

Studie SPRINT – co přinesla nejvýznamnější studie posledního období v oblasti hypertenze

Miroslav Souček

II. interní klinika LF MU a ICRC FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Při léčbě systolické hypertenze neznáme nejvýhodnější hodnotu krevního tlaku, která vede ke snížení kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární a celkové mortality. Výsledky studie ACCORD, při srovnání intenzivní léčby systolického tlaku (STK) < 120 mm Hg a standardní léčby < 140 mm Hg, nevedly k ovlivnění primárního cíle u pacientů s diabetes mellitus. Na podzim loňského roku byla přednesena a publikována studie SPRINT s příznivým ovlivněním kombinovaného primárního cíle, což byl infarkt myokardu, jiné akutní koronární syndromy, cévní mozková příhoda, srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin při intenzivní léčbě STK, tedy < 120 mm Hg, ale na druhé straně se statisticky významným výskytem vedlejších účinků (hypotenze, synkopy, renální poškození či selhání).

Klíčová slova: cílové hodnoty – hypotenze – kardiovaskulární příhody – systolický krevní tlak

The SPRINT study – the outcomes of the most important study over the recent period focused on hypertension

Summary

When treating systolic hypertension we do not know the optimum blood pressure which leads to the reduction of cardiovascular events and cardiovascular and total mortality. The results of the ACCORD study, when comparing intensive treatment of systolic blood pressure < 120 mm Hg and standard treatment < 140 mm Hg, did not lead to affecting the primary target for patients with diabetes mellitus. In the autumn last year the SPRINT study was presented and published, showing favourable impact on the combined primary target, which involved myocardial infarction, other acute coronary syndromes, stroke, heart failure or death from cardiovascular causes during intensive treatment of systolic blood pressure, i.e. < 120 mm Hg, but on the other hand with a statistically significant incidence of secondary effects (hypotension, syncope, renal impairment or failure).

Key words: target values – hypotension – cardiovascular events – systolic blood pressure

Úvod

Výskyt hypertenze roste s věkem a u pacientů ve věku 50 let a starších je nejčastější formou izolovaná systolická hypertenze [1]. Systolický tlak krve (TK) se stává významnějším než diastolický a je nezávislým rizikovým faktorem pro koronární příhody, cévní mozkové příhody, srdeční selhání a terminální selhání ledvin [2–4]. Klinické studie ukázaly, že léčba hypertenze snižuje riziko kardiovaskulárních příhod, např. výskyt cévní mozkové příhody (CMP) o 35–40 %, infarktu myokardu (15–25 %) a srdečního selhání (až 64 %) [2,5,6]. Bohužel, na jaké hodnoty máme snižovat systolický TK, přesně nevíme. Observační studie ukázaly, že kardiovaskulární riziko se zvyšuje již od systolického TK 115 mm Hg [7], ale z randomizovaných studií provedených u všeobecné populace pacientů s hypertenzí se prokázal prospěch z léčby při dosažení systolického TK < 150 mm Hg a máme pouze limitovaná

data pro hodnoty ještě nižší [8,9]. Ve studii ACCORD zahrnující pacienty s diabetes mellitus 2. typu nebyl rozdíl v ovlivnění kardiovaskulárních příhod při systolickém tlaku < 120 mm Hg ve srovnání s tlakem < 140 mm Hg, pouze se prokázal nižší výskyt cévních mozkových příhod [10]. Recentní studie u pacientů, kteří prodělali CMP, srovnávala úspěch léčby mezi těmi, kteří dosahují hodnoty systolického TK < 130 mm Hg ve srovnání < 150 mm Hg. Výsledkem byl signifikantní pokles pouze pro hemoragické mozkové příhody (graf 1) [11].

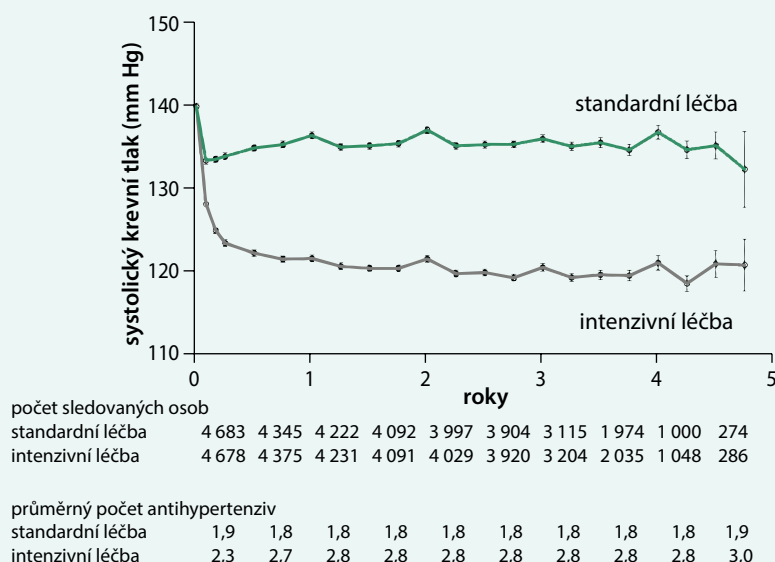
Hypotéza, že systolický TK < 120 mm Hg by mohl snižovat výskyt klinických příhod více než standardní cíl < 140 mm Hg, byla navržena v National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) expertním panelem již v roce 2007. Předpokládal se preventivní vliv intenzivního snižování systolického TK na snížení kardiovaskulárních komplikací u pacientů bez diabetu.

Dosavadní směrnice o léčbě hypertenze, a to jak americké, tak evropské i české, doporučují snižovat systolický krevní tlak jen pod 140 mm Hg.

Studie SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) byla zahájena na podzim roku 2010 ve 102 centrech v USA a Puerto-Rico [12]. Jedná se o největší studii tohoto druhu, která se snaží zjistit, zda snížení systolického krevního tlaku na hodnoty nižší, než jsou dosud doporučované, mohou ovlivnit kardiovaskulární a renální choroby.

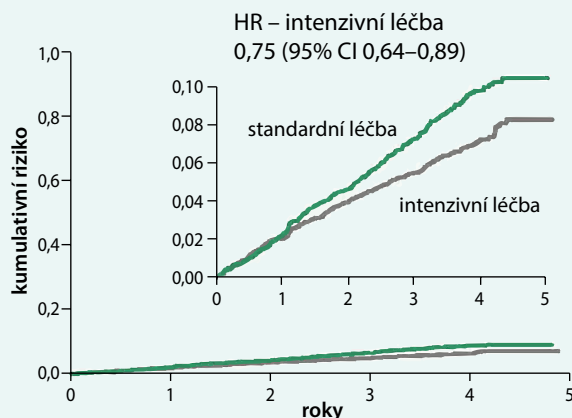
Do studie byli zařazeni pacienti starší 50 let, s hypertenzí a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, definovaným: aktuální cévní onemocnění, chronické poškození ledvin (eGFR) 20–60 ml/1,73 m², Framinghamské skóre > 15 % nebo věk > 75 let. Studie randomizovala 9 361 osob se systolickým krevním tlakem (STK) 130 mm Hg až 180 mm Hg a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, na intenzivně léčenou skupinu s cílem STK < 120 mm Hg a porovnávala je se standardní léčbou s cílem STK < 140 mm Hg. Ze studie

Graf 1. Hodnoty systolického krevního tlaku v intenzivně a standardně léčené větvi. Upraveno podle [12]



Graf 2. Kombinovaný primární cíl v intenzivně a standardně léčené větvi. Upraveno podle [12]

A. primární cíl



počet pacientů v riziku	
standardní léčba	4 683 4 437 4 228 2 829 721
intenzivní léčba	4 678 4 436 4 256 2 900 779

byli vyloučeni pacienti s diabetes mellitus a anamnézou cévní mozkové příhody a s polycystickými ledvinami. Zhruba 30 % pacientů bylo ve věku 75 let a starších, 30 % mělo ledvinné onemocnění a 30 % bylo afroameričanů. Pacienti s intenzivní kontrolou TK byli léčeni 3 a více antihypertenzivy, včetně diuretik (chlortalidon), blokátorem kalciových kanálů (amlodipin) a inhibitorem ACE (lisinopril). Pacienti druhé skupiny byli léčeni méně intenzivní léčbou k dosažení cíle 140 mm Hg. Užívali průměrně 2 antihypertenziva. Primárním kombinovaným cílem studie byl výskyt infarktů myokardu, jiných akutních koronárních syndromů, cévních mozkových příhod, srdečního selhání nebo kardiovaskulárních úmrtí.

Výsledky

Po jednom roce trvání studie byl průměrný STK 121,4 mm Hg v intenzivně léčené skupině vs 136,2 mm Hg ve standardně léčené skupině. Průměrný rozdíl v hodnotě STK mezi oběma skupinami činil 14,8 mm Hg a byl zjištěn již po 1. roce studie, a dále přetrvával. Průměrný diastolický tlak krve (dTK) po jednom roce léčby byl 68,7 mm Hg v intenzivně léčené skupině a 76,3 mm Hg ve standardně léčené skupině. Kromě domácího měření krevního tlaku, které bylo pro studii směrodatné, byl TK měřen také v ordinaci lékaře. Kontrola byla prováděna po 1 měsíci a dále po 3 měsících. TK byl měřen v ordinaci lékaře vždy 3krát a ze 3 hodnot se bral jejich průměr.

Během 3,2letého sledování byl průměrný STK v intenzivně léčené skupině 121,5 mm Hg a 134,6 mm Hg ve standardně léčené skupině. Rozdíl činil 13,1 mm Hg.

Průměrný počet antihypertenziv činil 2,8 a 1,8 resp.

Primární cíl studie byl potvrzen u 562 účastníků studie, a to 243 (1,65 % ročně) v intenzivně léčené skupině a u 319 (2,19 % ročně) ve standardně léčené skupině (HR 0,75).

Studie byla předčasně přerušena po mediánu sledování 3,26 let vzhledem k významně nižšímu výskytu primárního kombinovaného cíle v intenzivně léčené skupině oproti standardně léčené skupině (1,65 % vs 2,19 % ročně, HR intenzivně léčené oproti standardně léčené skupině 0,75; 95% CI 0,64–0,89; $p = 0,003$) (graf 2).

Celková mortalita byla také významně nižší v intenzivně léčené skupině (HR 0,73; 95% CI 0,60–0,90; $p = 0,003$).

Studie SPRINT prokázala, že léčba vysoce rizikových hypertoniků ve věku 50 let a starších snižující STK na 120 mm Hg, významně snížila celkovou mortalitu o 27 % a vedla k nižšímu výskytu kardiovaskulárních úmrtí o 43 % oproti standardní léčbě snižující STK na 140 mm Hg.

Na druhou stranu větev s nižším cílem STK vykazovala vyšší výskyt vedlejších účinků: hypotenze (2,4 % vs 1,4 %, $p = 0,001$), synkopy (2,3 % vs 1,7 %, $p = 0,05$), častější výskyt abnormalit elektrolytů (3,1 % vs 2,3 %, $p = 0,02$) a také výskyt akutního poškození ledvin nebo selhání byl vyšší v intenzivně léčené skupině (4,1 vs 2,5 %, $p < 0,001$). Výskyt všech nežádoucích účinků činil 4,7 % vs 2,5 %, $p < 0,001$ a byl rovněž vyšší v intenzivně léčené skupině.

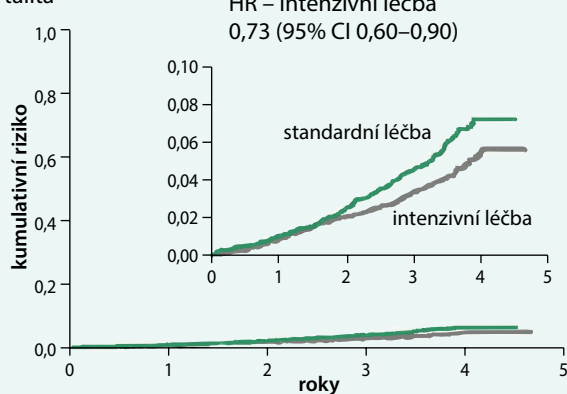
Tato studie tedy prokázala, že intenzivní léčba krevního tlaku může zabránit kardiovaskulárním komplikacím a zachránit životy.

Řešitelé studie SPRINT nezjistili vliv intenzivní léčby na jednotlivé parametry kardiovaskulárních komplikací včetně infarktů myokardu, akutních koronárních syndromů a cévních mozkových příhod.

Autoři současně uveřejněného editoria Vlado Perkovice a Anthony Rodgers z Univerzity v Sydney v Austrálii [13] zdůrazňují, že není pravděpodobné, že by zvýšený výskyt nežádoucích účinků v intenzivně léčené skupině mohl převážet celkové příznivé účinky intenzivně léčené skupiny.

Graf 3. Celková mortalita v intenzivně standardně léčené větvi. Upraveno podle [12]

B. celková mortalita



počet pacientů v riziku					
standardní léčba	4 683	4 528	4 383	2 998	789
intenzivní léčba	4 678	4 516	4 390	3 016	807

Další editorial napsali Drazen et al [14]. Zdůraznili, že klinické poselství studie SPRINT není předmětem emergence, ale urgency.

Diskuse

Studie ACCORD [15] měla obdobné cíle. Snížení STK < 120 mm Hg vs < 140 mm Hg. Studie SPRINT však byla 2krát větší nežli studie ACCORD. Počet účastníků studií byl 4 733 vs 9 361. Ve studii ACCORD byly cévní mozkové příhody sníženy zhruba o 40 %, ale ty představovaly jen sekundární cíl studie. Primární cíl studie ACCORD – celková mortalita – ovlivněna nebyla (graf 3). Nicméně je překvapivé, že snížení systolického tlaku nevedlo ve studii SPRINT ke snížení výskytu cévních mozkových příhod. Studie ACCORD byla provedena primárně u hypertoniků s diabetem a její populace byla poněkud méně riziková nežli studie SPRINT.

Komentář ke studii

Ve studii SPRINT se nepodařilo dosáhnout STK < 120 mm Hg, výsledná hodnota byla 121,5 mm Hg, což znamená, že více než polovina účastníků měla systolický tlak vyšší, než bylo cílem studie. To ukazuje na to, že dosažení cíle systolického tlaku < 120 mm Hg v populaci pacientů s hypertenzí je jednak velmi náročné a dále se výrazně zvyšují náklady na léčbu. Nicméně je třeba ocenit, že mezi intenzivně a standardně léčenou skupinou pacientů bylo rychle dosaženo rozdílu v hodnotách systolického TK a tyto rozdíly přetrvávaly po celou dobu studie.

Krevní tlak byl měřen zcela odlišným způsobem než v jiných klinických studiích. Centra obdržela automatický přístroj, který byl naprogramován tak, že vlastní měření TK bylo zahájeno až po 5 minutách klidu. Pacient byl ponechán o samotě a výsledná hodnota byla vypočítána jako průměr ze 3 měření. Získané hodnoty TK měřené automatickým přístrojem bez přítomnosti zdravotnického personálu jsou nižší než hodnoty měřené stejným typem přístroje v přítomnosti lékaře [16].

Studie SPRINT byla bohužel předčasně ukončena, což může být považováno za netaktické, i když velký počet primárních cílů studie (n = 564) přináší doklad o tom, že studie je validní.

Absolutní počty ukazují, že během 3,26 let trvání studie zabránila intenzivní léčba jen 76 příhodám primárního cíle; rozdíl činil 1,62 % a počet léčených pacientů k zabránění 1 příhody (number needed to treat – NNT) činil 61. Celková úmrtnost činila 155 vs 210 v obou léčených skupinách. Rozdíl byl 1,2 % a NNT byl 83. Kardiovaskulární úmrtí jen 37 vs 65 v obou léčených skupinách. Rozdíl činil 0,6 % a NNT byl 167. Autoři nenalezli rozdíl ve výskytu cévních mozkových příhod, infarktu myokardu a akutního koronárního syndromu. Příznivý výsledek primárního cíle byl způsoben poklesem výskytu srdečního selhání a kardiovaskulárních úmrtí.

Výsledky studie nelze použít pro celou populaci. Do studie nebyli zařazeni bohužel diabetici, dále pacienti s dříve podělanou cévní mozkovou příhodou a osoby mladší 50 let.

Studie SPRINT má také podstudii zvanou SPRINT-MIND, která dosud probíhá a má zjistit, zda nižší cílová hodnota systolického tlaku snižuje také výskyt demence, zpomaluje pokles kognitivních funkcí a vede k menšímu postižení drobných cév mozku.

Závěr

Výsledky studie SPRINT vyvolávají diskusi v odborných společnostech jak amerických, tak evropských a uvidíme, zda budou mít vliv na změnu cílových hodnot TK. Na závěry si budeme muset počkat. Myslím si, že hodnota kolem 130 mm Hg, jak je doporučena v našich doporučeních, je vyhovující a víme, že snížení pod 120 mm Hg je velmi náročné na kombinační léčbu a dosažení této hodnoty je velmi obtížné [17,18].

Literatura

- Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND et al. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001; 37(3): 869–874.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289(19): 2560–2572. Erratum in *JAMA* 2003; 290(2): 197.
- Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J et al. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med* 2005; 165(8): 923–928.
- Sundström J, Arima H, Jackson R et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 162(3): 184–191. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/M14-0773>>.
- Neal B, Mac Mahon S, Chapman N. [Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration]. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood – pressure – lowering drugs: results of prospectively designed overview of randomised trials. *Lancet* 2000; 356(9246): 1955–1964.
- Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277(9): 739–745.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. 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(9349): 1903–1913.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–1898. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0801369>>.
- Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (CardioSis): a open-label randomised trial. *Lancet* 2009; 374(9689): 525–533. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61340-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61340-4)>. Erratum in *Lancet* 2009; 374(9693): 880.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. [ACCORD Study Group]. Effect of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–1585. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>>.
- Benavente OR, Coffey CS, Conwit R et al. [SPS3 Study Group]. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382(9891): 507–515. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60852-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60852-1)>. Erratum in *Lancet* 2013; 382(9891): 506.
- Wright JT, Williamson PK, Snyder JK et al. [The SPRINT Group]. A Randomised Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2103–2116. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>>.

13. Perkovic V, Rodgers A. Redefining Blood-Pressure Targets – SPRINT starts the Marathon. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2175–2178. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe1513301>>.
14. Drazen JM, Morrissey S, Campion EW et al. A SPRINT to the Finish. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2174–2175. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe1513991>>.
15. Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. [ACCORD Study Group]. Effect of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–1585. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>>.
16. Cífková R. Změní výsledky studie SPRINT dosavadní doporučení pro léčbu hypertenze? *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2016; 5(1): 15–17.
17. Filipovský J, Widimský J, Ceral J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2013; 1(3)3: 1–15.
18. Souček M, Widimský J, Lánská V. Control of hypertension in patients with hypertension, diabetes an impaired fasting glucose by Czech primary care physicians. *Kidney Blood Press Res* 2006; 29(6): 366–372.

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

✉ miroslav.soucek@fnusa.cz

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 12. 10. 2016

Přijato po recenzi 3. 11. 2016