

# Badanie SPRINT — czy wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego PTNT 2015 wymagają weryfikacji w zakresie docelowych wartości ciśnienia tętniczego?

Andrzej Tykarski

11 września 2015 roku zostaliśmy zaskoczeni oficjalnym komunikatem amerykańskiej agencji rządowej *National Institute of Health* (NIH) [1], informującym, że sponsorowane przez tę instytucję badanie *The Systolic blood Pressure Intervention Trial* o akronimie **SPRINT**, mające ocenić ewentualne korzyści w zakresie redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego intensywnej terapii hipotensyjnej do wartości docelowej skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) poniżej 120 mm Hg w porównaniu z terapią hipotensyjną do typowej wartości docelowej poniżej 140 mm Hg, zostało przedwcześnie przerwane po średnim okresie obserwacji ponad 3 lat, wobec planowanych 5 lat trwania badania, ze względu na zaobserwowane istotne korzyści w grupie intensywnie leczonej. W ślad za komunikatem NIH 9 listopada 2015 roku ukazała się w prestiżowym czasopiśmie „New England Journal of Medicine” publikacja wyników badania SPRINT, które wykazały redukcję ryzyka względnego pierwotnego złożonego punktu końcowego o 25% i redukcję ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny w grupie leczonej intensywnie o 27% [2]. Szczegółowe wyniki są zawarte w przedstawionym wcześniej omówieniu badania SPRINT. Zaskoczenie wynika z faktu, że docelowe SBP poniżej 120 mm Hg znacząco, o 20 mm Hg, odbiega od obowiązującej powszechnie w zaleceniach towarzystw międzynarodowych i krajowych wartości poniżej 140 mm Hg [3, 4]. Co więcej, chociaż badanie dotyczyło pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym powyżej 50. roku życia, to jednym z kryteriów podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego był wiek  $\geq 75$  lat, co sprawia że, badanie to sugeruje rozciągnięcie wniosku

o korzyściach tak intensywnej terapii hipotensyjnej na pacjentów w bardzo podeszłym wieku, u których docelowe SBP według zaleceń większości towarzystw naukowych wynosi poniżej 150 mm Hg, a samo zalecenie leczenia hipotensyjnego tych pacjentów z I° nadciśnienia tętniczego ma charakter warunkowy, a w przypadku pacjentów po 80. roku życia jest wręcz zalecane jedynie jako kontynuacja wcześniejszej terapii [3, 4]. W ostatnich latach obserwowano raczej tendencję do podwyższania wartości docelowych ciśnienia tętniczego, czego wyrazem była ogłoszona w 2009 roku „nowelizacja” wytycznych ESH, która wycofała rekomendację dla ciśnienia docelowego poniżej 130/80 mm Hg u pacjentów z powikłaniami sercowo-naczyniowymi i/lub cukrzycą, co zostało podtrzymane w wytycznych ESH 2013.

Pierwsze komentarze wyników badania SPRINT sugerowały szybką weryfikację wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego ze znaczącym obniżeniem ciśnienia docelowego. W kolejnych miesiącach pojawiło się jednak szereg komentarzy dotyczących metodologii, subanaliz i interpretacji wyników badania SPRINT, które kwestionują tak radykalne podejście.

W swoim komentarzu spróbuję obronić tezę, że wyniki badania SPRINT nie stanowią dostatecznej podstawy do weryfikacji wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego PTNT 2015, w których zaleca się wartość ciśnienia docelowego poniżej 140/90 mm Hg, z kilkoma wyjątkami, ale w kierunku wartości wyższych, co zostało podsumowane w tabeli I.

Idąc „od dołu” zaleceń z tabeli I: u pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym (ISH, *isolated systolic hypertension*) wytyczne PTNT 2015 za zaleceniami brytyjskimi NICE sugerują, by dążenie

**Tabela I.** Wartości docelowe ciśnienia tętniczego w terapii hipotensyjnej według wytycznych PTNT 2015

< 140/90 mm Hg — większość hipertoniaków (w tym pacjenci z powikłaniami sercowo-naczyniowymi)
< 150 mm Hg SBP — pacjenci > 80. rż.
< 140/85 mm Hg — towarzysząca cukrzyca
< 140 mm Hg SBP — pacjenci z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, ale nie kosztem DBP < 65 mm Hg

SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

do ciśnienia docelowego poniżej 140 mm Hg nie wiązało się z obniżeniem rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, *diastolic blood pressure*) poniżej 65 mm Hg, zwracając uwagę na fakt, że krzywa J dotyczy patofizjologicznie nadciśnienia rozkurczowego i obserwację, że przy danym SBP — im niższe DBP, tym większe ryzyko sercowo-naczyniowe. Wyniki badania SPRINT nie podważają tego zalecenia, ponieważ średnie docelowe DBP w grupie leczonej intensywnie i standardowo wyniosło odpowiednio 68,7 i 76,3 mm Hg.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącą cukrzycą wytyczne PTNT 2015 za zaleceniami ESH/ESC 2013 podają wartość ciśnienia docelowego poniżej 140/85 mm Hg, co ma swoje uzasadnienie w analizie badań *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) i *Hypertension Optimal Treatment Study* (HOT) [5, 6], odpowiednio dla SBP i DBP i zostało szczegółowo omówione w wytycznych ESH/ESC 2013. Wyniki badania SPRINT nie mogą stanowić podstawy do zmiany tych wartości, ponieważ pacjenci z cukrzycą zostali wykluczeni z tego badania, a jego metodyka jest bardzo podobna do badania ACCORD [5], w który również intensywna terapia hipotensyjna nie wiązała się z dodatkowymi korzyściami w zakresie redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, za wyjątkiem ryzyka udaru mózgu u pacjentów z cukrzycą, przy większej liczbie działań niepożądanych, co miało również miejsce w badaniu SPRINT. Podobnych wniosków dostarcza reanaliza badania *International Verapamil SR-Trandolapril Study* (INVEST) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i chorobą niedokrwienną serca. Największe korzyści w zakresie pierwotnego złożonego punktu końcowego, a także redukcji ryzyka zgonu odnosili pacjenci w grupie utrzymującej wartość SBP między 130 a 140 mm Hg w porównaniu z grupami pacjentów leczonych intensywnie (ok. 120 mm Hg) lub wykazujących brak kontroli ciśnienia tętniczego (> 140 mm Hg). Co prawda, jedna z najnowszych metaanaliz sugeruje, że każde obniżenie SBP o 10 mm Hg redukuje ryzyko zgonu i incydentów sercowo-na-

czyniowych o 11–13%, a w przypadku udaru mózgu o 27%, jednak główne korzyści dotyczyły pacjentów z SBP 130–140 mm Hg w trakcie leczenia, a obniżenie poniżej 130 mm Hg wiązało się jedynie z dalszą redukcją ryzyka udaru [7].

Kolejna grupa pacjentów wymagająca analizy w kontekście wyników badania SPRINT to pacjenci po 80. roku życia, u których wytyczne PTNT 2015 zalecają terapię hipotensyjną jedynie w nadciśnieniu tętniczym II°, z docelowym SBP poniżej 150 mm Hg. Ta ostrożność jest podyktowana wynikami wcześniejszych metaanaliz sugerujących, że korzyści terapii hipotensyjnej ograniczają się do redukcji ryzyka udaru i niewydolności serca przy tendencji do zwiększonego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dopiero w badaniu *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET) [8], opartym na terapii hipotensyjnej diuretykiem tiazydopodobnym — indapamidem, wykazano, że leczenie może być w pełni korzystne również w tej grupie wiekowej, przy przyjęciu kryteriów rozpoczęcia terapii i ciśnienia docelowego, które zostały następnie przyjęte w wytycznych ESH 2013, a za nimi w polskich.

W badaniu SPRINT nie przedstawiono bezpośrednich wyników wpływu intensywniej terapii hipotensyjnej w tej grupie wiekowej, a subanaliza korzyści w zależności od wieku dotyczy pacjentów po 75. roku życia, wśród których, sądząc ze średniej wieku w tej grupie, około połowa pacjentów przekroczyła 80. rok życia. Wyniki tej subanalizy sugerują, że intensywna terapia hipotensyjna jest zasadna również w tej grupie wiekowej, co stanowi kontrast wobec opublikowanych rok wcześniej wyników badania *Predictive values of blood pressure and arterial stiffness in institutionalized very aged population* (PARTAGE) [9], w którym u pacjentów po 80. roku życia z SBP poniżej 130 mm Hg przy użyciu co najmniej dwóch leków hipotensyjnych rokowanie było niekorzystne w porównaniu z innymi grupami. W związku z tym najnowsze stanowisko Europejskich Towarzystw Nadciśnienia Tętniczego i Geriatrycznego wręcz zastrzega wartości ciśnienia docelowego w tej grupie pacjentów, wskazując, że powinno być ono utrzymywane w granicach 130–150 mm Hg [10].

W pozostałych grupach pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wytyczne PTNT 2015 zalecają ciśnienie docelowe poniżej 140/90 mm Hg. Badanie SPRINT nie podważa tego zalecenia u pacjentów z przebytym udarem mózgu, ponieważ stanowił on kryterium wykluczenia z badania. Co ciekawe, intensywna terapia hipotensyjna nie miała wpływu na ryzyko udaru mózgu również u pacjentów z powikłaniami sercowymi, którzy stanowili zaledwie 20% badanej populacji. Wyniki badania SPRINT

trudno uznać za wiążące do zmiany zaleceń, ponieważ redukcja ryzyka w grupie intensywnie leczonej (17%) była nieistotna statystycznie. Co więcej, pacjenci z ostrym epizodem wieńcowym w ciągu 3 miesięcy i objawami niewydolności serca w okresie 6 miesięcy przed randomizacją byli wykluczeni z badania.

Najwięcej wątpliwości, sugerujących ostrożne podejście do wyników badania SPRINT jako podstawy do rewizji powszechnie obowiązujących wartości ciśnienia docelowego w terapii hipotensyjnej, dotyczy charakterystyki klinicznej zrekrutowanej kohorty pacjentów i samej metodyki badania. Mimo że badanie dotyczyło pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, średnia wartość ciśnienia tętniczego wynosiła 140/78 mm Hg na początku badania, co wynikało z prowadzonej terapii hipotensyjnej średnio dwoma lekami hipotensyjnymi. Zaledwie 9% pacjentów miało nowo rozpoznane nadciśnienie i/lub nie było leczonych hipotensyjnie na początku badania. *De facto* typowy pacjent badania SPRINT, jak można przypuszczać, miał nadciśnienie tętnicze II°, dobrze tolerował skojarzoną terapię hipotensyjną i był dobrze zaadaptowany do wspomnianych wartości ciśnienia tętniczego około 140/80 mm Hg. Trudno wyniki uzyskane na podstawie tak scharakteryzowanego pacjenta ekstrapolować na zalecenie ciśnienia docelowego poniżej 120/70 mm Hg u pacjenta z nieleczonym nadciśnieniem II/III° (np. 180/115 mm Hg). Subanaliza badania SPRINT ze względu na wyjściowe ciśnienie tętnicze wskazuje na wyraźną tendencję — im wyższe ciśnienie wyjściowe i zapewne mniejsza liczba leków hipotensyjnych, tym mniejsze korzyści z intensywnej terapii do ciśnienia docelowego poniżej 120 mm Hg. Kolejną wątpliwością dotyczącą metodyki badania, która mogła wpłynąć na zwiększoną liczbę punktów końcowych w grupie leczonej standardowo, była dopuszczalna praktyka redukcji leków hipotensyjnych, gdy ciśnienie tętnicze na 2 kolejnych wizytach było niższe niż 135 mm Hg. W takich przypadkach dobrze tolerowanej i skutecznej terapii hipotensyjnej, na przykład uzyskane SBP 130 mm Hg, redukcja dawek leków nie jest standardem.

Wyniki badania SPRINT mogą być „zdeformowane” na skutek bardzo dobrej, w stosunku do poprzednich badań klinicznych oceniających różne wartości ciśnienia docelowego i w stosunku do praktyki klinicznej, metodyki pomiaru ciśnienia tętniczego. Przyjęte wartości ciśnienia tętniczego były średnią z 3 pomiarów dokonanych po 5 minutach odpoczynku w pozycji siedzącej aparatem Omron 907, który umożliwił zaprogramowanie i uruchomienie pomiaru ciśnienia po tym czasie i sekwencyjnie, co 5 minut, bez obecności osoby badanej w czasie

pomiaru. Do przyjęcia takiej procedury zachęcano wszystkich badaczy i nie była ona stosowana w poprzednich dużych badaniach odpowiadających badaniu SPRINT (ACCORD, SPS3, HOT) [11]. W praktyce oznacza to całkowite zniwelowanie efektu „białego fartucha” i zaniżenie (mimo że *de facto* taki pomiar jest dokładniejszy) realnych klinicznych wartości ciśnienia tętniczego w stosunku do pomiarów gabinetowych o 5–20 mm Hg. W jednej z najnowszych prac oceniających wpływ braku obecności badającego na wysokość ciśnienia tętniczego w pomiarze automatycznym w stosunku do pomiaru w obecności badającego i do pomiarów domowych, określono tę różnicę na 16 mm Hg dla SBP [12]. Przyjmując takie założenia, badanie SPRINT wykazywałoby, że terapia hipotensyjna do wartości docelowej poniżej 136 mm Hg daje większe korzyści niż utrzymywanie ciśnienia docelowego poniżej 156 mm Hg, co nie jest zaskoczeniem.

Warto zauważyć, że podawane w wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego docelowe wartości ciśnienia muszą mieć charakter uniwersalny, a więc dotyczyć również, na przykład przypadków nowo wykrytego nadciśnienia II° i III°, muszą uwzględniać margines bezpieczeństwa związany z efektem „białego fartucha” i wreszcie muszą uwzględniać praktykę kliniczną pomiaru ciśnienia tętniczego, dopóki nie zostaną upowszechnione precyzyjniejsze metodyczne warunki pomiaru. Z tych względów w mojej opinii wyników badania SPRINT nie można uznać za wiążące do zmiany zalecanych wartości ciśnienia tętniczego w terapii hipotensyjnej w obowiązujących wytycznych.

Niezależnie od przytoczonych tu wątpliwości oraz ograniczeń metodycznych i sytuacyjnych związanych z badaniem SPRINT, przynosi ono wiele przydatnych wniosków, które mogą się przyczynić do poprawy skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego. Przede wszystkim sugeruje, że w wybranych przypadkach, przy dobrej tolerancji dotychczasowej skutecznej terapii, można pokusić się o jej intensyfikację. Ponadto, uświadomienie lekarzom możliwości intensywniejszej terapii zmniejsza problem inercji terapeutycznej przy braku osiągniętego docelowego SBP poniżej 140 mm Hg, które powinno pozostać standardem w wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego.

## Piśmiennictwo

1. National Heart, Lung, and Blood Institute. Landmark NIH study shows intensive blood pressure management may save lives. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/news/press-releases/2015/landmark-nih-study-showsintensive-blood-pressure-management-may-save-lives>, webpage accessed 11 September 2015.

2. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2103–2116.
3. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013; 31: 1281–1357.
4. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. i wsp. (red.). *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce.* 2015; 1: 1–70.
5. Margolis K.L., O'Connor P.J., Morgan T.M. i wsp. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 1721–1728.
6. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *HOT Study Group. Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
7. Xie X., Atkins E., Lv J. i wsp. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 435–443.
8. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. i wsp. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1887–1898.
9. Benetos A., Labat C., Rossignol P. Treatment with multiple blood pressure medications, achieved blood pressure, and mortality in older nursing home residents. The PARTAGE Study. *JAMA* 2015; 175: 989–995.
10. Benetos A., Bulpitt C.J., Petrovic M. i wsp. An Expert Opinion From the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the Management of Hypertension in Very Old, Frail Subjects. *Hypertension* 2016; 67: 820–825.
11. Kjeldsen S.E., Lund-Johansen P., Nilsson P.M., Mancia G. Unattended Blood Pressure Measurements in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial: Implications for Entry and Achieved Blood Pressure Values Compared With Other Trials. *Hypertension* 2016; 67: 808–812.
12. Filipovský J., Seidlerová J., Kratochvíl Z. i wsp. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press.* 2016; Feb 7: 1–7. [Epub ahead of print].

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski  
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań  
tel.: (061) 854–91–82, faks: (061) 854–90–86  
e-mail: tykarski@o2.pl