks (1,15, 95% usaldusväärse intervalliga 1,02–1,30, $P=0,02$), südamepuudulikkuseks (1,19, 95% usaldusväärse intervalliga 1,07–1,31, $P<0,001$) ning sellest tulenevalt ka kombineeritud kardiovaskulaarseks haiguseks (1,10, 95% usaldusväärse intervalliga 1,05–1,16, $P<0,001$). Sama oli varasemalt demonstreeritud kloortalidooni võrdlemisel alfa-adrenoblokaator doksasosiiniga, mistõttu ALLHAT-uurimuse see haru oli ka enneaegselt katkestatud (166).

Kuigi ALLHAT on suurim topeltpime uurimus, mis hüpertoonikutel kunagi läbi on viidud, on tema tulemusi raske tõlgendada real põhjustel – võimalik, et just nendest on tingitud heterogeensus ALLHAT-uurimuse ja teiste uurimuste tulemustes.

1. Uurimuses ALLHAT oli 90% patsientidest juba randomiseeritud antihüpertensiivseks ravimiks, milleks kõige sagedamini oli diureetikum. Seega ALLHAT testis diureetikumiga jätkamise režiimi uu(t)e ravimi(te) lisamise skeemiga. Patsientidel, kes said diureetikume latentse või kompenseeritud südamepuudulikkuse raviks, katkestati nende senine ravi, kui nad ei olnud randomiseeritud raviks kloortalidooniga.

2. Võrreldes kloortalidooniga, oli süstoolne vererõhk kõrgem ravimisel doksasosiiniga

(+2,0 mm Hg), amlodipiiniga (+1,1 mm Hg) ja lisinopriiliga (+2,3 mm Hg ja 4 mm Hg afroameeriklastel). Oletatavasti seletab see, miks Kaplan-Meier'i kõverad hakkasid lahkneva kohe peale randomiseerimist südamepuudulikkuse osas ja umbes 6 kuud hiljem ka insuldi osas.

3. Sümpatolüütiliste ravimite (atenolool, klonidiin ja/või reserpiin) kasutamisega raviarsti äranägemisel tekitati mõnevõrra kunstlik olukord, mis ei kajasta nüüdisaegset ravirutiini ja mida tavaliselt ei soovitata. Sümpatolüütikumide kasutamisel koos diureetikumidega võimendatakse vererõhu langust rohkem kui nende kasutamisel koos AKE-inhibiitorite ja alfa-adrenoblokaatoritega.

4. ALLHAT-is ei kasutatud süstemaatilist lõpptulemi hindamist, mis oleks võinud iseäranis mõjutada nn. pehmeid tulemeid, nagu südamepuudulikkus.

Hoolimata nimetatud vajakajäämistest, saab järeldada kas ainuüksi ALLHAT-i põhjal (166, 167) või tema kombinatsioonist teiste uurimustega, et antihüpertensiivsest ravist saadav kasu on suuresti määratud vererõhu langusega. Varsamalt on sellele osutanud vererõhku alandava ravi uurijate kollaboratsioon (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration) (163) ja 1999. aasta Maailma Terviseorganistatsiooni ja Rahvusvahelise Hüpertensiooni Ühingu ekspertarvamused (2). Sellist järeldust toetab ka hiljuti lõppenud INVEST-uurimus. INVEST hindas südame isheemiatõvega hüpertoonikutel 2 ravirežiimi – kaltsiumantagonist verapamiili, mida sageli kombineeritakse AKE-inhibiitoriga (trandolapriil), võrreldi beeta-adrenoblokaatoriga, kombinatsioonis diureetikumiga. INVEST ei leidnud rühmade vahel olulisi erinevusi primaarsetes tulemites (üldsuremus, mittefataalne müokardiinfarkt, insult) ja sekundaarsetes tulemites.

Hiljuti on 2 suures uurimuses hinnatud uut ravimklassi antihüpertensiivses ravis – angiotensiin II retseptorblokaatoreid. LIFE-uurimuses võrreldi vasaku vatsakese hüpertroofiaga hüpertoonikutel angiotensiin II retseptorblokaatorit losartaani beeta-adrenoblokaator atenolooliga. Uurimus, mille pikkuseks oli keskmiselt 4,8 aastat, oli losartaaniga ravimisel 13% vähem olulisi kardiovaskulaarseid sündmusi (statistiliselt oluline, $P=0,021$). Peamine erinevus rühmade vahel tekkis oluliselt väiksemast insultide arvust losartaaniga ravimisel – 25% vähem ($P=0,001$). Seejuures vererõhu väärtused ei erinenud rühmiti.

SCOPE-uurimus algatati vanuritest hüpertoonikutel kandesartaani ja platseebo võrdlusega. Eetilistel kaalutlustel alustati siiski 85%-l platseebo-rühma patsientidest antihüpertensiivset ravi – enamasti kasutati diureetikume, beeta-adrenoblokaatoreid või kaltsiumantagoniste.

Seega kujunes uurimusest kandesartaani võrdlus teiste antihüpertensiivsete ravimitega 3,7 aasta jooksul. Uurimuse lõppedes leiti 11% vähem suuremaid kardiovaskulaarseid sündmusi ravimisel kandesartaaniga (mis oli statistiliselt ebaoluline) ja mittefataalsete insultide tekkesageduse vähenemine 28%, mis oli statistiliselt oluline ($P=0,04$). Kandesartaaniga ravimisel olid vererõhu väärtused pisut madalamad (3,21/1,6 mm Hg).

Randomiseeritud uurimused, mis on hinnanud ravi toimet nn. vahepealsetele tulemitele (vasaku vatsakese hüpertroofia, arterite seinte aterosklerootilised muutused, neerufunktsioon, esmaselt diagnoositud diabeet).

Vasaku vatsakese hüpertroofia (VH)

Paljud uurimused on hinnanud antihüpertensiivse ravi toimet hüpertensiooniga seotud VH-le, kasutades selleks enamasti ehho-kardioskoopiliselt määratud vasaku vatsakese massi muutuseid. Siiski on vaid vähestel uurimustel õnnestunud piisavalt selgeid kriteeriume järgides anda usaldusväärset informatsiooni. Nõnda ei suuda ka uurimuste meta-analüüs anda lõplikke vastuseid antihüpertensiivse ravi toimest vasaku vatsakese hüpertroofiale (219, 220). Uurimustes patsientidega, kellel esineb VH, ei saa kasutada platseebo-kontrollitud uurimusedisaini, vaid peab võrdlema aktiivsete ravirežiimide omavahel. Väikeste erinevuste esiletõstmiseks statistilise jõuga tuleb kaasata suur hulk patsiente, kelle hindamisel tuleb olla äärmiselt ettevaatlik interpreteerimisvigade tekkimise suhtes juhul, kui ehho-kardioskoopiliste salvestuste lugemine ei toimu pimendatud protokollil alusel. Karmidele kriteeriumidele vastavad uurimused pole seni leidnud üheseid vastuseid VH-patsientidel. Nõnda leidis LIVE-uurimus (221), et diureetikum indapamiid on VH vähendamises tõhusam kui AKE-inhibiitor enalapriil – erinevus ei ilmnenud mitte 6 kuu, vaid alles 12 kuu pärast (221). Uurimused ELVERA (222), PRESERVE (223) ja FOAM (224) näitasid võrdset VH vähenemist AKE-inhibiitorite (vastavalt – lisinopriil, enalapriil ja fisonopriil) ja kaltsiumantagonistidega (vastavalt – amlodipiin, nifedipiin ja amlodipiin). CATCH-uurimuses leiti võrdne VH vähenemine angiotensiin II retseptorblokaatori kandesartaani ja AKE-inhibiitor enalapriiliga (225). ELSA-uurimus demonstreeris võrdset VH vähenemist 1 ja 4 aasta möödudes kaltsiumantagonisti latsidipiiniga ja beeta-adrenoblokaator atenolooliga (226). Angiotensiin II retseptorblokaatorite ja beeta-adrenoblokaatorite võrdlustes on näidatud suuremat VH vähenemist angiotensiin II retseptorblokaatorite kasutamisega (227–229). VH vähenemise-

ga on saadud soodne toime vasaku vatsakese süstoolsele funktsioonile (230). Pikaajaline suu-remahuline LIFE-uurimus (218) on eriti oluline, astudes ühte ritta Framinghami uurimusega (231) ja HOPE-andmetega (232), näidates, et 5-aastaga losartaaniga ravimisel saadud VVH vähenemisega (hinnatuna ehk kardioograafiliselt) kaasnes kardiovaskulaarsete sündmuste väiksem tekkimissagedus. Sama leidis LIFE-alauurimus (233), milles VVH hinnati ehk kardioskoopiliselt ja kinnitusid varasemate väiksemate uurimuste tulemused (234, 235). Huvitav on märkida, et teises uurimuses (REGAAL) leiti losartaani ja atenoolooli võrdlemisel, et kuigi jäi napilt saavutamata statistiliselt usaldusväärne vasaku vatsakese massi vähenemine raviga, vähenes losartaanirühmas oluliselt natriureetilise peptiidi kontsentratsioon (229). Atenoolooli-rühmas natriureetilise peptiidi kontsentratsioon hoopis suurenes. See osutab losartaani ja atenoolooli vastandlikule toimel vasaku vatsakese venitatavusele. Tulevikus planeeritavad uurimused peaksid hindama mitte üksnes vasaku vatsakese massi, vaid raviga esilekutsutud muutuseid kollageeni sisalduses või vasaku vatsakese seina fibroosis.

Arterite sein ja ateroskleroos

Mitmed uurimused on hinnanud pikaajalise (2–4 aastat) antihüpertensiivse ravi toimet unearterite intima-media paksusele. Olemasolevad andmed hindavad kaltsiumantagonistid tõhusaks unearterite ateroskleroosi pidurdamisel. Platseebo-kontrollitud uurimus näitas amlodipiini paremust plateseeboga võrreldes (236). Kolmes uurimuses on leitud kaltsiumantagonistide isradipiini (207), verapamiili (98) ja nifedipiini (237) eelist diureetilise ravi ees. ELSA-uurimus on leidnud kaltsiumantagonist latsidipiini olevat tõhusama kui beeta-adrenoblokaator atenoolooli (100). Samas uurimuses (100) näidati mitte üksnes latsidipiini suuremat toimet unearterite intima-media paksuse progressiooni aeglustamises, vaid ka soodsat toimet ateroskleroosilise naastu progresseerumisele ja naastu regressiooni. Kuni viimase ajani olid andmed AKE-inhibiitorite toimest ateroskleroosi arenemisele vasturääkivad – üks platseebo-kontrollitud uurimus ei leidnud ramipriilil olulist unearterite intima-media paksust vähendavat toimet (238), kuid teises näidati soodsat, pidurdavat toimet intima-media progressioonile nii seesmisises unearteris, unearterite bifurkatsioonis kui ühises unearteris (239). Hiljuti lõppenud PHYLLIS-uurimus leidis, et fosinopriiliga saab ennetada unearterite intima-media paksenemist hüdroklootiasiidiga ravitud patsientidel, kuid toime piirdub valdavalt unearterite bifurkatsiooniga ja ei laiene ühistele unearteritele – viimastes tekivad minimaalsed muutused või ei teki raviga mingit muutust (240).

Neerufunktsioon

Kõige ulatuslikum andmebaas on olemas diabeetikute kohta. Hiljuti ilmus ülevaade häirunud neerufunktsiooniga diabeetikute antiküpertensiivsest ravist (168). Ülevaade, mis vaatles erinevate doosidega antihüpertensiivse ravi tulemuslikkust võrreldes platseebo-rühmadega nefropaatiaga diabeetikutel, näitas, et angiotensiin II retseptorblokaatori losartaaniga (204) või irbesartaaniga (205) õnnestus pidurdada neeru düsfunktsiooni, samuti alandada vererõhku 3–4 mm Hg enam. Vererõhu intensiivsema alandamisega vähenes mõlema angiotensiin II retseptorblokaatoriga valgureitus uriiniga, nii mikroalbuminuuria kui väljendunud proteinuuria. Hiljuti ilmus ülevaade, mis vaatles 6 erineva ravimi toimet diabeetikutel (168). Neli uurimust (üks nendest AKE-inhibiitori võrdlus beeta-adrenoblokaatoriga) (215), üks kaltsiumantagonisti võrdlus diureetikumiga (212) ja kaks uurimust, milles võrreldi AKE-inhibiitorit kaltsiumantagonistiga (156, 241), ei leidnud ükski erinevusi võrreldud ravimite renoprotektiivses toimes. Ühes uurimuses ilmnis angiotensiin II retseptorblokaatori irbesartaani eelis võrreldes amlodipiiniga neerupuudulikkuse pidurdamises (205). Võrdluses beeta-adrenoblokaator atenoolooliga vähendas angiotensiin II retseptorblokaator losartaan proteinuuria tekkimist tõhusamalt (242). Hiljuti avaldatud uurimus ALLHAT, mille patsientidest 36% olid diabeetikud, ei leidnud erinevust neerufunktsioonis (kuid puudusid andmed proteinuuria ja mikroalbuminuuria kohta), kui omavahel võrreldi patsiente, kes olid randomiseeritud ravimiseks kloortalidooniga, amlodipiiniga või lisinopriiliga. Arvatavaks põhjuseks ühtlaste tulemuste tekkimises oli võrdselt ja jõuliselt alandatud vererõhk kõikides ravimgruppides (134–136/75 mm Hg) (167).

Nendel, kellel neerukahjustus on mitte-diabeetiline, näitas hiljutine 11 randomiseeritud uurimuse meta-analüüs AKE-inhibiitoriga ja ilma AKE-inhibiitorita raviskeemide võrdluses neerukahjustuse aeglasemat progresseerumist juhul, kui vererõhk oli alandatud kuni 139/85 mm Hg, võrreldes sellega, kui vererõhk oli 144/87 mm Hg (243). Praegu pole selge, kas soodne toime oli tingitud AKE-inhibiitorite kasutamisest, nagu on arvanud uurijad (243), või tingis selle väljendunud vererõhu alandamine. Nefroskleroosiga afroameeriklastel läbiviidud AASK-uurimuses ei leitud edasist neerukahjustuse pidurdamist, kui võrreldi rühmasid, milles vererõhk oli alandatud kuni 128/78 mm Hg ja kuni 141/85 mm Hg. Küll pidurdasid AKE-inhibiitorid mõneti efektiivsemalt glomerulaarfiltratsiooni halvenemist, võrreldes beeta-adrenoblokaatoritega (244) või kaltsiumantagonistidega (245). Sellest võib järeldada, et mitte-diabeetilise neerukahjustuse korral on esmatähtis ravimiks valida AKE-inhibiitor

ja mitte üksnes alandada vererõhku. Seevastu diabeetikutel on võrdsetl tähtsad nii jõuline vererõhu alandamine kui reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi blokeerimine. Siiski peetakse intensiivset vererõhu alandamist otstarbekaks ka mitte-diabeetikutel.

Esmaselt avastatud diabeet

Uurimused, mis on hinnanud diabeedi teket antihüpertensiivse ravi foonil, on leidnud, et ACE-inhibiitorid aeglustavad diabeedi kujunemist enam kui platseebo (155). Vähem diabeeti tekib kaltsiumantagonistidega, kui võrdlusravimiks on tiasiid-diureetikum (212), või ACE-inhibiitoritega, kui võrdlusravimiks on beeta-adrenoblokaator (216), ja angiotensiin II retseptorblokaatoritega, kui võrdlusravimiteks on kas beeta-adrenoblokaator (218, 246) või tavapärane ravi (203). ALLHAT-uurimuses tekkis vähem diabeeti nendel, keda raviti lisinopriili või amlodipiiniga, võrreldes kloortalidooni-rühmaga (167).

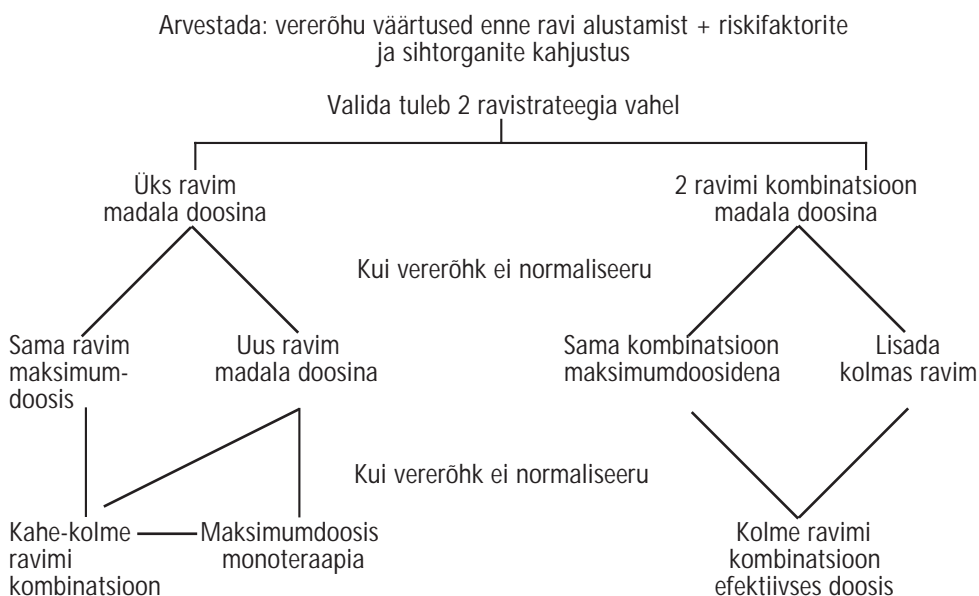
Ravistrateegiad

*Medikamentoosse ravi printsiibid: monote-
raapia versus kombineeritud ravi.*

Enamikul, kui mitte kõikidel hüpertoonikutel tuleb medikamentooset ravi alustada järk-järgult ja vererõhu sihtväärtusteni jõutakse mõne nädala jooksul. Suure hulga patsientide ravimisel vajatakse vererõhu sihtväärtusteni jõudmiseks kombineeritud ravi – s.o. enam kui ühe ravimi kasutamist. Patsientide arv, kes vajavad kombineeritud ravi, sõltub vererõhu algväärtustest. Kerge hüpertensiooni korral on monoteeraapia edukus hüpertensiooni ohjamisel küllalt tõenäoline. ALLHAT-

uurimuses, milles hinnati ravi tõhusust kerge ja keskmise raskusega hüpertoonikutel, normaliseeriti 60%-l patsientidest vererõhk monoteeraapiaga (167). HOT-uurimuses hinnati antihüpertensiivse ravi efektiivsust peale eelneva ravi katkestamist keskmise ja raske hüpertensiooniga patsientidel, kellel monoteeraapia osutus edukaks ainult 25–40%-l juhtudest, lähtudes diastoolse vererõhu sihtväärtuste saavutamistest (160). Uurimustes diabeetikutega on enamik patsientidest saanud raviks vähemalt kahte antihüpertensiivset preparaati. Hiljuti lõppenud kahes suuremas uurimuses diabeetilise nefropaatiaga patsientidel tuli vererõhu väärtuste normaliseerimiseks uurimuseravimile angiotensiin II retseptorblokaatorile lisada keskmiselt 2,5–3,0 mitte-uurimuseravimit (204, 205).

Lähtudes vererõhu lähteväärtustest ja tüsistuste kaasumisest või puudumisest, on otstarbekas ravi alustada kas ühe ravimiga väikeses doosis või kahe ravimi kombinatsioonina väikestes doosides (joonis 2). Ravi alustamist kombinatsiooniga on testitud medikamentoosse ravi alg-aastatel läbi viidud VA-uurimuses (247, 248) ja hiljuti lõppenud PROGRESS-uurimuses (154). Kui ravi on alustatud monoteeraapiana väikeses annuses ja sellega ei suudeta vererõhku normaliseerida, tuleks järgmise astmena lisada väikeses annuses ravim teisest ravimgrupist või suurendada esimese ravimi annust (millega võib suurendada kõrvaltoimete tekkesagedus) või minna üle kombineeritud ravi skeemile. Kui ravi on alustatud erinevate ravimite kombinatsioonina väikeste annustega, tuleks ebaefektiivsuse korral kasutada suuremaid doose või lisada kolmas ravim uuest ravimirühmast.



Monoteeraapia versus kombineeritud ravi

Joonis 2.
Antihüpertensiivse ravi strateegiad

Monoteraapiaga alustamise eeliseks on see, et nii saab leida ravimi, mis on antud patsiendil efektiivne ja hästi talutav. Halva talutavuse korral on näidustatud preparaadi väljavahetamine ravimiga mõnest teisest rühmast. Probleemiks on, et sellisel viisil raviskeemi väljatöötamine on aeganõudev, tüütu nii patsiendile kui arstile ja võib põhjustada patsiendi halvemat ravisoostumust.

Ilmeks puuduseks kahe preparaadiga ravi alustamisel on, et liitskeemi võib kuuluda ravim, mille järele vajadust pole. Eelised kombineeritud raviga alustamisel on järgmised: (1) mitme toime mehhanismiga ravimi kasutamisel suureneb tõenäosus, et suudetakse normaliseerida vererõhk ja vältida tüsistuste tekkimist; (2) kombinatsioonis saab kasutada mõlema ravimi madalaid annuseid ja sellega vähendada kõrvaltoimete tekkimise sagedust; (3) kogu Euroopas ja mujal maailmas on saadaval fikseeritud doosidega kombinatsioonpreparaadid, mis võimaldavad kahe ravimi manustamist ühe tabletina ja parandavad sellega ravimsoostumust.

Tõhusad ja hästi talutavad on järgmised ravimikombinatsioonid (joonis 3):

- diureetikum + beeta-adrenoblokaator
- diureetikum + AKE-inhibiitor või diureetikum + angiotensiin II retseptorblokaator
- kaltsiumantagonist (dihüdropüridiinrea derivaat) + beeta-adrenoblokaator
- kaltsiumantagonist + AKE-inhibiitor või kaltsiumantagonist + angiotensiin II retseptorblokaator
- kaltsiumantagonist + diureetikum
- alfa-adrenoblokaator + beeta-adrenoblokaator
- muud kombinatsioonid (näit. tsentraalse toimega ravimid, s.h. alfa-adrenoretseptorite agonistid ja imidasoliin I₂ retseptorite modulaatorid, samuti AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptorblokaatori kasu-

tamine kombinatsioonina) sobivad vajadusel kasutamiseks. Paljudel juhtudel võib vererõhu normaliseerimiseks vaja minna kolme kuni nelja preparaati.

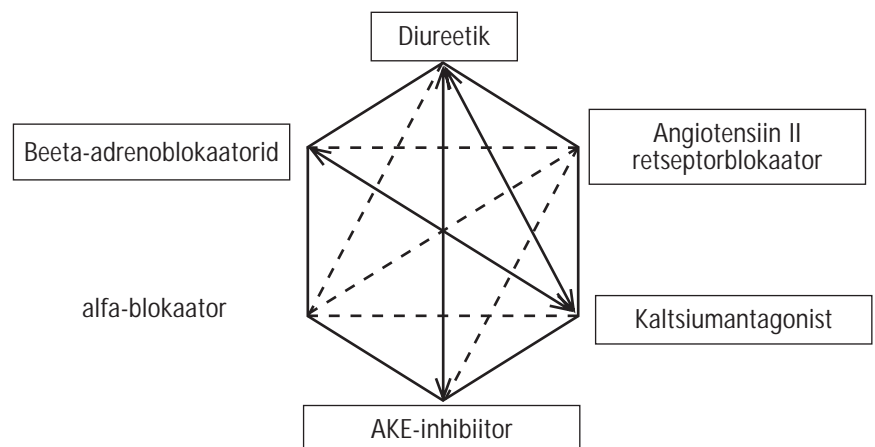
Vererõhu alandamiseks soovitatakse kasutada pikatoimelisi ravimeid või selliseid, mille toime kestab 24 tundi ja mis on manustatavad üks kord päevas. Pikatoimeliste ravimite eeliseks on patsiendi parem ravimsoostumus ja väiksem vererõhu variatsioon. Vererõhu väiksema variatsiooniga tagatakse tõhusam kaitse kardiovaskulaarsete tüsistuste ja sihtorganite kahjustuse tekkimise vastu (249, 250).

Erilist tähelepanu väärib raviga tekkivad kõrvaltoimed, isegi ainult subjektiivselt häirivad, sest need võivad vähendada patsiendi ravimsoostumust. Patsienti tuleb alati küsitleda võimalike kõrvaltoimete kohta ning vajadusel muuta raviskeemi – vahetada ravimit või alandada ravimi annust. Kõrvaltoime võib tekkida sama klassi ravimite kasutamisel sarnase esinemissagedusega (näiteks kõha AKE-inhibiitorite kasutamisel) või sama klassi ravimite kasutamisel erineva esinemissagedusega – nõnda tekib vasodilateerivate omadustega beeta-adrenoblokaatorite kasutamisel vähem väsimustunnet ja Reynaud' fenomeni kui teiste beeta-adrenoblokaatoritega, kaltsiumantagonistide kasutamisel tekib vähem kõhukinnisust diihüdropüridiinrea derivaatidega ja reflektorset tahhükardiat ei teki verapamiili ja diltiazemiga.

Antihüpertensiivse ravimi valik

Arvukad randomiseeritud uurimused, mis on võrrelnud aktiivset ravi platseeboga ja erinevaid ravimeid omavahel, toetavad varasemates Euroopa Hüpertensiooni Ühingu juhistes (3, 4) ja Maailma Tervishoiuorganisatsiooni/Rahvusvahelise Hüpertensiooniühingu juhistes (2) esitatud seisukohta, et antihüpertensiivse ravi

Joonis 3.



Kõige otstarbekamad kombinatsioonid on esitatud katkematu joonena. Raamitud on need antihüpertensiivsete ravimite klassid, mille soodne toime on näidatud suurtes platseebokontrollitud rahvusvahelistes uurimustes.

peamine kasu tuleneb vererõhu alandamisest *per se* ja on suuresti sõltumatu kasutatavast ravimist.

Siiski on olemas tõendeid selle kohta, et erinevatel patsientidel võib erinevate ravimklasside toime erineda. Näiteks

- angiotensiin II retseptorblokaatorid on insuldi ennetamises tõhusamad kui beeta-adrenoblokaatorid (218) või tavaravi (203), eriti neil, kellel esineb vasaku vatsakese hüpertroofia (219) ja vanematel patsientidel (203);
- tiasiid-diureetikumid üksinda või kombinatsioonis teiste ravimitega on tõhusamad südamepuudulikkuse ennetamises (212, 167);
- AKE-inhibiitorid ja angiotensiin II retseptorblokaatorid pidurdavad neerukahjustuse progresseerumist diabeetilise ja mittediabeetilise nefropaatia korral (204–206, 243–245);
- angiotensiin II retseptorblokaatorid vähendavad beeta-adrenoblokaatoritest tõhusamalt vasaku vatsakese hüpertroofiat (218, 227–229);
- võrreldes diureetikumide (98, 207, 237) või beeta-adrenoblokaatoritega (100) pidurdavad kaltsiumantagonistid ateroskleroosi arengut unearterites efektiivsemalt;
- AKE-inhibiitorid aeglustavad ateroskleroosi arenemist unearterites tõhusamalt kui diureetikumid (240).

Lõpuks – alati võib tekkida individuaalne talumatus erinevate ravimite kasutamisel, mis mõjutab ravisoostumust ja ravi edukust.

Praeguste teadmiste kohaselt sobivad antihüpertensiivse ravi alustamiseks järgmised ravirühmad: diureetikumid, beeta-adrenoblokaatorid, kaltsiumantagonistid, AKE-inhibiitorid ja angiotensiin II retseptorblokaatorid. Kuigi alfa-adrenoblokaatorite kasutamist testinud ALLHAT-uurimuse doksasosiini raviõlga on rohkelt kritiseeritud (166), on tõendid nende kasutamiseks kasinamad kui teiste ravimrühmade osas. Ka alfa-adrenoblokaatorid sobivad vererõhu alandamiseks, eriti kombineeritud antihüpertensiivses ravis. Samuti võib kombineeritud ravis kasutada tsentraalse toimega ravimeid, alfa-2-adrenoretseptortie agoniste ja imidasoliini I₂ modulaatoreid. Esmavaliku ravimi määramine antihüpertensiivses ravis on ilmselt oma esialgset tähendust kaotamas, sest suurel hulgal patsientidest tuleb vererõhu normaliseerimiseks kasutada mitut ravimit, mis on eriti oluline vererõhu kõrge lähteväärtusega ja organkahjustusega hüpertoonikutel.

Ravimite valikut mõjutavad järgmised asjaolud:

- 1) patsiendi varasem kogemus (soodne või ebasoodne) antud ravimrühma preparaatide kasutamisel;
- 2) ravimi maksumus, kas patsiendi jaoks

või tervishoiusüsteemile tervikuna – kuigi ravimi maksumus ei tohiks olla tähtsam kui selle efektiivsus ja talutus;

- 3) patsiendi individuaalne riskiprofiil;
- 4) sihtorganite kahjustuse, kliiniliselt avaldunud kardiovaskulaarse haiguse, neeruhaiguse ja diabeedi esinemine;
- 5) kaasuvad haigused, mis võivad mõjutada antihüpertensiivset ravi, seda soodustades või selle tõhusust piirates;
- 6) kaasuvate haiguste raviks kasutatavate ravimite võimalik koostoime antihüpertensiivsete ravimitega.

Raviarst peab tegema valiku, arvestades kõiki ülaltoodud faktoreid ja patsiendi eelistusi. Antihüpertensiivse ravi kasutatavate ravimi-

- Enamikul, kui mitte kõikidel hüpertoonikutel tuleb medikamentooset ravi alustada järk-järgult ja vererõhu sihtväärtusteni jõutakse mõne nädala jooksul.
- Suure hulga patsientide ravimisel vajatakse vererõhu sihtväärtusteni jõudmiseks kombineeritud ravi – s.o. enam kui ühe ravimi kasutamist.
- Lähtudes vererõhu algväärtustest ja tüsistuste kaasumisest või puudumisest, on otstarbekas ravi alustada kas ühe ravimiga väikeses doosis või kahe ravimi kombinatsioonina väikeses doosis.
- Mõlemal ravistrateegial on eelised ja puudused.

Antihüpertensiivse ravi peamine kasu tuleneb vererõhu alandamisest *per se*

- Erinevad ravimklassid võivad üksteisest erineda ja erinevatel patsientidel võib erinevate ravimklasside toime erineda
- Kõrvaltoimete tekkimine ravimitega on individuaalselt erinev
- Antihüpertensiivse ravi alustamiseks ja kestvaks raviks sobivad järgmised ravirühmad: diureetikumid, beeta-adrenoblokaatorid, kaltsiumantagonistid, AKE-inhibiitorid ja angiotensiin II retseptorblokaatorid.
- Esmavaliku ravimi määramine antihüpertensiivses ravis on oma esialgset tähendust kaotamas, sest suurel hulgal patsientidest tuleb vererõhu normaliseerimiseks kasutada mitut ravimit.
- Ravimite valikut mõjutavad järgmised asjaolud:
 - patsiendi varasem kogemus antihüpertensiivsete ravimite kasutamisel;
 - ravimite maksumus;
 - patsiendi individuaalne riskiprofiil, sihtorganite kahjustuse, kliiniliselt avaldunud kardiovaskulaarse haiguse, neeruhaiguse ja diabeedi esinemine;
 - patsiendi eelistused.

Faktiruit 10. **Monoteraapia versus** **kombineeritud ravi**

Faktiruit 11. **Antihüpertensiivse** **ravimi valik**

Tabel 7.
Antihüpertensiivses ravi
kasutatavate ravimklas-
side näidustused ja vas-
tunäidustused

Ravimklass	Näidustused	Vastunäidustused	
		Absoluutsed	Suhtelised
Diureetikumid (1) tiasiidid	Südamepuudulikkus, vanemad hüpertoonikud, isoleeritud süstoolne hüpertensioon, afroameeriklased–hüpertoonikud	Podagra	Rasedus
(2) lingu- diureetikumid	Neerupuudulikkus, südamepuudulikkus	Neerupuudulikkus, hüperkaleemia	
(3) aldosterooni antagonistid	Südamepuudulikkus, müokardiinfarkti järgselt		
Beeta-adreno- blokaatorid	Stenokardia, müokardiinfarkti järgselt, südamepuudulikkus (doosi tiitrimisega), rasedus, tahhüarütmiaid		Perifeersete arterite ateroskleroos, glükoosi tolerantsushäire, sportlased ja füüsiliselt aktiivsed hüpertoonikud
Kaltsiumantagonistid (1) dihidro- püridiinid	Vanemad hüpertoonikud, isoleeritud süstoolne hüpertensioon, stenokardia, perifeersete veresoonte ateroskleroos, unearterite ateroskleroos, rasedus		Tahhüarütmiaid, südamepuudulikkus
(2) verapamiil, diltiatseem	Stenokardia, unearterite ateroskleroos, supraventrikulaarne tahhükardia	II–III astme atrioventrikulaarne blokaad, südamepuudulikkus	
AKE-inhibiitorid	Südamepuudulikkus, vasaku vatsakese düsfunktsioon, müokardiinfarkti järgselt, mitte-diabeetiline nefropaatia, nefropaatia 1. tüüpi diabeediga, proteiinuuria	Rasedus, hüperkaleemia, bilateraalne neeruarteri stenoos	
Angiotensiin II retseptorblokaatorid (AT ₁ -blokaatorid)	Nefropaatia 2. tüüpi diabeediga, diabeetiline mikroalbumiinuuria, proteiinuuria, vasaku vatsakese hüpertroofia, AKE-inhibiitoritest põhjustatud köha	Rasedus, hüperkaleemia, bilateraalne neeruarteri stenoos	
Alfa-adreno- blokaatorid	Eesnäärme hüperplaasia, hüperlipideemia	Ortostaatiline hüpotensioon	Südamepuudulikkus

te näidustused ja vastunäidustused on esitatud tabelis 7.

Terapeutilised lähtekohad hüpertensiooni erijuhtudel

Antihüpertensiivse ravi soodsat toimet kardiovaskulaarse haigestumise ja letaalsuse vähenemisele on tõestanud randomiseeritud ravimuurimused niihästi süstoolse-diastoolse, kui ka

isoleeritud süstoolse hüpertensiooniga eakatel patsientidel (199, 200). Kuna eakate uurimustesse lülitatakse sisse tavaliselt vähemalt 60-aastased patsiendid, siis hiljutine meta-analüüs resümeeris, et randomiseeritud kontrollitud uurimustes vähenes 80-aastastel ja vanematel antihüpertensiivse ravi tulemusena fataalsete ja mittefataalsete kardiovaskulaarsete tüsistuste arv tunduvalt, kuid mitte üldine letaalsus (251). Suuremates randomiseeritud kontrollitud uurimustes on eakatel patsientidel süstoolse/diastoolse hüpertensiooni esmavaliku ravimiks (*versus*

platseebo või ravi puudumine) olnud diureetikum või beeta-adrenoblokaator (201). Isoleeritud süstoolse hüpertensiooniga patsientide ravimuurimustes oli esmavaliku ravimiks diureetikum (14) või dihidropüridiinrea kaltsiumantagonist (15). Viimati mainitud ravimklassiga alustati Hiinas kahte väiksemat uurimust: ühte süstoolse-diaastoolse hüpertensiooniga patsientide grupis (252) ja teist isoleeritud süstoolse hüpertensiooniga patsientide grupis (253). Kõigis neis uurimustes saadud raviefekt oli soodsam platseebost või ravi puudumisele järgnenud tulemustest. Teisi ravimklasse on kasutatud ainult neis uurimustes, mis võrdlevad “uusi” ja “vanu” ravimeid. STOP-2-uurimus (209) näitas, et kaltsiumantagonisti, AKE-inhibiitori raviefekt oli samasugune diureetikumi ja/või beetablokaatorit saanud patsientide raviefektiga kardiovaskulaarsete tüsistuste vähenemise osas. Ka ALLHAT-uurimus (167) oli üle 65-aastaste patsientide raviefekt nii diureetikumiga, kaltsiumantagonistiga, kui ka AKE-inhibiitoriga kardiovaskulaarsete tüsistuste sageduse vähendamisele ligilähedane. LIFE-uurimus (218) saadi vasaku vatsakese hüpertroofiaga 55–80 aastastel hüpertensiivsetel patsientidel angiotensiini retseptorite antagonistilosaartaniga parem efekt kardiovaskulaarsete tüsistuste vähendamisel, eriti aga insultide arvu vähendamisel, kui beeta-blokaatori atenooli ravil; ja seda ka isoleeritud süstoolse hüpertensiooniga patsientidel (254). SCOPE-uurimuses (203) saadi 70-aastaste ja vanemaealiste hüpertoonikute ravil angiotensiini retseptorite antagonistiga kandesartaaniga mittefataalsete insultide arvu vähenemine, võrreldes patsientidega, kes said hüpertensiooni ravi kandesartaanita. Ülaltoodu kinnitab head raviefekti ka vähemalt ühe ravimpreparaadi kasutamisest, olgu see siis diureetikumi, beeta-adrenoblokaatori, AKE-inhibiitori või angiotensiini retseptorite antagonistiravimklassist.

Eakate antihüpertensiivse ravi alustamisel tuleb lähtuda üldistest ravijuhistest. Paljudel haigetel on ka riskifaktoreid, sihtorganite kahjustusi ja kaasnevaid kardiovaskulaarseid haigusi, mida tuleb võtta arvesse ravimpreparaatide valikul. Paljud patsiendid vajavad vererõhu kontrolli alla saamiseks kahe või ka enama ravimi koostoi- met, sest tihti on raske saavutada soovivat: vererõhk alla 140/90 mm Hg (165, 255). Vähem selged on optimaalsed kriteeriumid diastoolse vererõhu osas. Ühes SHEP-uurimuse järelanalüüsis hindasid läbiviijad isoleeritud süstoolse hüpertensiooni ravi ajal diastoolse rõhu väärtusi (256). Nad tulid järeldusele, et diastoolse rõhu langus alla 70 mm Hg, eriti aga alla 60 mm Hg, identifitseerib kõrge riskiga patsiendid, kellel on halvem prognoos. Need haiged võivad olla ka ülerravitud. Vajame edaspidiseid uurimusi, selgitamaks kui madalale võib langetada diastoolset rõhku iso-

- Antihüpertensiivse ravi soodsat toimet kardiovaskulaarse haigestumise ja letaalsuse vähenemisele eakatel on tõestanud randomiseeritud kontrollitud ravimuurimused niihästi süstoolse-diaastoolse kui ka isoleeritud süstoolse hüpertensiooni korral.
- Eakate antihüpertensiivse ravi alustamisel tuleb lähtuda üldistest ravijuhistest. Doosi tuleb tõsta vajadusel ja teha seda vähehaaval, eriti nõrkadel patsientidel.
- Vererõhku tuleb mõõta ka patsiendi püstiasendis, et lülitada välja ortostaatiline hüpotensioon nii enne ravi alustamist kui ka ravi käigus.
- Paljudel eakatel esineb peale hüpertensiooni veel teisi riskifaktoreid, sihtorganite kahjustusi ja teisi kardiovaskulaarseid haigusi, mida tuleb ravimite valikul arvestada.
- Kuna ravi eesmärgiks on süstoolne rõhk alla 140/90 mm Hg, vajavad paljud eakad patsiendid kahe või enama ravimi kombinatsiooni.
- Hiljutine metaanalüüs resümeeris, et 80-aastastel ja vanematel patsientidel vähenesid antihüpertensiivse ravi tulemusel fataalsed- ja mittefataalsed kardiovaskulaarsed tüsistused, aga mitte üldine letaalsus.

leeritud süstoolse hüpertensiooni ravil või ka ravile mittealluva süstoolse hüpertensiooniga eakatel patsientidel.

Suhkurdiabeet

Hüpertensiooni esineb suhkurdiabeediga haigetel viimasel ajal üha sagedamini (257), kusjuures II tüüpi diabeedihagetel 10–20% enam kui I tüüpi diabeedihagetel (259). Sagenenud on hüpertensiooni puhul ka metaboolne sündroom – ühendades insuliinresistentsuse (kaasneva hüperinsulineemiaga), tsentraalset tüüpi rasvumise ja iseloomuliku düslipideemia (kõrge triglütseriidide ja LDL-kolesterooli tase) (37, 260). Nendel patsientidel on eelsoodumus II tüüpi diabeedi väljakujunemiseks (261).

Hüpertensioon avaldub I tüüpi diabeedi puhul sageli diabeetilise nefropaatia väljakujunemisel (262), kuid hüpertensiooni avastamisel II tüüpi diabeedihagetel esineb enamasti normoalbuminuuria (263). On leitud, et hüpertensioon (defineeritud kui vererõhk 140/90 mm Hg ja kõrgem) koos normo-albuminuuriaga esineb II tüüpi diabeedihagetel 71% juhtudel ja mikroalbuminuuria lisandumisel kohtame hüpertensiooni diabeedihagetel kuni 90%-ni (264). Hüpertensiooni ja diabeedi koosinemine tõstab makrovaskulaarsete komplikatsioonide riski,

Faktiruu 12. Antihüpertensiivne teraapia eakatel

Faktirüüt 13 Antihüpertensiivne ravi diabeedi puhul

- Mitte-medikamentoossed ravivõtted (eriti kehakaalu langetamine ja keedusoola piiramine toidus) on vajalikud kõigile II tüüpi diabeediga patsientidele, olenemata hüpertensiooni kaasesinemisest. Mittemedikamentoosne ravi võib olla piisav kõrge normaalse või I staadiumi hüpertensiooni normaliseerimiseks ja soodustab vererõhu normaliseerimist ka medikamentoosse ravi puhul.
- Läbiviidava medikamentoosse raviga tuleks langetada vererõhu väärtused alla 130/80 mm Hg.
- Viimati toodud tasemeni õnnestub vererõhku langetada enamasti kombineeritud ravi rakendades.
- Soovitatav on kõigi efektiivsete ja hea talutavusega ravimpreparaatide kombineerimine.
- Renoprotektsiooni eesmärgil peetakse otstarbekaks lülitada I tüüpi diabeedihaigetel ravikombinatsiooni ühe komponendina AKE-inhibiitor ja II tüüpi diabeedihaigetel reniin-angiotensiini retseptorblokaator.
- II tüüpi diabeedihaigetel, kellel võib vahel kõrge normaalse vererõhu esinemisel soovitud raviefekti saavutada monoterapiaga, peaks esimese valiku preparaat olema reniin-angiotensiini retseptorblokaator.
- Mikroalbuminuuria esinemisel I või II tüüpi diabeetikutel on vererõhu väärtustest olenemata näidustatud antihüpertensiivne ravi RAAS-blokeeri ravimiga.

kaasa arvatud insult, südame isheemiatõve ägenemine, kardiaalne puudulikkus, perifeersed vaskulaarsed katastroofid, ja tõuseb ka letaalsus (262, 265).

Mikroalbuminuuria esinemine on niiahäti varase neerukahjustuse kui ka kõrgeenenud kardiovaskulaarse riski markeriks (266, 267). On selgunud, et hüpertensioon kiirendab diabeetilise retinopaatia väljakujunemist (268). Raviga saavutatud vererõhu tase mõjutab oluliselt diabeedihaike prognoosi. Diabeetilise nefropaatiaga patsientidel on neerupuudulikkuse progressiooni aeglustamiseks vajalik hoida süstoolne vererõhk alla 130 mm Hg ja distoolne vererõhk alla 70 mm Hg (269, 270). Agressiivne antihüpertensiivne ravi on II tüüpi diabeedihaigetele protektsiooniks ka kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkimisele. Nagu ülal mainitud, on hüpertensiivse diabeedihaike ravis primaarseks eesmärgiks langetada vererõhk, kui vähegi võimalik, alla 130/80 mm Hg, või madalaimatele patsiendi poolt talutavatele vererõhu väärtustele.

Kehakaalu tõus on riskifaktor II tüüpi diabeedi progressiooniks (271). Ülekaalus, hüpertensioon, keedusoola sensitiivsus ja insuliini resistentsus on omavahel tihedas seoses. Seetõttu tuleks kõigi vahenditega takistada kehakaalu tõusu, piirates eriti kaloraaži ja keedusoola tarbimist (272).

I tüüpi diabeedi ja hüpertensiooniga haigetel ei ole läbi viidud suuremaid uurimusi antihüpertensiivse ravi toime kohta kardiovaskulaarse haigestumuse ja letaalsuse alanemisele. Küll on aga selgunud, et ravi beeta-adrenoblokaatorite ja diureetikumidega lükkab neil haigetel edasi nefropaatia progresseerumise (273). Albuminuuriaga I tüüpi diabeedihaigetele on parimaks neerupuudulikkuse edasiarengut takistavaks ravimiks AKE-inhibiitor (274). Senini on teadmata, kas angiotensiin II retseptori blokaatorid on neil haigetel sama soodsa raviefektiga kui AKE-inhibiitorid.

II tüüpi diabeedihaigetel on antihüpertensiivsete ravimite efekti kardiovaskulaarsetele komplikatsioonidele võrreldud mitmetes viimasel ajal läbiviidud randomiseeritud uurimustes (168). Tõendid ühe või teise ravimklassi eelisest või puudustest on senini jäänud ebamääraseks ja vastukäivaks. Kahjuks on enamik võrdlusi läbi viidud suhteliselt väikese haigete kontingendiga uurimustes või suuremate uurimuste väikeses alagruppides, kus saadud tulemuste erinevus on liiga väike järelduste tegemiseks. AKE-inhibiitorite eeliste jälgimine suuremate kardiovaskulaarsete komplikatsioonide vältimisel piirdub ainult kahe uurimusega. Esimeses võrreldi nende toimet diureetikute/beeta-adrenoblokaatoritega (216), teises kaltsiumantagonistidega (162). Ka sekundaarsete tüsistuste analüüsimiseks oli antud uurimuste maht liiga väike. ALLHAT (167) randomiseeritud uurimus on samuti ebaõnnestunud võrdlemaks suurel II tüüpi diabeedihaigete grupil kardiovaskulaarsete episoodidide esinemissagedust diureetikumi, kaltsiumantagonisti või AKE-inhibiitori ravi tulemusena. Hiljuti saadud andmed tõendavad angiotensiin II retseptorblokaatori – losartaani head raviefekti kardiovaskulaarsete tüsistuste, kardiaalse ja üldise letaalsuse vähenemisele, võrreldes paralleelgrupis saadud atenolooliga (242). Ka neerukahjustuse puhul tuleb esile angiotensiin II retseptorblokaatori soodsam raviefekt (vt. eespool). IDNT-uurimus (205) näitas haigetel neerude funktsionaalsete häirete ja neerupuudulikkuse taandarengut ravimisel irbesartaaniga, võrreldes amlodipiiniga. LIFE-uurimus (242) näitas, et losartaan väldib esmase proteinuuria teket paremini kui atenolool.

Üldpõhimõtteks, arvestades konsensust, et vererõhk II tüüpi diabeedihaigetel peab olema

kui vähegi võimalik alandatud <130/80 mm Hg, on soovitatav kasutada kõiki efektiivseid ja hea tolerantsusega antihüpertensiivseid preparaate, eelistades ravimkombinatsioone. Olemasolevad tõendid kinnitavad, et renoprotektsiooni saavutamiseks peaks ravikombinatsiooni olema regulaarselt lülitatud angiotensiin II retseptorblokaator. Kõrge normaalse vererõhuga patsientidel, kui piisab monoteraapiast, olgu esmavaliku ravimiks angiotensiin II retseptorite antagonist. Lõpetuseks, mikroalbuminuuria on I või II tüüpi diabeedihaiigel antihüpertensiivse ravi alustamise indikatsiooniks, sõltumata vererõhu kõrgusest.

Kaasnev tserebrovaskulaarne haigus

Antihüpertensiivse ravi positiivsete tulemuste kohta varem insuldi või aju transitoorse isheemia pödenud haigetel (sekundaarne profülaktika) on andmed ebamäärased ja kuni viimaste ravimuurimuste kokkuvõtete publikatsioonini ei saa anda täpsemaid ravisoovitusi. Samade uurimuste resultaadid on juba kinnitanud antihüpertensiivse ravi häid tulemusi varem kardiovaskulaarse ataki läbi teinud haigetel ja seda isegi siis, kui vererõhk ravi alustamisel oli normi piirides. Randomiseeritud, topeltpime, platseebo-kontrollitud PATS-uurimus (275) näitas, et 5665-l varasema aju transitoorse isheemia episoodi või raske puudeta insuldi läbi teinud haigetel vähendas vererõhu langetamine 5/2 mm Hg indapamiidraviga insuldi kordumist 29% ($P < 0,001$), kolme aasta kestel vähenes 29 episoodi iga 1000 uuritava kohta. Resultaadid olid ühesugused nii hüpertensiivsetel kui ka normotensiivsetel patsientidel. The Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) (154) uurimus oli samuti disainitud näitamaks vererõhku alandava ravi efekti varem insuldi või aju transitoorse isheemia atakki pödenud hüpertensiivsetel või normotensiivsetel haigetel. Aktiivne ravi, mis koosnes paindlikul režiimil ühest AKE-inhibiitorist, millele oli raviarsti äranägemisel lisatud indapamiid, vähendas korduvaid insulde 28% ($P < 0,000$) ja kõiki tserebrovaskulaarseid tüsistusi 26% ($P < 0,0001$). Insuldi või kardiovaskulaarse tüsistuste arvu vähenemine oli ühesugune nii hüpertensiivsete kui ka normotensiivsete patsientide alagruppides (kõigil $P < 0,01$).

Siiani jääb probleemiks, kas ägeda insuldi korral on otstarbekas langetada kõrgeenenud vererõhku, kui madala tasemeni ja kuidas. Küsimusi on rohkem kui vastuseid. Loodame leida vastuseid praegu käimasolevate uute ravimuurimuste tulemustest. Hiljuti ilmus trükist Rahvusvahelise Hüpertensiooni Ühingu seisukoht akuutse insuldi ravi kohta (276).

Kaasnev südame isheemiatõbi ja krooniline südamepuudulikkus (SP)

Hüpertensiivsetel haigetel on kõrgeenenud risk südame isheemiatõve ägenemiseks (277) ja südame paispuudulikkusega haigetel oli/on sage li hüpertensioon (278).

Sellele vaatamata on vaid üksikutes ravimuurimustes testitud vererõhu alandamisest tulevat raviefekti südame isheemiatõve ja SP kulule. HOT-uurimus näitas insultide sageduse olulist vähenemist, seda enam, mida madalam oli vererõhk hüpertensiivsetel varasema koronaarse atakiga haigetel, ja ei leitud mingeid tõendeid J-kujulise seose esinemise kohta (st. vererõhu langemisel ei täheldatud kardiovaskulaarse suremuse tõusu (160, 164). Hiljutine INVEST-uurimus näitas varasema koronaaratakiga haigetel verapamiili (uurimuse lõpufaasis koos AKE-inhibiitoriga) või beeta-adrenoblokaatori (uurimuse lõpufaasis koos diureetikumiga) ravi foonil samasuguste koronaarsete atakkide kordumist nagu enne ravi alustamist.

INVEST-uurimuse kõrval on paljude igapäev kasutatavate antihüpertensiivsete preparaatide raviefekti hinnatud nii koronaarpatoloogiaga kui ka kardiaalse puudulikkusega haigetel teisel eesmärgil kui vererõhu langetamine. Beeta-adrenoblokaatorite, AKE-inhibiitorite ja aldosteroonide antagonistide kombinatsioonide raviefekt on hästi tõestatud kardiovaskulaarsete intsidentide ennetamisel, elulemuse pikendamisel peale ägedat müokardiinfarkti ja ka kardiaalse puudulikkuse vähendamisel (279–284), kuid kunagi ei ole selgitatud, milline osa raviefektist saavutati kaasneva vererõhu alanemise kaudu ja milline ravimi spetsiifilisest toimest haigusprotsessile (285). Enamikul HOPE-uurimuses osalejatest (80%) esines südame isheemiatõbi. AKE-inhibiitorid koos teiste ravimitega andsid neil haigetel märgatava kardiovaskulaarsete tüsistuste ja letaalsuse vähenemise võrreldes platseeboga (155), kuid ka siin võis vererõhu langetamine anda olulise osa raviefektile – argument, mida toetavad viimased ALLHAT-uurimuse andmed. ALLHAT-uurimuses jälgiti tiasiiddiureetikumi või kaltsiumantagonisti või ühe AKE-inhibiitori toimet ka koronaarsete atakkide vähenemisele (enam kui 50%-l ALLHAT-is osalenud patsientidel oli diagnoositud üks või mitu aterosklerootilist kardiovaskulaarset haigestumist) (167). ALLHAT-uurimus näitas ka tiasiiddiureetikumi eelist südame paispuudulikkuse preventtsioonis, võrreldes dihidropüridiini tüüpi kaltsiumantagonisti ja AKE-inhibiitoriga (167), kuid see diureetikumi eelis võib olla tingitud suuremast vererõhu langusest (eriti afroameeriklastel), kui ainult AKE-inhibiitori (määratud ilma diureetikumita vastavalt uurimuse disainile) grupis (286, 287). On andmeid südame paispuudulikkuse diagnoosi küsitavuse kohta ALLHAT-uurimuses osalenud pat-

sientidel (286). Uurimusest saadud andmed toetavad angiotensiin II retseptorblokaatorite kasutamist alternatiivina AKE-inhibiitoritele südame paispuudulikkuse ravis (eriti AKE-inhibiitoritele intolerantsetel haigetel) või ka kombiatsioonis koos AKE-inhibiitoritega (288, 289). Ka kaltsiumantagonistide hea raviefekt koronaarsete atakide preventisioonis on leidnud kinnitust (290) ALLHAT-uurimuses, kus selgus, et ravi pikatoimelise dihidropüridiiniga on sama efektiivne kui teiste antihüpertensiivsete preparaate (167). Kaltsiumantagonistid on osutunud vähem efektiivseks südame paispuudulikkuse preventisioonis, kuid pikatoimeliste dihidropüridiinide kasutamine tuleb arvesse teistele antihüpertensiivsetele ravimitele resistentse hüpertensiooni korral (291).

Hüpertensioon ja neerupuudulikkus

Renaalset vasokonstriksiooni leitakse juba essentsiaalse hüpertensiooni algstaadiumis ja see on reversibelne kaltsiumantagonisti ja AKE-inhibiitori kasutamisel (292). Kaugelearenenud hüpertensiooni staadiumides on renovaskulaarne resistentsus kestvalt kõrgeks saanud neeru veresoonte struktuuri kahjustuse (nefroskleroosi) tulemusena. Juba enne antihüpertensiivse ravi-epoh-

Faktiruu 14. Antihüpertensiivne ravi neerupuudulikkusega haigetel

- Kuni antihüpertensiivse ravi kasutuselevõtmiseni oli neerukahjustus sagedane essentsiaalse hüpertensiooniga haigetel.
- Neerude protektsiooniks diabeedihaigetel on nõutav:
 - range vererõhu kontroll (<130/80 mm Hg ja isegi madalamad väärtused, kui proteiinuuria on >1g/päevas)
 - püüda langetada proteiinuuria väärtusi võimalikult normilähedaseks.
- Proteiinuuria langetamiseks tuleb kasutada raviks angiotensiini II retseptorblokaatorit või AKE-inhibiitorit.
- Ettenähtud vererõhu väärtuste saavutamiseks tuleb ravi kombineerida, sagedamini, lisades diureetikumi või kaltsiumantagonisti.
- Nefroskleroosi väljakujunemise pidurdamiseks diabeedita hüpertensiivsetel haigetel on reniin-angiotensiini süsteemi blokeerimine tähtsam kui vererõhu alandamine väga madalate väärtusteni, kuid need seisukohad rajanevad uuringutele afro-ameeriklastel ja edaspidi on vajalikud vastavad uurinud ka teistel etnilistel gruppidel. Vajalik on intensiivne vererõhu langetamine kõigil kahjustatud neerufunktsiooniga hüpertensiivsetel haigetel.
- Sageli tuleb neerukahjustusega haigetel kaaluda kompleksset sekkumist (antihüpertensiivsed preparaadid, statiinid, antikoagulantravi jne).

hi algust selgus, et neerude haaratus haigusprotsessi esineb essentsiaalse hüpertensiooniga haigetel sagedasti. 1995. a. raporteeris Perera proteiinuuria esinemisest 42%-l ja kroonilise neerupuudulikkuse esinemisest 18%-l 500-st patsiendist, keda ta jälgis kuni surmani (293). Nende haigete eluiga neerukahjustuse tekkest alates ei olnud pikem kui 5–7 aastat. Nagu ülal toodud, on neerude protektsiooniks diabeedihaigetel tingimata vajalik: 1) saavutada range vererõhu kontroll (<130/80 mm Hg ja isegi madalam, 125/75 mm Hg, kui proteiinuuria on >1g/päevas); 2) langetada proteiinuuria või albumiinuuria (mikro- või makro-) normile nii lähedale, kui võimalik. Selleks on vajalik ravi kas AKE-inhibiitoriga või angiotensiin II retseptorblokaatoriga. Ettenähtud vererõhu saavutamiseks tuleb kasutada kombineeritud ravi, isegi kõrgete normaalsete vererõhuväärtuste puhul (168). Teise astme valiku preparaadiks on soovitatav lisada diureetikum (lingu diureetikum, kui kreatiniin seerumis on >2 mg/l), kuid sobivad ka teised kombinatsioonid, eriti kaltsiumantagonist. Nefroskleroosi profülaktikaks või esineva nefroskleroosi edasiarengu pidurdamiseks, vähemalt afro-ameeriklastestest hüpertensiivsetel patsientidel on peetud sobivaimaks reniin-angiotensiini süsteemi blokaadi, mida peetakse isegi olulisemaks, kui väga madalate vererõhu väärtuste saavutamist (244), kuid kas see on tõenduspõhine ka teist etnilist gruppi mitte-diabeediga hüpertensiivse patsientide puhul, jääb ebaselgeks. Kokkuvõttes, tuleks alustada antihüpertensiivset ravi alanenud neeru funktsiooniga haigetel (diabeediga või diabeedita), eriti proteiinuuria lisandumisel AKE-inhibiitoriga või angiotensiin II retseptorblokaatoriga ja kiireks vererõhu langetamiseks lisada teine antihüpertensiivne preparaat. Üks viimastest uurimustest on veenvalt näidanud kahekordse reniin-angiotensiin süsteemi blokaadi (üks AKE-inhibiitor ja üks angiotensiin II retseptorblokaator) efektiivsust vererõhu ja proteiinuuria vähendamisel neerukahjustusega haigetel (294). Kuna neerukahjustusega (ja eriti, kui lisandub diabeet) haigetel on tõusnud ka risk kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkimiseks, tuleks rakendada kompleksset ravi (antihüpertensiivsed preparaadid, statiinid, antikoagulantravi jne.) (295).

Hüpertensioon ja rasedus

Hüpertensioon raseduse ajal on üheks suuremaks ema, loote ja vastsündinu haigestumise ja surma põhjuseks, ja seda mitte ainult arengumaades, vaid ka industriaalriikides. Füsioloogiliselt langeb vererõhk raseduse teisel trimestril võrreldes raseduse-eelse ajaga keskmiselt 15 mm Hg võrra. Kolmandal raseduse trimestril tõusevad vererõhu väärtused raseduse-eelsele tasemele, kusjuures võivad ka ületada seda. See kõikumine toimub nii normotensiivsetel kui ka rasedu-

Hemoglobiin ja hematokrit	Hemokontsentratsioon kaasneb gestatsiooni hüpertensioonile (proteinuuriaga või ilma). Need näitajad kajastavad seisundi raskust. Hemolüüsi tõttu võivad väga raske- tel seisunditel nende näitajate väärtused olla langenud.
Trombotsüüdid	Madalad trombotsüütide väärtused $<100\ 000 \times 10^9/l$ võivad viidata trombotsüütide kogunemisele väikestes vere- soontesse. Trombotsüütide madalad väärtused kajastavad seisundi raskust ja on paranemise ennustajateks puerpe- riumis, eriti HELLP sündroomi korral.
AST ja ALT seerumis	Kõrgenenud näitajad viitavad maksakahjustusele, nende edasine tõus näitab seisundi halvenemist.
LDH seerumis	Kõrgenenud tase viitab maksa kahjustusele ja hemolüüsile. LDH tase kajastab seisundi raskust ja selle väärtuste lan- gus võib viidata paranemisele, eriti HELLP sündroomi kor- ral.
Proteinuuria (24 t uriinist)	Standarduuring kvantitatiivseks analüüsiks. Kui valku esi- neb üle 2g/ööpäevas, on vajalik väga hoolikas edasine monitooring, kui aga üle 3g/ööpäevas, tuleb kaaluda sün- nituse esilekutsumist.
Uriini analüüs	Testribaga teostatav analüüs valgule võib anda nii vale- positiivseid kui valenegatiivseid tulemusi. Juhul kui test on positiivne, peab järgnema ööpäevase uriini kvantitatiivne analüüs. Negatiivse testi tulemus ei välista proteinuuria esinemist, eriti kui diastoolne vererõhk on 90 mm Hg või üle selle.
Kusihape seerumis	Kõrgenenud väärtused aitavad diagnoosida gestatsiooni hüpertensiooni ja kajastavad haigestumise raskust.
Kreatiniin seerumis	Väärtus langeb rasedatel. Kreatiniini taseme tõus viitab hüpertensiooni raskusastme süvenemisele ja 24 tunni krea- tiniini kliirensi määramise vajadusele.

Tabel 8.
Laboratoorsed
baasuuringud
hüpertensiooniga
rasedate
monitoorimiseks

se-eelse hüpertensiooniga naistel ja ka neil, kellel areneb rasedusspetsiifiline hüpertensioon.

Raseduse puhul on hüpertensiooni definit-
sioone mitmeid (2, 296, 297). Tavaks on nimeta-
da hüpertensiooniks kõrgenenud vererõhku tei-
sel raseduse trimestril, võttes algväärtuseks esi-
mese trimestri või raseduse-eelse vererõhu tase-
me. Kuid definitsioon, mis baseerub vererõhu
absoluutsetel väärtustel (süstoolne >140 mm Hg
või diastoolne >90 mm Hg), on praegu eelista-
tuim (297). Hüpertensiooni diagnoosimisel tuleks
võtta aluseks Korotkoffi IV toon ja sellest lähtuda
ka edaspidiste kliiniliste uurimuste ja ravi alus-
tamisel.

Raseduse-aege hüpertensioon ei ole üks
tervik (298), seda klassifitseeritakse järgmiselt:

- **Raseduse-eelne hüpertensioon** – esi-
neb 1–5 %-l rasedatest ja seda diagnoosi-
takse kui vererõhku 140/90 mm Hg ja üle
selle, mis on diagnoositud enne rasedust
või mis avaldub enne 20. rasedusnädalat
ja kestab kuni 42 päeva peale sünnitust.
Neil rasedail võib esineda proteinuuria.
- **Gestatsiooni hüpertensioon** – rasedu-
sest indutseeritud hüpertensioon ilma
proteinuuriata.
- **Gestatsiooni hüpertensioon olulise**
proteinuuriaga (>300 mg/l või >500
mg/ööpäevas või positiivsel testriba ana-
lüüsil 2+ või rohkem) – see on nn. **pre-
eklampsia**. Hüpertensioon kujuneb välja
peale 20 rasedusnädalat. Enamikul juhtu-
dest kaob gestatsiooni hüpertensioon
42. sünnituse järgseks päevaks. Gestat-
siooni hüpertensioonile on iseloomulik
organite alanenud perfusioon.

- **Raseduse-eelne hüpertensioon koos**
**lisanduva proteinuuria ja gestatsioo-
ni hüpertensiooniga**. See vastab vara-
semale terminoloogiale “krooniline hüper-
tensioon koos pre-eklampsiaga”. Rasedu-
se-eelsele hüpertensioonile järgneb rase-
duse 20. nädalal vererõhu edasine tõus ja
proteinuuria – valku uriinis >3 g/ööpäe-
vas.
- **Sünnituseelne klassifitseerimata hü-
pertensioon** – st. hüpertensioon koos/või
ilma süsteemse manifestatsioonita. Kui
vererõhk esmakordselt oli kõrgenenud
peale 20. rasedusnädalat, on selle jälgi-
mine vajalik kuni 42. sünnitusjärgse
päevani või kauem. Kui selleks ajaks on
vererõhk normaliseerunud, klassifitseeri-
takse esinenud hüpertensioon ümber ges-
tatsiooni hüpertensiooniks kas proteinuu-
riaga või proteinuuriata. Kui selleks ajaks
hüpertensioon ei ole möödunud, klassi-

fitseeritakse see ümber raseduse-eelseks hüpertensiooniks.

Turseid esineb normaalse raseduse puhul üle 60% rasedatest ja seda ei peeta enam pre-eklampsia diagnoosimise aluseks.

Hüpertensioon rasedatel, eriti gestatsiooni hüpertensioon kas proteiinuuriaga või proteiinuuriata, võib põhjustada ka hematoloogilisi, renaalseid ja hepatoloogilisi muutusi, mis võivad avaldada negatiivset mõju nii ema kui loote prognoosile.

Enamikul raseduse-eelse hüpertensiooniga rasedail on kerge või keskmise raskusastmega hüpertensioon (140–170/90–109 mm Hg) ja risk kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkimiseks on madal raseduse kui seisundi lühiajalise kestvuse tõttu. Essentsiaalse hüpertensiooni ja normaalse neerufunktsiooni puhul on prognoos hea nii emale kui ka vastsündinule. Neile rasedatele võib rakendada mittemedikamentooset ravi, kuna ei ole tõendeid, et medikamentoosne ravi parandaks vastsündinu olukorda (299, 300).

Mittemedikamentoosne ravi (301) võib tulla arvesse rasedatele kas ühe või mõlema vererõhu väärtuse kõrgenemisel: kas süstoolne 140–149 mm Hg ja/või diastoolne 90–99 mm Hg (mõõdetuna meditsiiniuasutuses). Mittemedikamentoosne ravi, sõltuvalt vererõhu väärtustest, raseduse kestusest ja riski astmest emale ja lootele, koosneb hoolsast jälgimisest, aktiivse eluviisi limiteerimisest ja ajutisest voodirahust, lamades vasakul küljel. Soovitatav on normaalne dieet keedusoola piiramiseta. Tüsistuste preventiooni eesmärgil gestatsiooni hüpertensiooniga rasedatel, eriti pre-eklampsia puhul ei ole kaltsiumi preparaadi (2 g/d) (302), kalamaksaõli (303) ja väikeste atsetüülsalitsüülhappe (304) annuste tarbimine andnud loodetud tulemusi, eriti lootele. Madalaid aspiriiniannuseid on profülaktiliselt siiski kasutatud rasedatele, kellel on anamneesis varase algusega (<28. nädalat) pre-eklampsia. Kehakaalu langetamine ei ole adipoossetele hüpertensiooniga rasedatele soovitatav. Kehakaalu langetamine adipoosel rasedal võib aeglustada loote kasvamist ja põhjustada sünnikaalu vähenemist. Siiani on olnud vaidluse objektiks medikamentoosne antihüpertensiivne ravi kroonilise hüpertensiooniga rasedatele. Kui vastavalt konsensusele on raskelt kulgeva hüpertensiooni korral medikamentoosne ravi kasutamine nõutav (305), siis vähem rasketel hüpertensiooni juhtudel esineb ravimite kasutamise suhtes vasturääkivaid arvamusi. Samal ajal vererõhu alandamine võib avaldada soodsat efekti hüpertensiooniga rasedale, ka võib madalam vererõhk parandada uteroplatsentaarset perfusiooni ja nii väheneb oht loote arengule (306, 307). Palju ebasel-

gem on vererõhu alandamise eelis kergelt kulgeva raseduse-eelse hüpertensiooniga rasedatel, trükkis ilmunud uurimuste vähesed andmed ei tõesta komplikatsioonide alanemist sünnitusabis ravi tagajärjel.

Antihüpertensiivse ravi eesmärgiks on vähendada riski emale ja valitud ravimid peavad olema turvalised lootele (308, 309). Süstoolne vererõhk rasedal 170 mm Hg ja üle selle või diastoolne vererõhk 110 mm Hg ja üle selle viitavad vältimatult abi nõudvale olukorrale ja patsient tuleb kohe hospitaliseerida. Farmakoloogilisest ravist on vajalik intravenoosne labetalooli manustamine, võib anda ka suukaudselt metüüldopat või nifedipiini. Intravenoosset hüdralasiini ei peeta enam valikpreparaadiks, sest selle kasutamisel on saadud rohkem perinataalseid kõrvaltoimeid kui teiste ravimite puhul (310). Üldiseks läveks, millelt alustada antihüpertensiivset ravi, on süstoolne rõhk alates 140 mm Hg või diastoolne rõhk alates 90 mm Hg gestatsiooni hüpertensiooniga proteiinuuriata rasedal, raseduseeelse hüpertensiooni puhul enne 28. rasedusnädalat, gestatsiooni hüpertensiooni ja proteiinuuriaga rasedatel, raseduse-eelse hüpertensiooni ja sihtorganite kahjustusega rasedatel või raseduseeelse hüpertensioonile lisandunud gestatsiooni hüpertensiooni korral. Teistes olukordades on ravi alustamise lähteväärtusteks süstoolne vererõhk 150 mm Hg ja diastoolne rõhk 95 mm Hg. Mõõduka hüpertensiooni ravil on valikpreparaatideks metüüldopa, labetalool, kaltsiumantagonist ja beeta-adrenoblokaator (310). Kaltsiumantagonisti ei tohi kasutada koos magneesiumsulfaadiga, sest potentsiaalse sünergismi tõttu võib tekkida hüpotensioon. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptorblokaatoreid ei tohi rasedatel kasutada. Pre-eklampsia puhul on diureetiline ravi näidustatud ainult oliguuria puhul, muidu aga mitte, kuna pre-eklampsia puhul on plasma voluumen alanenud. Eklampsia korral ja selle preventioonil, aga samuti hüpertooniliste kriiside ravil on osutunud efektiivseks intravenoosne magneesiumsulfaat (311). Sünnitegevus kutsutakse esile gestatsiooni hüpertensiooniga rasedatel proteiinuuriaga ja teiste tüsistuste puhul, nagu tekkinud nägemishäired, koagulatsioonihäired või suurenenud oht lootele.

Rinnaga toitmine ei tõsta ema vererõhu väärtusi. Tegelikult imenduvad kõik ema poolt tarvitatud ravimid rinnapiima. Kui enamikul antihüpertensiivsetest preparaatidest on kontsentratsioon rinnapiimas väga väike, siis propranolooli ja nifedipiini kontsentratsioon on rinnapiimas ja ema vereplasmas võrdne.

Raviresistentne hüpertensioon

Hüpertensioon on raviresistentne e. refraktaarne, kui raviskeem, sisaldades muutusi elustiilis ning medikamentooset ravi kolme preparaadiga adekvaatsetes doosides, ei ole süstoolset ja diastoolset vererõhku piisavalt langetanud. Sel juhul soovitatakse patsient spetsialistile edasi suunata, sest paljudel resistentse hüpertensiooniga patsientidel esineb organkahjustus [312].

Raviresistentse hüpertensiooni on mitmeid põhjuseid, nagu näiteks hüpertensiooni erivorm isoleeritud kliinilise (valge kitli) hüpertensiooni näol ning liiga lühikese vererõhumanseti kasutamine suure olavarre puhul. Üks sagedasemaid raviresistentse hüpertensiooni põhjuseid on halb ravisoostumus või raviskeemi mittejärgimine. Sellisel juhul, kui muud võtted on ebaõnnestunud, tuleb ettevaatlikult kogu raviskeem katkestada ning alustada uue ja lihtsama raviskeemiga.

Kaasuvate riskifaktorite ravi

Lipiide alandav ravi

Viimati lõppes kaks suurt uurimust, mis esmakordselt hindasid statiinravi efekti hüpertensiivsetel indiviididel – ALLHAT [313] ja ASCOT [314]. Seni teada olevad andmed statiinravist hüpertoonikute hulgas pärinesid uurimustest, kus hinnati tulemusi hüpertensiivsete patsientide alagruppides suurtes randomiseeritud kontrollitud primaar- ja sekundaarpreventiivsetes uurimustes statiinidega [315–320]. Sealhulgas ka senini suurim statiinravi uurimus Heart Protection Study (HPS), kus osales üle 20 000 kardiovaskulaarse haigusega patsiendi [321]. HPS-uurimuses osalejatest 41%-l esines hüpertensioon, kusjuures vanemaealiste hulgas läbi viidud PROSPER-uurimuses oli hüpertoonikute osakaal 62% [322]. Vaadeldes tulemusi hüpertoonikute alagruppides selgub, et lipiide alandav ravi, mis enamikes uurimustes oli statiinravi, toob koronaartüsistuste osas kasu nii hüper- kui normotoonikutele. Arvestades kolesterooli ja insuldi-vahelist suhteliselt nõrka seost epidemioloogilistes uurimustes, olid mõnevõrra üllatavad head tulemused statiinravi toimest insuldi vähenemise osas, kus insuldi risk langes vastavalt 15% kuni 30% sõltuvalt sellest, kas uurimus oli primaar- või sekundaarpreventiivne [324].

ALLHAT-uurimuses võrreldi 40 mg pravastatiini ja tavaravi toimet 10 000 hüpertooniku hulgas, kellest 14%-l oli diagnoositud kardiovaskulaarne haigus [313]. Pravastatiin vähendas üld- ja LDL-kolesterooli vastavalt 11% ja 17%, mis jäi oodatust märksa tagasihoidlikumaks, kuna tavaravi grupis oli laialdaselt statiini kasutajaid. Seetõttu olid ka tule-

mused pravastatiinigrupis tagasihoidlikud: 9%-line koronaarsuremus ja mittefataalne müokardi infarkti langus ning 9%-line insuldi riski langus. Seega ei toimunud pravastatiiniga selles uurimuses üldsuremuse langust, mis oli antud uurimuse esmane lõppeesmärk [313]. ASCOT-uurimuses aga, mis võrdles 10 mg atorvastatiini efekti platseeboga patsientidel, kelle üldkolesterool oli $\leq 6,5$ mmol/l, ja kus osales üle 10 000 hüpertooniku, langes uurimuse esmane lõppeesmärk – koronaarsuremus ja mitte-fataalne infarkt 36% ning insuldi risk 27% [314]. Selline oluline erinevus ALLHAT-i ja ASCOT-i uurimustulemustes oli ilmselt tingitud ASCOT-uurimuse ravigrupis saavutatud olulisemalt suuremast üldkolesterooli ja LDL-kolesterooli taseme langusest. Teades kardiovaskulaarhaiguse kulgu, tuleks statiinraviga alustamise otsustamisel hüpertoonikutel lähtuda haiguse primaar- või sekundaarpreventiivsest iseloomust.

Sekundaarne preventatsioon. HPS uurimuse tulemuste kohaselt peaksid kõik patsiendid (vähemalt kuni 80. eluaastani), kelle üldkolesterool on $>3,5$ mmol/l ning kellel on anamneesis koronaarhaigus, perifeerne arterite haigus või isheemiline insult, saama statiinravi. Kuna II tüüpi diabeedi korral on kõrge koronaartüsistuste esinemissagedus [321] ning kõrge koronaarsuremus [325], soovitatakse diabeetikuid, kelle haigus on diagnoositud vähemalt 10 aastat ja/või kes on ≥ 50 a., käsitleda kui koronaarhaiged [326]. Seega on diabeet koronaarhaiguse ekvivalent ning lipiide langetava ravi otsuse tegemisel tuleks lähtuda sekundaarpreventiivsetest juhistest [326]. Ülejäänud diabeetikuid ravitakse primaarpreventiivsete ravijuhiste kohaselt. Raviga tuleks neil patsientidel üldkolesterooli ja LDL-kolesterooli nivoo langetada vastavalt 30% ja 40% ning vastavalt $<4,0$ mmol/l ja $<2,0$ mmol/l.

Primaarne preventatsioon. Statiinravi kasutamine peaks põhinema üldise riski hindamisel. Ravimuurimuste andmed kinnitavad statiinravi kasu nii normo- kui hüpertensiivsetele indiviididele, kelle 10-aastane koronaarhaigestumuse risk ulatub nii madalale kui 6% [320]. Paljudes Euroopa maades on enamike üle 40 aastaste täiskasvanute 10-aastane koronaarhaigestumuse risk $\geq 6\%$, järelikult ei ole sellisest riskinivoost lähtudes statiinravi kasutamine majanduslikult võimalik. Ka HPS-uurimusest osa võtnud hüpertoonikute hulgas oli vaid 1% neid, kellel polnud ei kardiovaskulaarhaigust ega diabeeti, seega puuduvad andmed antud grupis statiinravi primaarpreventiivse efekti kohta [321]. Nii ASCOT-uurimuse [314] kui ka teiste uurimuste [320] tulemuste alusel on statiinravist saadav kasu oluline patsientidele, kes on vähemalt kuni 80 aas-

tat vanad, kelle üldkolesterool on üle 3,5 mmol/l ning kelle 10-aastane koronaarhaigestumuse risk on $\geq 20\%$. Samas on teada, et varasemate Euroopa juhiste [4] poolt soovitatud ravikriteeriumit üldkolesterooli taseme puhul $>5\text{mmol/l}$ on suhteliselt halvasti praktikasse rakendatud. Seega on vaieldav, kas on otstarbekas soovitada veelgi rangemaid kolesterooliväärtusi statiinravi kriteeriumitena, kuid madalam kolesteroolitase on siiski nii statiinraviravi alustamiseks kui ravi eesmärkväärtusena tõendus põhise meditsiiniga paika pandud.

Primaarpreventiivse statiinravi korral on kolesterooli langetamise eesmärkväärtused samad mis sekundaarse preventiooni puhul. Enamikul haigetel on ravieesmärkide täitmine võimalik, kui kasutatakse kogu statiinide doosiskaalat kombinatsioonis mitte-medikamentoosete võtetega [327]. Patsiendid, kelle lipiidiväärtused eesmärkväärtusteni ei lange või kelle HDL-kolesterooli või triglütseriidide taseme korrigeerimine on olnud ebapiisav (vastavalt $<1,0\text{ mmol/l}$ ning $>2,3\text{ mmol/l}$), olenemata LDL-kolesterooli piisavast langusest, tuleks suunata spetsialistile võimaliku lipiide alandava kombineeritud ravi alustamiseks. Seda, kas madala HDL-taseme ja kõrge triglütseriidide ravis (näit. diabeetikuil) on fibraadid statiinidest efektiivsemad, näitavad käimasolevate uurimuste andmed. Senini avaldatud uurimuste põhjal on ka viimati nimetatud düslipideemia korral valikravimiks statiinid.

Antitrombootiline ravi

Kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsientidel ja kardiovaskulaarsete tüsistuste olemasolu korral langetab antitrombootiline ravi, eriti madalad doosid, nii insuldi kui müokardiinfarkti riski [328]. HOT-uurimuse tulemused näitasid, et aspiriini madalad doosid langetavad peamiste kardiovaskulaarsete tüsistuste riski 15% ning ägeda müokardiinfarkti riski 36%, kuid ei mõjuta ei insuldi riski ega suurenda ajusisese hemorraagia esinemissagedust. Kuid ravi suurendas hemorraagia riski kuni 65%. Hüpertensiivsete indiviidide alagrupi analüüs tõdes, et aspiriinravi kasu selles grupis oli suurem ning kõrvaltoimed väiksemad. Patsientide hulgas, kelle seerumi kreatiniini väärtused olid $>115\text{ mmol/l}$, esines kardiovaskulaartüsistuste ja müokardiinfarkti riski oluliselt suurem langus (vastavalt 13 ja 7 tüsistust vähem 1000 patsiendi-aasta kohta), kusjuures hemorraagiaste risk oli võrdne teiste gruppidega (1–2 tüsistust 1000 patsiendi-aasta kohta). Aspiriinravi kasu oli rohkem väljendunud ka uurimuse alustamisel kõrgema kardiovaskulaarse riskiga haigete ning kõrgema uurimuse-eelse vererõhuga haigeil (3,1–3,3 tüsistust vähem ja 1–1,4 hemorraagiat 1000 patsiendi-aasta kohta). Need tulemused ühtivad hiljutise meta-analüüsi

tulemustega, kus oli arvestatud ka uurimustega normotoonikute hulgas [330, 331].

Seega võiks aspiriini madalat doosi soovitada hüpertoonikutele, kelle seerumi kreatiniinitase on veidi tõusnud, kes on üle 50 a. vanused, kel on kõrgemad vererõhu algväärtused ning kelle kardiovaskulaarne risk on kõrge või ülil kõrge. Tuleb rõhutada, et aspiriini toime tuli ilmsiks grupis, kus vererõhu ohjatus oli väga hea (enamikel haigetel HOT-uurimuses oli diastoolne vererõhk $\leq 90\text{ mm Hg}$), millest järeldati, et vererõhu ohjamisel oli oluline osa ajusiseste hemorraagiaste riski vähendamisel. Seega on aspiriini kasutamine näidustatud juhul, kui vererõhu langus on piisav.

Glükeemiline kontroll

Tühja kõhu veresuhkru ja HbA_{1c} taseme iga väiksema suurenemine üle normväärtuste tõstab kardiovaskulaarset riski [332–334]. Järelikult on veresuhkru väärtuste langetamisel oodata ka kardiovaskulaarsete tüsistuste vähenemist. Kuigi I tüüpi diabeedi puhul ei too HbA_{1c} range langetamine 7%-ni (võrreldes standardraviga langetamisega väärtuseni 9%) kaasa makrovaskulaarsete tüsistuste vältimist, on siiski antud madalama HbA_{1c} juures oluliselt langenud mikrovaskulaarsete komplikatsioonide esinemissagedus (retinopaatia, nefropaatia, neuropaatia) [335]. Ka kaasuva diabeediga hüpertensiivsetel patsientidel toob intensiivne glükeemiline kontroll kaasa mikrovaskulaarsete tüsistuste arvu vähendamise [334]. HbA_{1c} ja tüsistuste vaheline tihed seos jääb kehtima ka siis, kui saavutatud HbA_{1c} tase jääb allapoole normväärtusi. Ravieesmärkideks on keskmine tühja kõhu veresuhkru tase $\leq 6,0\text{ mmol/l}$ ning HbA_{1c} $\leq 6,5\text{ mmol/l}$ [336].

Jälgimine

Patsiendi korduvate visiitide sagedus oleneb nii kardiovaskulaarse riski tasemest kui vererõhu väärtustest. Kui ravieesmärgid on saavutatud, kaasa arvatud kaasuva riskiprofiili eesmärgid ning vererõhu eesmärkväärtused, võib korduvvisiitide arv tunduvalt vähendada eeldusel, et patsient mõõdab kodus ise oma vererõhku. Moodsad tehnoloogilised saavutused telefoni teel andmete edastamise näol aitavad jälgimisprotsessile palju kaasa. Patsiendid, kelle risk on madal ning kelle vererõhuväärtused on ohjatud monoteeraapia teel, peaks kliinikut külastama kord 6 kuu jooksul. Oluline on, et ka ilma medikamentoosse ravita patsiendid mõistaksid järelkontrolli olulisust ning ravi alustamise kriteeriumeid. Raskemate juhtude korral on külastussagedus suurem. Kui vaatamata kõikidele võtetele ei ole vererõhu väärtused 6 kuu jooksul piisavalt langenud, tuleks pat-

sient edasi suunata hüpertensiooni spetsialistile. Antihüpertensiivne ravi kestab tavaliselt terve elu. Ravi katkestamine patsiendi enda poolt toob varem või hiljem kaasa vererõhu väärtuste tõusu ravi-eelsele tasemele. Siiski, kui patsient järgib elustiili-alaseid soovitusi ning vererõhu väärtused on pikka aega kontrolli all olnud, on mõnel juhul võimalik ravimite arvu ja/või doosi vähendamine. Selline ravitaktika eeldab aga vererõhuväärtuste tähelepanelikku jälgimist.

Ravijuhiste rakendamine kliinilises praktikas: abinõud vererõhu suhteliselt halva ohjamise vähendamiseks kliinilises praktikas ekspertide poolt soovitatud juhistel abil

Hoolimata jõupingutustest hüpertensiooni diagnostikas ja ravis, juhib hüpertensioon kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse põhjuste pingerida [337], ilmselt tänu ebapiisavale vererõhu ohjamisele [9, 255, 338–340]. Seetõttu peaks kõik jõupingutused olema suunatud ebapiisava antihüpertensiivse tegevuse vähendamise suunas. Hüpertensiooni valdas toetuvad juhised kliiniliste uurimuste tulemustele, mille abil formuleeritakse üha efektiivsemaid ravistrateegiaid. Juhiste eesmärk ei ole mitte ainult aidata arstkonda otsuste tegemisel oma igapäevapraktikas, vaid ka juhtida teravishoiu riiklike instantside tähelepanu puudujääkidele hüpertensiooni diagnostikas ja ravis. Senised kogemused näitavad ravijuhiste suhteliselt tagasihoidlikku mõju muutustele igapäevases kliinilises praktikas [341]. Ravijuhiste paremaks elluviimiseks kliinilises praktikas tuleks kasutusele võtta mitmekülgsed abinõud, alates juhistes esitatud soovitude teavitamisest kuni koolitusprogrammide läbiviimiseni ravisutustes [341, 342]. See eeldab nii kõikide meditsiinitöötajate kui riigorganite aktiivset osavõttu. Ravijuhiste laialdane heakskiit rahvuslike hüpertensiooni-ühingute poolt loob eeldused muutusteks nii kliinilises praktikas kui hüpertensiooniga patsientide kaugprognoosi paranemiseks. Käesolevad juhised ongi valminud koostöös Kolmanda Koostöö Juhtgrupiga (Third Joint Task Force), mis koordineerib nii Euroopa kui muude kardiovaskulaarse preventsioga seotud ühenduste tööd ning valmistab ette täiuslikke juhiseid kardiovaskulaarse preventsiiooni alal.

Kasutatud kirjandus

Kasutatud lühendid: CT – kontrollitud ravimuring, GL – juhised või ekspertarvamus, MA – meta-analüüs, OS – vaatlusuring, RT – rando-
miseeritud uuring, RV – ülevaade.

- Guidelines Sub-Committee. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. *J Hypertens* 1993; 11:905–918. GL
- Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization–Internation-

- tional Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151–183. GL
- Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15:1300–1331. GL
- Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19:1434–1503. GL
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fieback NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827–839. MA
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765–774. MA
- 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; 360:1903–1913. MA
- Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomized intervention trials. *Blood Press* 2001; 10:190–192. RV
- Primates P, Brookes M, Poulter NR. Improved hypertension management and control. Results from the Health Survey for England 1998. *Hypertension* 2001; 38:827–832.
- O'Rourke MF. From theory into practice. Arterial hemodynamics in clinical hypertension. *J Hypertens* 2002; 20:1901–1915. OS
- Millar JA, Lever AF, Burke A. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J Hypertens* 1999; 17:1065–1072. OS
- Franklin S, Khan SA, Wong DA, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100:354–360. OS
- Franklin S, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103:1245–1249. OS
- Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:673–680. OS
- SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265:3255–3264. RT
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350:757–764. RT
- Evans JG, Rose G. Hypertension. *Br Med Bull* 1971; 27:37–42. RV
- Zanchetti A, Mancia G. Editor's Corner. New year, new challenges. *J Hypertens* 2003; 21:1–2.
- Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 1997; 46:1594–1600. OS
- Zanchetti A. The hypertensive patient with multiple risk factors: is treatment really so difficult? *Am J Hypertens* 1997; 10:223S–229S.
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256:2823–2828. OS
- Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. *BMJ* 2000; 320:709–710. OS
- Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83:356–362. OS
- Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR, Wallis EJ. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999; 81:40–46. OS
- Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21:365–370. OS
- Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Carratelli L, Mancini M, Motolese M, et al. An Italian chart for cardiovascular risk prediction. Its scientific basis. *Ann Ital Med Int* 2001; 16:240–251. OS
- Rodes A, Sans S, Balana LL, Paluzie G, Aguilera R, Balaguer-Vintro I. Recruitment methods and differences in early, late and non-respondents in the first MONICA-Catalonia population survey. *Rev Epidemiol Sante' Publique* 1990; 38:447–453. OS
- Schroll M, Jorgensen T, Ingerslev J. The Glostrup Population Studies, 1964–1992. *Dan Med Bull* 1992; 39:204–207. OS
- Keil U, Liese AD, Hense HW, Filipiak B, Doring A, Stieber J, Lowel H. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984–1992. Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. *Eur Heart J* 1998; 19:1197–1207. OS

- 30 Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Tavendale R, Brook R, McCluskey MK. Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish heart health study: cohort study. *BMJ* 1997; 315:722-729. OS
- 31 Vartiainen E, Jousilahti P, Alftan G, Sundvall J, Pietinen P, Puska P. Cardiovascular risk factor changes in Finland, 1972-1997. *Int J Epidemiol* 2000; 29:49-56. OS
- 32 Pocock SJ, Cormack VM, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boissel JP. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ* 2001; 323:75-81. OS
- 33 Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, *et al.* on behalf of the SCORE project group. Prediction of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003 (in press). OS
- 34 Simpson FO. Guidelines for antihypertensive therapy: problems with a strategy based on absolute cardiovascular risk. *J Hypertens* 1996; 14:683-689.
- 35 Zanchetti A. Antihypertensive therapy. How to evaluate the benefits. *Am J Cardiol* 1997; 79:3-8.
- 36 Franklin SS, Wong ND. Cardiovascular risk evaluation: an inexact science. *J Hypertens* 2002; 20:2127-2130.
- 37 Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106:286-288.
- 38 Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, Thijs L, Antikainen R, Bullpitt CJ, *et al.* Effects of calcium channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340:677-684. RT
- 39 Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, *et al.* Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens* 2001; 19:1149-1159. OS
- 40 Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:218-225. RT
- 41 Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107:363-369. RV
- 42 Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107:391-397. OS
- 43 Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, Fusi V, Severgnini B, *et al.* Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopic examination? *Ital Heart J* 2001; 2:702-706. OS
- 44 Yikona JJ, Wallis EJ, Ramsay LE, Jackson PR. Coronary and cardiovascular risk estimation in uncomplicated mild hypertension. A comparison of risk assessment methods. *J Hypertens* 2002; 20:2173-2182. OS
- 45 Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002; 20:1307-1314. OS
- 46 Chalmers JP, Zanchetti A (co-chairmen). Hypertension control. Report of a WHO expert committee. Geneva: World Health Organization; 1996. GL
- 47 Mancia G, Parati G, Di Rienzo M, Zanchetti A. Blood pressure variability. In: Zanchetti A, Mancia G (editors): *Handbook of hypertension: pathophysiology of hypertension*. Amsterdam: Elsevier Science; 1997, pp. 117-169. RV
- 48 O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, *et al.* on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003; 21:821-848. GL
- 49 O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ* 2001; 322:531-536. GL
- 50 Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension* 2000; 36:894-900. RV
- 51 Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, *et al.* Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95:1464-1470. OS
- 52 Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997; 29:22-29. OS
- 53 Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, *et al.* Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-536. OS
- 54 Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, *et al.* Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001; 19:1981-1989. OS
- 55 Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji I, Satoh H, Nagai K, *et al.* Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, Northern Japan. *Blood Press Monit* 1996; 1:251-254. OS
- 56 Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, *et al.* Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998; 16:971-975. OS
- 57 Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien E, Cle'ment D, de Leeuw PW, *et al.* Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282:539-546. OS
- 58 Robinson TG, Dawson SN, Ahmed U, Manktelow B, Fortherby MD, Potter JF. Twenty-four hour systolic blood pressure predicts long-term mortality following acute stroke. *J Hypertens* 2001; 19:2127-2134. OS 2003
- Guidelines for Management of Hypertension 1045
- 59 Parati G, Pomidossi G, Casadei V, Mancia G. Lack of alerting reactions and pressor responses to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985; 7:597-601.
- 60 Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravoglia A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; 8:311-315.
- 61 Coats AJS, Radaelli A, Clark SJ, Conway J, Sleight P. The influence of ambulatory blood pressure monitoring. The design and interpretation of trials in hypertension. *J Hypertension* 1992; 10:385-391.
- 62 Mancia G, Ulian L, Parati G, Trazzi S. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurements in the clinic environment. *J Hypertens* 1994; 12:469-473.
- 63 Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, *et al.* Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens* 1997; 10:1201-1207. OS
- 64 Staessen J, Fagard RH, Lijnen PJ, Van Hoof R, Amery AK. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991; 67:723-727. MA
- 65 Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, *et al.* Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study. *J Hypertens* 1995; 13:1377-1390. OS
- 66 Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. *Hypertension* 1998; 32:255-259. OS
- 67 Sakuma M, Imai Y, Nagai K, Watanabe N, Sakuma H, Minami N, *et al.* Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period. *Am J Hypertens* 1997; 10:798-803. OS
- 68 Zarnke KB, Feagan BG, Mahon JL, Feldman RD. A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care. *Am J Hypertens* 1997; 10:58-67. RT
- 69 Mengden T, Vetter H, Tisler A, Illyes M. Tele-monitoring of home blood pressure. *Blood Press Monit* 2001; 6:185-189.
- 70 Fagard R, Pardaens K, Staessen J, Thijs L, Amery A. Prognostic value of invasive hemodynamic measurements at rest and during exercise. *Hypertension* 1996; 26:31-36. OS
- 71 Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Exercise blood pressure predicts mortality from myocardial infarction. *Hypertension* 1996; 27:324-329. OS
- 72 Kjeldsen SE, Mundal R, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men. *J Hypertens* 2001; 19:1343-1348. OS
- 73 Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Should exercise blood pressure be measured in clinical practice? *J Hypertens* 1998; 16:1215-1217.
- 74 Harshfield GA, James GD, Schlussek Y, Yee LS, Blank SG, Pickering TG. Do laboratory tests of blood pressure reactivity predict blood pressure changes during everyday life? *Am J Hypertens* 1988; 1:168-174. OS
- 75 Pickering T, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259:225-228. OS
- 76 Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertension* 1998; 31:1185-1189.
- 77 Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Task Force V. White-coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999; 4:333-341. GL
- 78 Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, *et al.* Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension. Data from the general PAMELA population. *Circulation* 2001; 104:1385-1392. OS
- 79 Wing LMH, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid C. Reverse white coat hypertension in older hypertensives. *J Hypertens* 2002; 20:639-644. OS
- 80 Liu JE, Roman MJ, Pini R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med* 1999; 131:564-572. OS
- 81 The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-1197. GL
- 82 Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-553. GL
- 83 Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90:1786-1793. OS
- 84 Devereux RB, Palmieri V, Liu JE, Wachtell K, Bella JN, Boman K, *et al.* Progressive hypertrophy regression with sustained pressure reduction in hypertension: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction study. *J Hypertens* 2002; 20:1445-1450. OS
- 85 Reichel N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981; 63:1391-1398. OS
- 86 Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561-1566. OS

- 87 Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450-458.
- 88 Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345-352. OS
- 89 Ciulla M, Paliotti R, Hess DB, Tjahja E, Campbell SE, Magrini F, Weber KT. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10:657-664.
- 90 Hoyt RM, Skorton DJ, Collins SM, Melton HE. Ultrasonic backscatter and collagen in normal ventricular myocardium. *Circulation* 1984; 69:775-782.
- 91 de Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996; 93:259-265. OS
- 92 Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1042-1048. OS
- 93 Working Group Report. How to diagnose diastolic heart failure. European Study on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998; 19:990-1003. GL
- 94 Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien J-L, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20:159-169. RV
- 95 Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87 (suppl II): II56-II65. OS
- 96 Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96:1432-1437. OS
- 97 Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128:262-269. OS
- 98 Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pesina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16:1667-1676. RT
- 99 O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med* 1999; 340:14-22. OS
- 100 Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106:2422-2427. RT
- 101 Benetos A, Safar M, Rudnich A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetie' re P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30:1410-1415. OS
- 102 Safar ME, Frohlich ED. The arterial system in hypertension: a prospective view. *Hypertension* 1995; 26:10-14. RV
- 103 Giannattasio C, Mancia G. Arterial distensibility in humans. Modulating mechanisms, alterations in diseases and effects of treatment. *J Hypertens* 2002; 20:1889-1900. RV
- 104 Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37:1236-1241. OS 1046 *Journal of Hypertension* 2003, Vol 21 No 6
- 105 Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001; 38:932-937.
- 106 Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39:735-738. OS
- 107 Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323:22-27.
- 108 Lüscher TF, Vanhoutte PM. The endothelium: modulator of cardiovascular function. BocaRaton, Florida: CRC Press; 1990. RV
- 109 Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. *J Hypertens* 2002; 20:1671-1674. RV
- 110 Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39:287-324. RV
- 111 Cullerton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56:2214-2219. OS
- 112 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130:461-470. OS
- 113 Messeri FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, Suarez DH, Aristimuno GG. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980; 93:817-821. OS
- 114 Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2:962-967. RV
- 115 Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and 2 diabetes. *J Intern Med* 2003; 254: (in press). RV
- 116 Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002; 20:353-355.
- 117 Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421-426. OS
- 118 Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35:898-903. OS
- 119 Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1325-1333. OS
- 120 Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. for the Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106:1777-1782. OS
- 121 Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:47-55. RV
- 122 Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, Lüscher TF. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1782-1787. RV
- 123 Houlihan CA, Tsalamandris C, Akdeniz A, Jerums G. Albumin to creatinine ratio: a screening test with limitations. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1183-1189.
- 124 Keith NH, Wagener HP, Barker MW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939; 197:332-343. OS
- 125 Stanton A. Ocular damage in hypertension. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw-Hill International; 2001, pp. 73-78. RV
- 126 Minematsu K, Omae T. Detection of damage to the brain. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001, pp. 63-71. RV
- 127 Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, Kittner SJ, Yue NC, Robbins J, et al. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1997; 28:1158-1164. OS
- 128 Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Richard G, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: The ARIC Study. *Stroke* 1996; 27: 2262-2270. OS
- 129 Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347:1141-1145. OS
- 130 Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: A 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; 31:780-786. OS
- 131 Campos C, Segura J, Rodicio JL. Investigations in secondary hypertension: renal disease. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001, pp. 119-126. RV
- 132 Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:1004-1010. GL
- 133 Köler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia - a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991; 40:115-120. OS
- 134 Krumme W, Blum U, Schwertfeger E, Flügel P, Hölstin F, Schollme-ye P, Rump LC. Diagnosis of renovascular disease by intra- and extra-renal Doppler scanning. *Kidney Int* 1996; 50:1288-1292. OS
- 135 Bloch MJ, Pickering TG. Diagnostic strategies in renovascular hypertension. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001, pp. 87-97. RV
- 136 Vasbinder BGC, Nelemans PJ, Kessels AGH, Kroon AA, De Leeuw PW, van Engelsehoven JMA. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 135:401-411. MA
- 137 Fain SB, King BF, Breen JF, Kruger DG, Rieder SJ. High-spatial-resolution contrast-enhanced MR angiography of the renal arteries: a prospective comparison with digital subtraction angiography. *Radiology* 2001; 218:481-490. OS
- 138 Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocrine Rev* 1994; 15:356-368. RV
- 139 Sjöberg R, Simcik KJ, Kidd GS. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. *Arch Intern Med* 1992; 152:1193-1197. RV
- 140 Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998; 339:1828-1834. RV
- 141 Gordon RD. Diagnostic investigations in primary aldosteronism. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001, pp. 101-114. RV
- 142 Blumenfeld JD, Sealey JE, Schlusell Y, Vaughan ED Jr, Sos TA, Atlas SA, et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med* 1994; 121:877-885. OS
- 143 Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. Highincidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21:315-318. OS
- 144 Phillips JL, McClellan MW, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, Berman AA, et al. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4526-4533. OS
- 145 Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:791-803.

- 146 Nieman LK. Diagnostic tests for Cushing's syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2002; 970:112-118. RV
- 147 Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1871-1878. RV
- 148 Melander O. Genetic factors of hypertension - what is known and what does it mean? *Blood Press* 2001; 10:254-270. RV
- 149 Pausova Z, Tremblay J, Hamet P. Gene-environment interactions in hypertension. *Current Hypertens Rep* 1999; 1:42-50. RV
- 150 Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286:487-491.
- 151 Shimkets RA, Warnock DG, Bostis CM, Nelson-Williams C, Hansson JH, Schambelan M, et al. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel. *Cell* 1994; 79:407-414.
- 152 Ulick S, Levine LS, Gunczler P, Zanconato G, Ramirez LC, Rauh W, et al. A syndrome of apparent mineralocorticoid excess associated with defects in the peripheral metabolism of cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49:757-764.
- 153 Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J* 1996; 95:1109-1119.
- 154 PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033-1041. RT
- 155 The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153. RT
- 156 Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002; 61:1086-1097. RT
- 157 Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1291-1297. OS 2003 Guidelines for Management of Hypertension 1047
- 158 Hypertension Detection and Follow-up Program. The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982; 307:976-980. RT
- 159 Zanchetti A, Hansson L, Me'nard J, Leonetti G, Rahn K, Warnold I, Wedel H. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study for the HOT Study Group. *J Hypertens* 2001; 19:819-825. OS
- 160 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755-1762. RT
- 161 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. *UKPDS38. BMJ* 1998; 317:703-713. RT
- 162 Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin independent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338:645-652. RT
- 163 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356:1955-1964. MA
- 164 Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T, et al. on behalf of the HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT Study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003; 21:797-804. RT
- 165 Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20:1461-1464. RV
- 166 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283:1967-1975. RT
- 167 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981-2997. RT
- 168 Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002; 20:2099-2110. RV
- 169 Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253-259. RT
- 170 Adler AL, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:412-429. OS
- 171 Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observational study on male British doctors. *BMJ* 1994; 309:901-911. OS
- 172 Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001; 37:187-193. OS
- 173 Omvik P. How smoking affects blood pressure. *Blood Press* 1996; 5:71-77.
- 174 Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Medical Research Council. BMJ* 1985; 291:97-104. RT
- 175 The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens* 1985; 3:379-392. RT
- 176 Silagy C, Mani D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343:139-142. MA
- 177 The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. *JAMA* 2000; 283:3244-3254. GL
- 178 Tonstad S, Farsang C, Klåne Lewis K, Manolis A, Perrouhou AP, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003; 24:947-956. RT
- 179 Puddey IB, Beilin LJ, Rakić V. Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction Biol* 1997; 2:159-170. RV
- 180 Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996; 27:1033-1039. OS
- 181 Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987; 1:647-651. RT
- 182 Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991; 1:347-362. OS
- 183 Reid CM, Dart AM, Dewar EM, Jennings GL. Interactions between the effects of exercise and weight loss on risk factors, cardiovascular haemodynamics and left ventricular structure in overweight subjects. *J Hypertens* 1994; 12:291-301. OS
- 184 Puddey IB, Parker M, Beilin LJ, Vandongen R, Masarei JR. Effects of alcohol and caloric restrictions on blood pressure and serum lipids in overweight men. *Hypertension* 1992; 20:533-541. OS
- 185 Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; 279:839-846. RT
- 186 Sandvik L, Eriksen J, Thaulow E, Eriksen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med* 1993; 328:533-537. OS
- 187 Jennings GL. Exercise and blood pressure: Walk, run or swim? *J Hypertens* 1997; 15:567-569. RV
- 188 Arakawa K. Antihypertensive mechanism of exercise. *J Hypertens* 1993; 11:223-229. RV
- 189 Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports and Exerc* 2001; 33 (suppl): S484-S492. RV
- 190 Puddey IB, Cox K. Exercise lowers blood pressure - sometimes? Or did Pheidippides have hypertension? *J Hypertens* 1995; 13:1229-1233. RV
- 191 Law MR. Epidemiologic evidence on salt and blood pressure. *Am J Hypertens* 1997; 10 (suppl):42S-45S. RV
- 192 Cutler JA, Follman D, Alexander PS. Randomised controlled trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (suppl 2):643S-651S. MA
- 193 Beckmann SL, Os I, Kjeldsen SE, Eide IK, Westheim AS, Hjermann I. Effect of dietary counselling on blood pressure and arterial plasma catecholamines in primary hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8:704-711. OS
- 194 Margetts BM, Beilin LJ, Vandongen R, Armstrong BK. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial. *BMJ* 1986; 293:1468-1471. RT
- 195 Bao DQ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension* 1998; 32:710-717. RT
- 196 Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344:3-10. RT
- 197 Zanchetti A, Mancia G. Benefits and cost-effectiveness of antihypertensive therapy. The actuarial versus the intervention trial approach. *J Hypertens* 1996; 14:809-811.
- 198 Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Results of intervention trials of antihypertensive treatment versus placebo, no or less intensive treatment. In: Mancia G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M, Ferrari A, Wilkinson I (editors): *Manual of hypertension*. London: Churchill Livingstone; 2002, pp. 21-33. RV
- 199 Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50:272-298. MA
- 200 Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel J-P, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355:865-872. MA
- 201 Thijs L, Fagard R, Lijnen P, Staessen J, Van Hoof R, Amery A. A meta-analysis of outcome trials in elderly hypertensives. *J Hypertens* 1992; 10:1103-1109. MA
- 202 Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. The effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. Results from a meta-analysis of individual patient data in randomised controlled trials. *Ann Intern Med* 1997; 126:761-767. MA 1048 Journal of Hypertension 2003, Vol 21 No 6
- 203 Lithell H, Hansson L, Skogg I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. for the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis

- in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-886. RT
- 204 Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, *et al.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-869. RT
- 205 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, *et al.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-860. RT
- 206 Parving H-H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Amer P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:870-878. RT
- 207 Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, *et al.* Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276:785-791. RT
- 208 National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. *Hypertension* 1999; 34:1129-1133. RT
- 209 Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, *et al.* Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354:1751-1756. RT
- 210 Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Sværsten JO, *et al.* Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356:359-365. RT
- 211 Agabiti Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A, Zanchetti A for the VHAS investigators. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. *J Hypertens* 1997; 15:1337-1344. RT
- 212 Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruitlope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356:366-372. RT
- 213 Black HR, Elliott WJ, Grandist G, Grambsch P, Lucente T, White WB, *et al.* for the CONVINC Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289:2073-2082. RT
- 214 Staessen JA, Wang J, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a qualitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21:1055-1076. MA
- 215 UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317:713-720. RT
- 216 Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, *et al.* Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353:611-616. RT
- 217 Wing LMH, Reid CM, Ryan P, Bellin LJ, Brown MA, Jennings GLR, *et al.* A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348:583-592. RT
- 218 Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003. RT
- 219 Jennings GL, Wong J. Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensive treatment. In: Hansson L, Birkenhäger WH (editors). *Handbook of Hypertension*, Vol 18: Assessment of hypertensive organ damage. Amsterdam: Elsevier; 1997, pp. 184-229. MA
- 220 Schmieder RE, Schlaich MF, Klingbeil AU, Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1998). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:564-569. MA
- 221 Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Gueret P, Karpov Y, *et al.* Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg; the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18:1465-1475. RT
- 222 Terpstra WL, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK, van der Veer E, *et al.* Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001; 19:303-309. RT
- 223 Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, De Quattro V, Bella JN, de Simone G, *et al.* Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001; 104:1248-1254. RT
- 224 Zanchetti A, Ruitlope LM, Cuspidi C, Macca G, Verschuren J, Kerselaers W. Comparative effects of the ACE inhibitor fosinopril and the calcium antagonist amlodipine on left ventricular hypertrophy and urinary albumin excretion in hypertensive patients. Results of FOAM, a multicenter European study [abstract]. *J Hypertens* 2001; 19 (suppl 2): S92. RT
- 225 Cuspidi C, Muesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biagio C, Agabiti-Rosei E, *et al.* on behalf of the CATCH investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20:2293-2300. RT
- 226 Agabiti Rosei E, Muesan ML, Trimarco B, Reid J, Salvetti A, Hennig M, Zanchetti A. Changes of LV mass and ABPM during long-term antihypertensive treatment in ELSA [abstract]. *J Hypertens* 2002; 20 (suppl 4):S4. RT
- 227 Thurmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 98:2037-2042. RT
- 228 Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Held C, Hagg A, Lind L, *et al.* Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001; 19:1167-1176. RT
- 229 Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG, Yu CM, Barrios V, *et al.* Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002; 20:1855-1864. RT
- 230 Perlini S, Muesan ML, Cuspidi C, Sampieri L, Trimarco B, Aurigemma GP, *et al.* Midwall mechanics are improved after regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and normalization of chamber geometry. *Circulation* 2001; 103:678-683. OS
- 231 Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90:1786-1793. OS
- 232 Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q *et al.* Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001; 104:1615-1621. RT
- 233 Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou B, *et al.* Regression of left ventricular hypertrophy: treatment effects and prognostic implications in the LIFE trial [abstract]. *J Hypertens* 20 (suppl 4):S4. RT
- 234 Muesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti-Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13:1091-1095. OS
- 235 Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, *et al.* Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97:48-54. OS
- 236 Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102:1503-1510. RT
- 237 Simon A, Gariepy J, Moysé D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amlozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103:2949-2954. RT
- 238 MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Mhurchu CN, Clark T, *et al.* Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:438-443. RT
- 239 Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, Doris CI, Yi Q, Smith S, *et al.* Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: The Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103:919-925. RT
- 240 Zanchetti A, Crepaldi G, Bond G, Gallus G, Veglia M, Mancia G. Effects 2003 Guidelines for Management of Hypertension 1049 of fosinopril and pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis in hypertension: results of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study (PHYLLIS) [Abstract]. *J Hypertens* 2003; 21 (suppl 4): S346.
- 241 Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (suppl 2): B54-B64. RT
- 242 Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:1004-1010. RT
- 243 Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135:73-87. MA
- 244 Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, *et al.* for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK Trial. *JAMA* 2002; 288:2421-2431. RT
- 245 Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, *et al.* for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of Ramipril vs Amlodipine on Renal Outcomes in Hypertensive Nephrosclerosis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001; 285:2719-2728. RT
- 246 Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, *et al.* Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20:1879-1886. RT
- 247 Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967; 202:1028-1034. RT

- 248 Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with dia-stolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970; 213:1143-1152. RT
- 249 Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987; 5:93-98. OS
- 250 Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11:1133-1137. OS
- 251 Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, *et al.* Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999; 353:793-796. MA
- 252 Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, *et al.* Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 16:1237-1245. CT
- 253 Liu L, Wang JL, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1823-1829. CT
- 254 Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, *et al.* Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288:1491-1498. RT
- 255 Fagard RH, Van den Enden M, Leeman M, Warling X. Survey on treatment of hypertension and implementation of WHO-ISH risk stratification in primary care in Belgium. *J Hypertens* 2002; 20:1297-1302. OS
- 256 Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Int Med* 1999; 159:2004-2009. RT
- 257 Simonson DC. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. *Diabetes Care* 1988; 11:821-827. RV
- 258 The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25 (suppl 1):5-20. GL
- 259 Amos AF, McCarthy DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diab Med* 1997; 14 (suppl 5):S1-S85. OS
- 260 Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities—the role of insulin resistance and the sympatho-adrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334:374-381. RV
- 261 Haffner SM. The prediabetic problem: development of non-insulin-dependent diabetes mellitus and related abnormalities. *J Diabet Complic* 1997; 11:69-76. RV
- 262 Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19:403-418. RV
- 263 Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11:309-317. OS
- 264 Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 1994; 17:1247-1251. OS
- 265 Grossman E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 1996; 125:304-310. RV
- 266 Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996; 27:2033-2039. OS
- 267 Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157:1413-1418. MA
- 268 Teuscher A, Schnell H, Wilson PW. Incidence of diabetic retinopathy and relationship to baseline plasma glucose and blood pressure. *Diabetes Care* 1988; 11:246-251. OS
- 269 Dillon JJ. The quantitative relationship between treated blood pressure and progression of diabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:798-802. RV
- 270 Walker WG. Hypertension-related renal injury: a major contributor to end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:164-173. RV
- 271 Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122:481-486.
- 272 Rocchini AP. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10:287-294. RV
- 273 Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *BMJ* 1982; 285:685-688. RT
- 274 Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329:1456-1462. RT
- 275 PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Clin Med J* 1995; 108:710-717. RT
- 276 International Society of Hypertension statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 2003; 21:665-672. GL
- 277 Flack JM, Neaton J, Grimm R Jr, Shih J, Cutler J, Ensrud K, MacMahon S. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Circulation* 1995; 92:2437-2445. OS
- 278 Stokes J, Kannel WB, Wolf PA, D'Agostino RB, Cupples LA. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study - 30 years of follow-up. *Hypertension* 1989; 13 (suppl 1):I13-I18. OS
- 279 Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27:335-371. MA
- 280 Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S. Effects of betablocker therapy on mortality in patients with heart failure. A systematic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1997; 18:560-565. MA
- 281 Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR, Pitt B. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90:2056-2069. RV
- 282 Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273:1450-1456. MA
- 283 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, *et al.* for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709-717. RT
- 284 Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, *et al.* for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309-1321. RT
- 285 Zanchetti A. What have we learned and what haven't we from clinical 1050 Journal of Hypertension 2003, Vol 21 No 6 trials on hypertension? In: Laragh JH, Brenner BM (editors): *Hypertension, pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995, pp. 2509-2529. RV
- 286 McInnes GT. Size isn't everything. ALLHAT in perspective. *J Hypertens* 2003; 21:459-461.
- 287 Williams B. Treating hypertension: it is not how you start but where you end that matters. *J Hypertens* 2003; 21:455-457.
- 288 Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, *et al.* Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355:1582-1587. RT
- 289 Cohn JN, Tognoni G for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1667-1675. RT
- 290 Kaplan NM. The meaning of ALLHAT. *J Hypertens* 2003; 21:233-234.
- 291 Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, *et al.* Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine in Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335:1107-1114. RT
- 292 Ruitlope LM, Lahera V, Rodicio JL, Romero JC. Are renal hemodynamics a key factor in the development and maintenance of arterial hypertension in humans? *Hypertension* 1994; 23:3-9. RV
- 293 Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1955; 1:33-42. OS
- 294 Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:117-124. RT
- 295 Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383-393. RT
- 296 Consensus Report: National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1689-1712. GL
- 297 Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, *et al.* Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of >15 mmHg to a level .90 mmHg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:787-792. GL
- 298 Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997; 157:715-725. GL
- 299 Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Vilnar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:960-967. RT
- 300 Gruppo di Studio Iperensione in Gravidanza. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:718-722. RT
- 301 Moutquin J-M, Garner PR, Burrows RF, Rey E, Helewa ME, Lange IR, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997; 157:907-919. GL
- 302 Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software; 2000. MA
- 303 Olsen S, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:382-395. MA
- 304 Knight M, Duley L, Henderson-Smith DJ, King JF. Antiplatelet agents and pre-eclampsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford, Update Software, 2000. MA
- 305 Khedun SM, Moodley J, Naicker T, Maharaj B. Drug management of hypertensive disorders of pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74:221-258. RV
- 306 de Swiet M. Maternal blood pressure and birthweight. *Lancet* 2000; 355:81-82.
- 307 von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355:87-92. MA
- 308 National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. NIH Publication No. 00-3029; originally printed 1990; revised July 2000. GL

- 309 Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357:209-215. GL
- 310 Magee LA, Ornstein MP, von Dadelsen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999; 318:1332-1336. GL
- 311 The Maggie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Maggie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1877-1890. RT
- 312 Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, *et al.* High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2063-2070. OS
- 313 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288:2998-3007. RT
- 314 Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, *et al.* for the ASCOT investigators. The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT:LLA). *Lancet* 2003; 361:1149-1158. RT
- 315 Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-1389. RT
- 316 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, *et al.* The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-1009. RT
- 317 The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-1357. RT
- 318 Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, *et al.* Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:410-418. RT
- 319 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, *et al.* Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-1307. RT
- 320 Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, *et al.* Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/Tex-CAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279:1615-1622. RT
- 321 Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22. RT
- 322 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, *et al.* Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623-1630. RT
- 323 Prospective studies collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346:1647-1653. MA
- 324 Crouse JR, Byington RP, Furberg CD. HMG-CoA reductase inhibitor therapy and stroke risk reduction: an analysis of clinical trials data. *Atherosclerosis* 1998; 138:11-24. MA
- 325 Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-234. OS
- 326 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) *JAMA* 2001; 285:2486-2497. GL
- 327 Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, *et al.* Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The Greek Atorvastatin and Coronary- heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18:220-228. RT
- 328 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86. MA
- 329 Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel 2003 Guidelines for Management of Hypertension 1051 H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20:2301-2307. RT
- 330 Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001; 85:265-271. MA
- 331 Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136:161-172. MA
- 332 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996; 45:1289-1298. RT
- 333 Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyörälä K, Pyörälä M, Forhan A, Eschwege E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21:360-367. OS
- 334 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-853. RT
- 335 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986. RT
- 336 European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1999; 16:716-730. GL
- 337 Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360:1347-1360. OS
- 338 Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, *et al.* Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26:60-69. OS
- 339 Marques-Vidal P, Tuomilehto J. Hypertension awareness, treatment and control in the community: is the 'rule of halves' still valid? *J Human Hypertens* 1997; 11:213-220. OS
- 340 Menotti A, Lanti M, Zanchetti A, Puddu PE, Cirillo M, Mancini M, Vag-narelli OT. Impact of the Gubbio population study on community control of blood pressure and hypertension. Gubbio Study Research Group. *J Hypertens* 2001; 19:843-850. OS
- 341 Oxman AD, Thomson MA, Davis DA, Haynes RB. No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *Can Med Ass J* 1995; 153:1423-1431. MA
- 342 Chalmers J. Implementation of guidelines for management of hypertension. *Clin Exper Hypertens* 1992; 21:647-657.

