

## Badanie SPRINT

Tomasz Kowalewski

Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Oddział Kardiologii

Opracowano na podstawie: Jackson T. Wright, Jr, Jeff D. Williamson, Paul K. Whelton i wsp. *A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control*. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2103–2116

*Arterial Hypertens.* 2016, vol. 20, no. 2, pages: 75–88

DOI: 10.5603/AH.2016.0013

Artykuł opisuje wstępne wyniki badania SPRINT, które porównują korzyści z dążenia do wartości ciśnienia skurczowego < 120 mm Hg zamiast < 140 mm Hg u pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Do badania włączono 9361 uczestników w okresie od listopada 2010 roku do marca 2013 roku. Założeniem badania była hipoteza, że obniżenie SBP < 120 mm Hg w porównaniu do wartości < 140 mm Hg zmniejszy częstość występowania złożonego punktu końcowego: zawału mięśnia sercowego, ostrego zespołu wieńcowego niepowodującego zawału serca, udaru mózgu, ostrej niewyrównanej niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały poszczególne składowe złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Na podstawie przedstawionych wyników wykazano, że u pacjentów z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale bez cukrzycy, obniżenie wartości SBP do niższych niż standardowe zmniejsza częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych zakończonych i niezakończonych zgonem oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. W grupie leczonej intensywnie zaobserwowano częstsze występowanie niektórych zdarzeń niepożądanых.

### Wstęp

Nadciśnienie tętnicze (AH) należy do najbardziej rozpowszechnionych chorób układu krążenia w populacji osób dorosłych w Stanach Zjednoczonych.

Częstość AH wzrasta wraz z wiekiem, zwiększając się gwałtownie powyżej 60 roku życia. Szacuje się, że na świecie występuje już około miliarda dorosłych z podwyższonym ciśnieniem tętniczym [1, 2]. W badaniach u osób powyżej 50 roku życia wykazano, że najczęściej występuje izolowane nadciśnienie skurczowe [3, 4]. Zaobserwowano również, że skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) ma większą wartość predykcyjną niż rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP) i jest niezależnym czynnikiem ryzyka zdarzeń wieńcowych, udaru mózgu, niewydolności serca i schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) [5–13].

W wielu randomizowanych badaniach klinicznych (RCT's) udowodniono korzystny wpływ terapii hipotensyjnej na zmniejszenie liczby „twardych” punktów końcowych, takich jak: udar mózgu (o 35–40%), zawał mięśnia sercowego (o 15–25%) i niewydolność serca (o 64%) [5, 14, 15]. Jest ciągle wiele wątpliwości co do docelowych wartości ciśnienia skurczowego, do którego powinniśmy dążyć. Niektóre z badań wykazały linowy wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego wraz ze wzrostem SBP powyżej 115 mm Hg. Z kolei dostępne dane z RCT's w populacji ogólnej pacjentów z AH pokazują korzyści wyłącznie z obniżania SBP poniżej 150 mm Hg, przy ograniczonych danych dotyczących niższych docelowych wartości ciśnienia tętniczego [11, 16–20].

W badaniu z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 częstość występowania dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych była podobna w grupie pacjentów, w której celem było dążenie do znacznego obniżenia SBP < 120 mm Hg, jak i u tych, u których osiągnięto wartości poniżej 140 mm Hg. Co warto podkreślić, częstość udarów mózgu był niższa w grupie

**Address for correspondence:** lek. Tomasz Kowalewski, Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Oddział Kardiologii 66–400 Gorzów Wlkp., tel. (95) 7331 347; fax (95) 7331 360, e-mail: tjkowalewski@interia.pl

z niższymi wartościami SBP [21]. Ostatnie badanie z udziałem pacjentów po udarze mózgu, w którym porównywano leczenie z docelowymi wartościami SBP < 130 mm Hg do < 150 mm Hg, nie pokazało znaczących korzyści w odniesieniu do ryzyka kolejnego udaru, choć ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego było mniejsze [22].

W 2007 roku zespół ekspertów z *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) wysunął hipotezę, że dążenie do niższych docelowych wartości SBP < 120 mm Hg prowadzi do większej redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez cukrzycy [23]. Obecny artykuł opisuje wstępne wyniki badania SPRINT, które porównują korzyści z dążenia do wartości ciśnienia skurczowego < 120 mm Hg zamiast < 140 mm Hg u pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

## Metody

Badanie SPRINT było randomizowanym, kontrolowanym i otwartym badaniem, które zostało przeprowadzone w 102 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych.

### Badana populacja

Do badania sponsorowanego przez *National Institutes of Health* (NIH) włączano pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (z wykluczeniem cukrzycy lub udaru w wywiadzie) powyżej 50 roku życia, z ciśnieniem skurczowym w zakresie 130–180 mm Hg. Podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe określano jako obecność:

- jednej lub więcej chorób układu krążenia (z wykluczeniem udaru);
- przewlekłej niewydolności nerek, z GFR w zakresie 20–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, obliczonym przy użyciu wzoru MDRD (z wykluczeniem zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek);
- 10-letniego ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych  $\geq$  15% na podstawie Skali Ryzyka Framingham;
- wieku  $\geq$  75 lat.

Wszyscy uczestnicy musieli wyrazić pisemną zgodę na wzięcie udziału w badaniu.

### Randomizacja i leczenie

Pacjentów randomizowano do grupy leczenia standardowego (docelowe SBP < 140 mm Hg) i intensywnego (docelowe SBP < 120 mm Hg). Wybór leków hipotensyjnych należał do badacza, a schemat leczenia był podobny do stosowanego w badaniu ACCORD [21].

Wizyty kontrolne zaplanowano co miesiąc przez pierwszy kwartał, a później co trzy miesiące. Leki w grupie intensywnego leczenia modyfikowano co miesiąc do osiągnięcia docelowego SBP poniżej 120 mm Hg, a w grupie standardowego leczenia do docelowych wartości SBP 135–139 mm Hg; dawka była zmniejszana, jeśli SBP było mniejsze niż 130 mm Hg podczas danej wizyty lub mniejsze niż 135 mm Hg na dwóch kolejnych wizytach. Przyjęte wartości BP były średnią z trzech pomiarów dokonanych po 5 minutach odpoczynku w pozycji siedzącej aparatem Omron 907. Pacjentom dodatkowo zalecano modyfikację stylu życia.

W trakcie badania monitorowano zdarzenia niepożądane, w tym oddzielnie poważne, które definiowano jako zgon lub zagrożenie życia, trwałą niepełnosprawność, długotrwałą hospitalizację lub istotne klinicznie zagrożenie dla uczestnika badania oszacowane przez badacza [27, 28]. Za zdarzenia niepożądane uznawano: niedociśnienie, omdlenia, upadki z urazem, zaburzenia elektrolitowe i bradykardię. Zwracano także uwagę na wystąpienie ostrej niewydolności nerek.

### Punkty końcowe

Założeniem badania była hipoteza, że obniżenie SBP < 120 mm Hg w porównaniu do wartości < 140 mm Hg zmniejszy częstość występowania złożonego punktu końcowego: zawału mięśnia sercowego, ostrego zespołu wieńcowego niepowodującego zawału serca, udaru mózgu, ostrej niewyrównanej niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały poszczególne składowe złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

Oceniano również nerkowe punkty końcowe, które u uczestników z wywiadem przewlekłej choroby nerek obejmowały obniżenie GFR o 50% lub więcej (potwierdzone przez kolejne badania laboratoryjne) i konieczność długoterminowej dializy lub transplantacji nerek, a u pacjentów bez wywiadu przewlekłej choroby nerek obniżenie GFR o 30% lub więcej do wartości mniejszej niż 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nerkowym punktem końcowym była również incydentalna albuminuria zdefiniowana dla wszystkich uczestników badania jako podwojenie stosunku stężenia albuminy w moczu (w miligramach) do kreatyniny (w gramach) z poniżej 10 na początku do ponad 10 w czasie obserwacji.

Założone z góry cele dla wszystkich punktów końcowych wytyczono w odniesieniu do chorób sercowo-naczyniowych w wywiadzie (tak *v.* nie), przewlekłej choroby nerek w wywiadzie (tak *v.* nie), płci, rasy (czarnoskóry *v.* nie-czarnoskóry), wieku (< 75 *v.*

> lub = 75), SBP przy włączeniu w trzech poziomach (≤ 132, > 132 do < 145 mm Hg, i ≥ 145 mm Hg).

### Analiza statystyczna

Okres rekrutacji zaplanowano na 2 lata z maksymalnym czasem obserwacji 6 lat i przewidywaną utratą pacjentów z obserwacji szacowaną na 2% rocznie. Przy założonej liczbie uczestników określonej na 9250 szacowano, że badanie miałyby 88,7% siły, aby osiągnąć 20% efekt w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, zakładając częstość zdarzeń 2,2% na rok w grupie standardowego leczenia.

W analizie podstawowej porównywano czas do wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego pomiędzy dwoma grupami badanych z wykorzystaniem podejścia intention-to-treat dla wszystkich losowo przypisanych uczestników. Do celów tej analizy użyto dwustronnego modelu Coxa przy poziomie istotności  $p < 0,05\%$ .

### Wyniki

Do badania włączono 9361 uczestników w okresie od listopada 2010 roku do marca 2013 roku (ryc. 1). Charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli I. Zaplanowane na 5 lat badanie przerwano przedwcześnie 20 sierpnia 2015 roku, po medianie obserwacji wynoszącej 3,26 lat z powodu stwierdzenia istotnej redukcji pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w grupie pacjentów leczonych intensywnie. Okazało się, że dwie strategie leczenia doprowadziły do szybkiej i utrzymującej się różnicy w SBP między badanymi grupami (ryc. 2). W grupie intensywnego leczenia w pierwszym roku uzyskano średnie wartości SBP 121,4 mm Hg, a w grupie standardowego leczenia 136,2 mm Hg (średnia różnica 14,8 mm Hg). Natomiast po 3,26 roku obserwacji uzyskano odpowiednio wartości 121,5 mm Hg i 134,6 mm Hg. Średnia liczba stosowanych preparatów wynosiła odpowiednio 2,8 i 1,8.

Pierwszorządowe punkty końcowe zostały potwierdzone u 562 uczestników: 243 (1,65%/rok) w grupie intensywnego leczenia i 319 (2,19%/rok) w grupie standardowego leczenia (HR = 0,75; 95% CI 0,64 do 0,89;  $p < 0,001$ ) (tab. II). Różnice pomiędzy badanymi grupami w składowych pierwszorzędnego punktu końcowego i drugorzędowych punktach końcowych były zgodne (tab. II), a rozejście krzywych pierwszorzędnego punktu końcowego między grupami było widoczne już po 1 roku (ryc. 3A). Łącznie wystąpiło 365 zgonów — 155 w grupie intensywnego leczenia i 210 w grupie standardowego

leczenia (HR = 0,73; 95% CI 0,60 do 0,90;  $P = 0,003$ ). Rozejście krzywych śmiertelności między grupami ujawniło się zdecydowanie po około 2 latach (ryc. 3B). Względne ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych było o 43% niższe w grupie intensywnego leczenia niż standardowego leczenia ( $p = 0,005$ ) (tab. II).

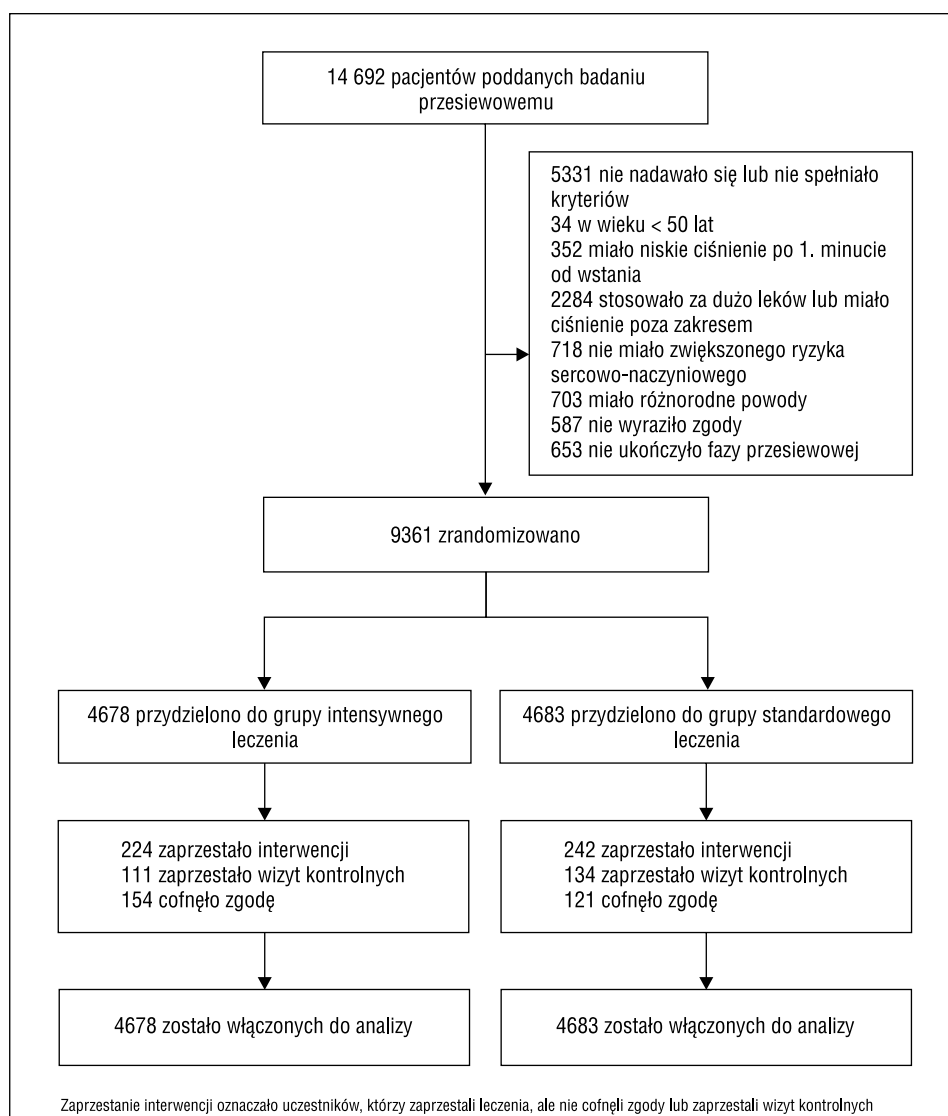
Podczas obserwacji wynoszącej 3,26 roku liczba pacjentów leczonych (NNT) aby zapobiec pierwszorzędnemu punktowi końcowemu, zgonowi z jakiegokolwiek przyczyny i śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych wyniosła odpowiednio: 61, 90 i 172. Efekty interwencji na częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego i częstość zgonu z jakiegokolwiek przyczyny były zgodne w poszczególnych podgrupach (ryc. 4).

Wśród uczestników z przewlekłą chorobą nerek w wywiadzie nie zauważono znaczących różnic między grupami w nerkowych punktach końcowych, a liczba zdarzeń była niewielka (tab. II). Natomiast wśród uczestników bez przewlekłej choroby nerek, punkt ten występował częściej w grupie intensywnego leczenia (1,21%/rok *v.* 0,35%/rok) (HR = 3,49; 95% CI 2,44 do 5,10;  $p < 0,001$ ).

Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 1793 pacjentów w grupie intensywnego leczenia (38,3%) i u 1736 uczestników w grupie standardowego leczenia (37,1%) (HR = 1,04;  $p = 0,25$ ) (tab. III). Niedociśnienie, omdlenia, zaburzenia elektrolitowe, ostre uszkodzenie lub niewydolność nerek — ale nie upadki z urazem lub bradykardia — częściej występowały w grupie intensywnego leczenia, a hipotonia ortostatyczna rzadziej. Poważne zdarzenia niepożądane, które zostały sklasyfikowane jako zdecydowanie lub prawdopodobnie związane z interwencją wystąpiły u 220 pacjentów w grupie intensywnego leczenia (4,7%) i 118 pacjentów w grupie standardowego leczenia (2,5%), (HR = 1,88;  $p < 0,001$ ).

### Dyskusja

Badanie SPRINT wykazało, że u dorosłych osób z nadciśnieniem tętniczym, ale bez cukrzycy, obniżenie docelowego SBP < 120 mm Hg, w porównaniu do < 140 mm Hg, zmniejsza częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych zakończonych i niezakończonych zgonem oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. Pacjenci z niższym docelowym SBP (grupa intensywnego leczenia) w porównaniu do tych z wyższym docelowym SBP (grupa standardowego leczenia) mieli o 25% mniejsze względne ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego. Ponadto



**Rycina 1.** Schematyczne przedstawienie faz: przesiewowej, randomizacji i follow-up

w grupie intensywnego leczenia rzadziej występowała niewydolność serca (o 38% mniejsze względne ryzyko), zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 43% mniejsze względne ryzyko) i zgony z jakiegokolwiek przyczyny (o 27% niższe względne ryzyko).

Różnice w niekorzystnych zdarzeniach nerkowych mogły być związane z odwracalnym, hemodynamicznym efektem większego wewnątrznerkowego obniżenia ciśnienia krwi oraz stosowania większych dawek leków moczopędnych, ACE-I i ARB w grupie intensywnego leczenia [29, 30]. Obecnie dostępne dane nie dają ewidentnych dowodów na związek między istotnym, stałym uszkodzeniem nerek i niższym SBP, jednak nie można wykluczyć takiej możliwości w dłuższym czasie. Zagadnienie to wymaga dalszych badań, analiz i dłuższej obserwacji.

Wyniki badania SPRINT dowodzą ewidentnych korzyści z obniżenia SBP, szczególnie u starszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W badaniach SHEP, SYST-EUR oraz HYVET również wykazano pozytywne skutki redukcji SBP poniżej 150 mm Hg, jednak badania, w których wartości SBP były jeszcze niższe, nie miały wystarczającej siły dowodów co do konkretnych docelowych poziomów SBP. Wątpliwości te wynikają z niewystarczających danych odnośnie ryzyka i korzyści z obniżenia u nich SBP poniżej 150 mm Hg [11, 16–20, 31]. Badanie SPRINT pokazuje korzystne efekty przy zdecydowanie niższych wartościach docelowego SBP.

Nieuniknione są porównania między badaniami SPRINT i ACCORD [21], ponieważ oba miały identyczne docelowe SBP (< 120 mm Hg

**Tabela I.** Charakterystyka początkowa uczestników badania\*

Charakterystyka	Intensywne leczenie (N = 4678)	Standardowe leczenie (N = 4683)
<b>Kryteria zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego = liczba (%)</b>		
Wiek $\geq$ 75 lat	1317 (28,2)	1319 (28,2)
Przewlekła choroba nerek <sup>†</sup>	1330 (28,4)	1316 (28,1)
Choroba sercowo-naczyniowa	940 (20,1)	937 (20,0)
Kliniczna	779 (16,7)	783 (16,7)
Subkliniczna	247 (5,3)	246 (5,3)
10-letnie $\geq$ 15% ryzyko chorób sercowo-naczyniowych wg <i>Framingham Risk Score</i>	2870 (61,4)	2867 (61,2)
Płeć żeńska — liczba (%)	1684 (36,0)	1648 (35,2)
<b>Wiek (lata)</b>		
Ogólnie 67,9 $\pm$ 9,4	67,9 $\pm$ 9,5	67,9 $\pm$ 9,5
75 lat i więcej	79,8 $\pm$ 3,9	79,9 $\pm$ 4,1
<b>Rasa lub grupa etniczna — liczba (%)</b>		
Czarnoskórzy — nie latynosi	1379 (29,5)	1423 (30,4)
Latynosi	503 (10,8)	481 (10,3)
Biali — nie latynosi	2698 (57,7)	2701 (57,7)
Pozostali	98 (2,1)	78 (1,7)
Czarnoskórzy <sup>§@</sup>	1454 (31,1)	1493 (31,9)
<b>Wyjściowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]</b>		
Skurczowe	139,7 $\pm$ 15,8	139,7 $\pm$ 15,4
Rozkurczowe	78,2 $\pm$ 11,9	78,0 $\pm$ 12,0
<b>Rozkład SBP — liczba (%)<sup>§</sup></b>		
$\leq$ 132 mm Hg	1583 (33,8)	1553 (33,2)
$>$ 132 mm Hg to $<$ 145 mm Hg	1489 (31,8)	1549 (33,1)
$\geq$ 145 mmHg	1606 (34,3)	1581 (33,8)
Kreatynina w surowicy [mg/dl]	1,07 $\pm$ 0,34	1,08 $\pm$ 0,34
<b>Szacowane GFR ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>		
Wszyscy uczestnicy	71,8 $\pm$ 20,7	71,7 $\pm$ 20,5
Uczestnicy z $\geq$ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	81,3 $\pm$ 15,5	81,1 $\pm$ 15,5
Uczestnicy z $\leq$ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	47,8 $\pm$ 9,5	47,9 $\pm$ 9,5
Stosunek albuminu w moczu [mg] do kreatyniny [g]	44,1 $\pm$ 178,7	41,1 $\pm$ 152,9
Całkowity cholesterol na czczo [mg/dl]	190,2 $\pm$ 41,4	190,0 $\pm$ 40,9
Cholesterol HDL na czczo [mg/dl]	52,9 $\pm$ 14,3	52,8 $\pm$ 14,6
Trójglicerydy na czczo [mg/dl]	124,8 $\pm$ 85,8	127,1 $\pm$ 95,0
Glikemia na czczo [mg/dl]	98,8 $\pm$ 13,7	98,8 $\pm$ 13,4
Stosowanie statyn — liczba / całkow. liczba (%)	1978/4645 (42,6)	2076/4640 (44,7)
Stosowanie ASA — liczba / całkow. liczba (%)	2406/4661 (51,6)	2350/4666 (50,4)
<b>Palenie papierosów — liczba (%)</b>		
Nigdy nie palili	2050 (43,8)	2072 (44,2)
Dawni palacze	1977 (42,3)	1996 (42,6)
Aktualni palacze	639 (13,7)	601 (12,8)
Brak danych	12 (0,3)	14 (0,3)
10-letnie $\geq$ 15% ryzyko chorób sercowo-naczyniowych wg <i>Framingham Risk Score</i>	20,1 $\pm$ 10,9	20,1 $\pm$ 10,8
Wskaźnik masy ciała <sup>#</sup>	29,9 $\pm$ 5,8	29,8 $\pm$ 5,7
Stosujący leki hipotensyjne — liczba/na pacjenta	1,8 $\pm$ 1,0	1,8 $\pm$ 1,0
Nie stosujący leków hipotensyjnych — liczba (%)	432 (9,2)	450 (9,6)

\*Wartości  $\pm$  są średnimi SD. Nie było istotnych różnic ( $P < 0,05$ ) między badanymi grupami z wyjątkiem przyjmowania statyn. Aby zmienić wartości kreatyniny na  $\mu$ mol/l mnożymy razy 88,4. Aby zamienić wartość cholesterolu na mmol/l mnożymy razy 0,02586. Aby zamienić wartość trój glicerydów na mmol/l mnożymy razy 0,01129. Aby zamienić wartość glukozy na mmol/l mnożymy razy 0,05551. GFR oznacza przesączanie kłębuszkowe, a HDL lipoproteiny wysokiej gęstości

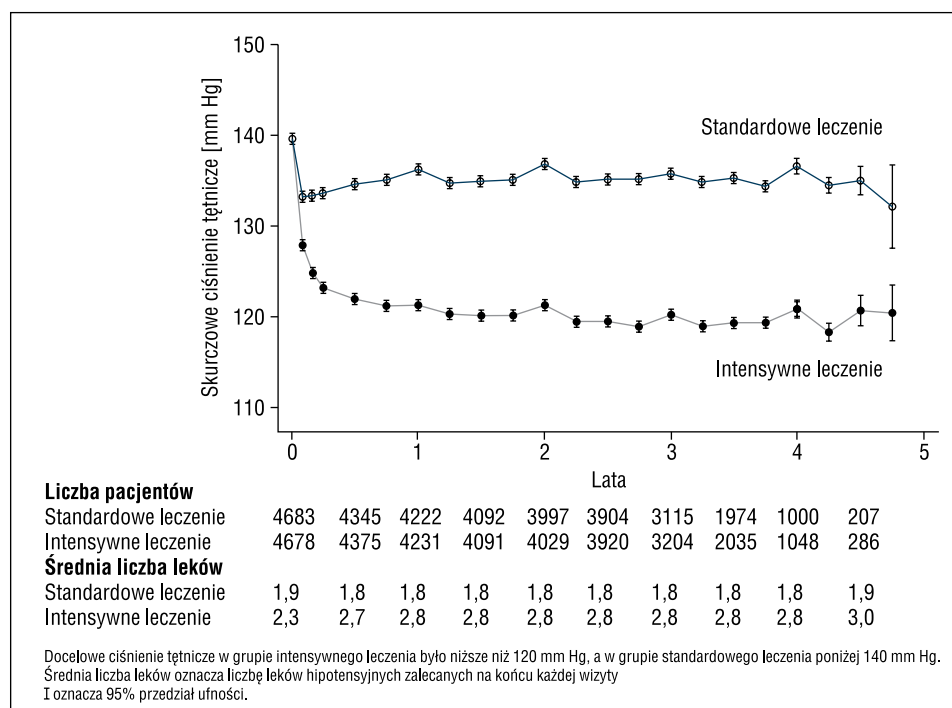
<sup>†</sup>Zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe było jednym z kryteriów włączenia

<sup>‡</sup>Przewlekła choroba nerek była definiowana jako GFR mniejsze niż 60 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> p.c.

<sup>§</sup>Rasa i grupa etniczna były zgodne z wyborem pacjenta

<sup>@</sup>Rasa czarna zawierała czarnoskórych, Latynosów i czarnoskórych z różnych grup etnicznych

<sup>#</sup>Wskaźnik masy ciała obliczamy, dzieląc masę ciała w [kg] przez wzrost w [m<sup>2</sup>]



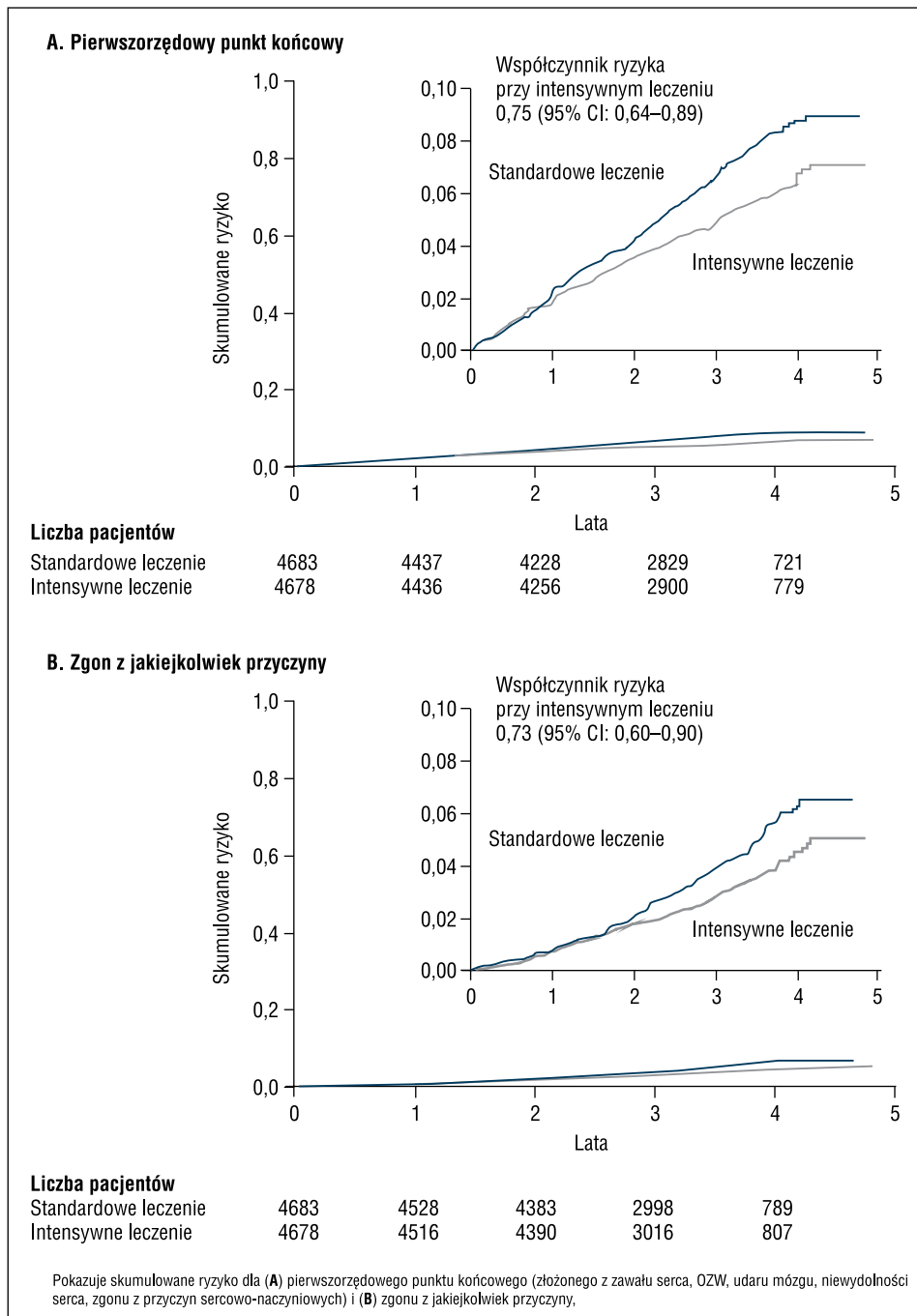
Rycina 2. Skurczowe ciśnienie tętnicze podczas badania

Tabela II. Pierwszorzędowy i wtórny punkt końcowy oraz nerkowe punkty końcowe\*

Punkt końcowy	Intensywne leczenie		Standardowe leczenie		Współczynnik ryzyka	
	Liczba pacjentów (%)	(%) rocznie	Liczba pacjentów (%)	(%) rocznie	(95% CI)	Wartość P
<b>Wszyscy uczestnicy</b>	<b>n = 4678</b>		<b>n = 4683</b>			
Pierwszorzędowy punkt końcowy <sup>1</sup>	243 (5,2)	1,65	319 (6,8)	2,19	0,75 (0,64–0,89)	<0,001
Wtórny punkt końcowy						
Zawał serca	97 (2,1)	0,65	116 (2,5)	0,78	0,83 (0,64–1,09)	0,19
Ostry zespół wieńcowy	40 (0,9)	0,27	40 (0,9)	0,27	1,00 (0,64–1,55)	0,99
Udar mózgu	62 (1,3)	0,41	70 (1,5)	0,47	0,89 (0,63–1,25)	0,50
Niewydolność serca	62 (1,3)	0,41	100 (2,1)	0,67	0,62 (0,45–0,84)	0,002
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	37 (0,8)	0,25	65 (1,4)	0,43	0,57 (0,38–0,85)	0,005
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	155 (3,3)	1,03	210 (4,5)	1,40	0,73 (0,60–0,90)	0,003
Pierwszorzędowy punkt końcowy lub zgon	332 (7,1)	2,25	423 (9,0)	2,90	0,78 (0,67–0,90)	<0,001
<b>Uczestnicy z PCHN w wywiadzie</b>	<b>(N = 1330)</b>		<b>(N = 1316)</b>			
Złożony nerkowy punkt końcowy <sup>2</sup>	14 (1,1)	0,33	15 (1,1)	0,36	0,89 (0,42–1,87)	0,78
≥ 50% zmniejszenie szacowanego eGFR <sup>3</sup>	10 (0,8)	0,23	11 (0,8)	0,26	0,87 (0,36–2,07)	0,75
Długotrwałe dializy	6 (0,5)	0,14	10 (0,8)	0,24	0,57 (0,19–1,54)	0,27
Przeszczep nerki	0	0				
Incydentalna albuminuria <sup>4</sup>	49/526 (9,3)	3,02	59/500 (11,8)	3,90	0,72 (0,48–1,07)	0,11
<b>Uczestnicy bez wywiadu PCHN<sup>5</sup></b>	<b>(N = 3332)</b>		<b>(N = 3345)</b>			
≥ 30% zmniejszenie szacowanego eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m <sup>2,6</sup>	127 (3,8)	1,21	37 (1,1)	0,35	3,49 (2,44–5,10)	< 0,001
Incydentalna albuminuria	110/1769 (6,2)	2,00	135/1831 (7,4)	2,41	0,81 (0,63–1,04)	0,10

\*CI oznacza przedział ufności, PCHN przewlekłą chorobę nerek

<sup>1</sup>Pierwszorzędowy punkt końcowy był pierwszym wystąpieniem zawału serca, OZW, udaru mózgu, niewydolności krążenia, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych<sup>2</sup>Złożony nerkowy punkt końcowy dla uczestników z PCHN w wywiadzie był pierwszym wystąpieniem zmniejszenia GFR o 50% lub więcej, długotrwałej dializy lub przeszczepu nerki<sup>3</sup>Zmniejszenie szacowanego GFR było potwierdzone drugim badaniem po upływie 90 dni<sup>4</sup>Incydentalna albuminuria była definiowana jako podwojenie stosunku albuminy w moczu w [mg] do kreatyniny w [g] z poniżej 10 na początku do ponad 10 w follow-up<sup>5</sup>Nie zanotowano długotrwałej dializy lub przeszczepu nerki u pacjentów bez wywiadu PCHN



**Rycina 3.** Pierwszorzędowy punkt końcowy i zgon z jakiegokolwiek przyczyny

$v. < 140$  mm Hg). W przeciwieństwie do wyników badania SPRINT, korzyści sercowo-naczyniowe i śmiertelność w badaniu ACCORD nie były istotne. Były także inne różnice: do badania ACCORD włączano pacjentów z cukrzycą, a do badania SPRINT nie; populacja badania ACCORD była dwukrotnie mniejsza (4733 *v.* 9361). Ponadto uczestnicy badania SPRINT byli starsi (średni wiek 68 lat, *v.* 62 lata w badaniu ACCORD),

a część z nich miała przewlekłą chorobę nerek. W badaniu ACCORD porównywano także standardowe i intensywne leczenie glikemii oraz hiperlipidemii; wtórna analiza pokazała, że samo intensywne leczenie nadciśnienia przy standardowej kontroli glikemii i lipidów redukuje o 26% częstość głównych zdarzeń sercowo-naczyniowych, bez dodatkowych korzyści z połączenia dwóch intensywnych strategii [32].

Tabela III. Poważne zdarzenia niepożądane i monitorowane zdarzenia kliniczne

	Intensywne leczenie (N = 4678)	Standardowe leczenie (N = 4683)	Współczynnik ryzyka	Wartość P
	<b>Liczba pacjentów (%)</b>			
Poważne zdarzenia niepożądane*	1793 (38,3)	1736 (37,1)	1,04	0,25
<b>Zdarzenia niepożądane</b>				
<b>Wyłącznie poważne zdarzenia niepożądane</b>				
Hipotonia	110 (2,4)	66 (1,4)	1,67	0,001
Omdlenia	107 (2,3)	80 (1,7)	1,33	0,05
Bradykardia	87 (1,9)	73 (1,6)	1,19	0,28
Dyselektrolitemia	144 (3,1)	107 (2,3)	1,35	0,02
Upadek z urazem <sup>†</sup>	105 (2,2)	110 (2,3)	0,95	0,71
Ostre uszkodzenie nerek lub ostra niewydolność nerek <sup>‡</sup>	193 (4,1)	117 (2,5)	1,66 < 0,001	
<b>Wymagające wizyty na SOR lub poważne zdarzenia nieporządane</b>				
Hipotonia	158 (3,4)	93 (2,0)	1,70	< 0,001
Omdlenia	163 (3,5)	113 (2,4)	1,44	0,003
Bradykardia	104 (2,2)	83 (1,8)	1,25	0,13
Dyselektrolitemia	177 (3,8)	129 (2,8)	1,38	0,006
Upadek z urazem <sup>†</sup>	334 (7,1)	332 (7,1)	1,00	0,97
Ostre uszkodzenie nerek lub ostra niewydolność nerek <sup>‡</sup>	204 (4,4)	120 (2,6)	1,71 < 0,001	
<b>Monitorowane zdarzenia kliniczne</b>				
<b>Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych<sup>§</sup></b>				
Sód (S) < 130 mmol/litr	180 (3,8)	100 (2,1)	1,76	< 0,001
Sód (S) > 150 mmol/litr	6 (0,1)	0	0,02	
Potas (S) < 3.0 mmol/litr	114 (2,4)	74 (1,6)	1,50	0,006
Potas (S) < 5.5 mmol/litr	176 (3,8)	171 (3,7)	1,00	0,97
Hipotonia ortostatyczna <sup>^</sup>				
Bez zawrotów	777 (16,6)	857 (18,3)	0,88	0,01
Z zawrotami	62 (1,3)	71 (1,5)	0,85	0,35

\*Poważne zdarzenia niepożądane były zdefiniowane jako zdarzenia, które były śmiertelne lub zagrażały życiu; spowodowały klinicznie znaczące i trwale niepełnosprawności; wymagały długotrwałej hospitalizacji lub zostały ocenione przez badacza jako klinicznie znaczące szkody lub zagrożenia dla uczestnika i wymagały medycznych lub chirurgicznych interwencji w celu zapobieżenia innym zdarzeniom

<sup>†</sup>Upadki z urazem definiowano jako te, których efektem było przyjęcie na SOR lub hospitalizacja

<sup>‡</sup>Ostre uszkodzenie nerek lub ostra niewydolność nerek była kodowana, jeśli rozpoznanie było na liście ustalonej przez szpital i było jednym z trzech powodów przyjęcia do szpitala lub przedłużenia hospitalizacji

<sup>§</sup>Nieprawidłowe wyniki laboratoryjne były wykrywane w czasie rutynowych i dodatkowych badań. Rutynowe badania były wykonywane po 1 miesiącu, co 3 miesiące w ciągu 1 roku, co 6 miesięcy w następnych latach

<sup>^</sup>Hipotonia ortostatyczna była definiowana jako obniżenie SBP co najmniej o 20 mm Hg lub DBP co najmniej o 10 mm Hg 1 minutę po wstaniu w stosunku do wartości na siedząco. Ciśnienie po wstaniu było mierzone w fazie przesiewowej na początku, po 1 miesiącu, 6 miesiącach, 12 miesiącach, co rok. Uczestnicy byli wtedy pytani, czy mają zawroty głowy

Wydaje się, że różnica w wynikach między badaniami może być spowodowana innymi projektami badania oraz interakcjami leczniczymi.

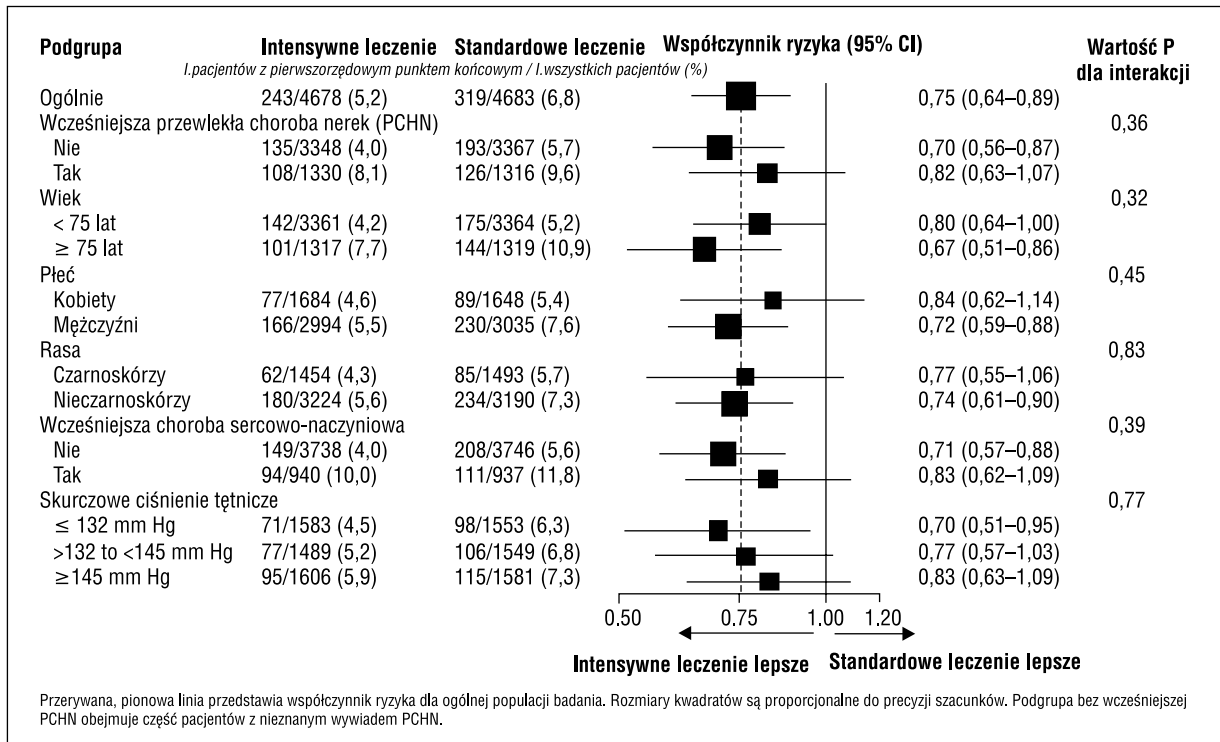
Mocną stroną badania SPRINT jest jego duża liczebność, zróżnicowanie populacji (w tym znaczna liczba pacjentów powyżej 75 rż.) i skuteczność w osiągnięciu zamierzonych docelowych wartości SBP w obu grupach przez cały okres obserwacji. Z kolei ograniczeniem jest brak możliwości porównania do pacjentów młodszych < 50 rok życia, z cukrzycą czy z udarem mózgu, którzy nie byli włączani do badania.

Warto zaznaczyć, że ocena wpływu niższego ciśnienia tętniczego krwi na centralny układ nerwowy i nerki wymaga zakończenia analizy punktów końcowych.

## Wnioski

Na podstawie przedstawionych wyników wykazano, że u pacjentów z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale bez cukrzycy, obniżenie wartości SBP do niższych niż standardowe zmniejsza częstość występowania zdarzeń sercowo-naczynio-





**Rycina 4.** Pierwszorzędowy punkt końcowy w odniesieniu do podgrup

wych zakończonych i niezakończonych zgonem oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. W grupie leczonej intensywnie zaobserwowano częstsze występowanie niektórych zdarzeń niepożądanych.

## Piśmiennictwo

- Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–223.
- Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. i wsp. Heart disease and stroke statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: 28–292.
- Franklin S.S. Cardiovascular risks related to increased diastolic, systolic and pulse pressure: an epidemiologist's point of view. *Pathol. Biol. (Paris)* 1999; 47: 594–603.
- Franklin S.S., Jacobs M.J., Wong N.D., L'Italien G.J., Lapuerta P. 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: 869–874.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. 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: 2560–2572.
- Collins R., Peto R., MacMahon S. i wsp. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827–838.
- Hsu C.Y., McCulloch C.E., Darbinian J., Go A.S., Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 923–928.
- Levy D., Larson M.G., Vasani R.S., Kannel W.B., Ho K.K. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557–1562.
- MacMahon S., Peto R., Cutler J. i wsp. 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.
- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. 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.
- Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. i wsp. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–764.
- Vasani R.S., Larson M.G., Leip E.P. i wsp. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1291–1297.
- Sundström J., Arima H., Jackson R. i wsp. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2015; 162: 184–191.
- Neal B., MacMahon S., Chapman N. 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.
- Psaty B.M., Smith N.L., Siscovick D.S. i wsp. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739–745.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by anti-hypertensive 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.
- 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.
- JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens. Res.* 2008; 31: 2115–2127.

19. Ogihara T., Saruta T., Rakugi H. i wsp. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension study. *Hypertension* 2010; 56: 196–202.
20. Verdecchia P., Staessen J.A., Angeli F. i wsp. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009; 374: 525–533.
21. Cushman W.C., Evans G.W., Byington R.P. i wsp. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1575–1585.
22. Benavente O.R., Coffey C.S., Conwit R. i wsp. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 507–515.
23. Working group report: Expert Panel on a Hypertension Treatment Trial Initiative meeting summary, 2007. Bethesda, MD, National Heart Lung and Blood Institute.
24. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–1553.
25. 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.
26. Ernst M.E., Carter B.L., Goerdt C.J. i wsp. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 352–358.
27. Office for Human Research Protections. OHRP guidance on unanticipated problems and adverse events. 2007.
28. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations. Title 21CFR312.32a, 2013.
29. Bakris G.L., Weir M.R. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 685–693.
30. Apperloo A.J., de Zeeuw D., de Jong P.E. A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predicts long-term stability of renal function. *Kidney Int.* 1997; 51: 793–797.
31. Liu L., Zhang Y., Liu G., Li W., Zhang X., Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2005; 23: 2157–2172.
32. 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.