

Badanie SPRINT – początek maratonu zmian w leczeniu nadciśnienia tętniczego?

SPRINT trial – the beginning of marathon of changes in hypertension treatment?

lek. Piotr Sobieraj, dr hab. n. med. Jacek Lewandowski

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong

WPROWADZENIE

Wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego, opracowane przez gremia ekspertów, przedstawiają cele terapii hipotensyjnej optymalne dla większości pacjentów. W tabeli 1 zaprezentowano opinie uznanych towarzystw

naukowych, takich jak *European Society of Cardiology* i *European Society of Hypertension (ESC/ESH)*, *American Society of Hypertension (ASH)* oraz Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, dotyczące docelowych wartości ciśnienia tętniczego [1–3]. Autorzy tych zaleceń przedsta-

Tabela 1. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego u osób z nadciśnieniem tętniczym.

Według <i>European Society of Hypertension</i>	Według Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego	Według <i>American Society of Hypertension</i>
<ol style="list-style-type: none"> SBP < 140 mmHg jest zalecane u: <ul style="list-style-type: none"> – chorych z niskim i średnim ryzykiem sercowo-naczyniowym – chorych z cukrzycą. SBP < 140 mmHg powinno być rozważone u chorych po udarze lub TIA, u osób z chorobą sercowo-naczyniową, u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. U chorych w wieku podeszłym, ale poniżej 80. r.ż., z SBP > 160 mmHg, zaleca się SBP w granicach 140–150 mmHg. U chorych w wieku podeszłym, będących w dobrym stanie ogólnym, ale poniżej 80. r.ż., można rozważyć docelowe SBP < 140 mmHg, natomiast u osób w podeszłym wieku wykazujących cechy zespołu kruchości docelowe SBP powinno być dostosowywane indywidualnie. Zaleca się DBP < 90 mmHg, oprócz chorych z cukrzycą, dla których zalecane jest DBP < 85 mmHg. Należy uznać, że DBP 80–85 mmHg jest bezpieczne i dobrze tolerowane. 	<ol style="list-style-type: none"> U większości chorych zalecana jest redukcja ciśnienia tętniczego do wartości < 140/90 mmHg, w tym u osób z chorobą niedokrwienną serca, przebyłym zawałem czy udarem. U pacjentów z cukrzycą rekomendowane jest uzyskanie ciśnienia tętniczego < 140/85 mmHg U chorych w wieku 65–80 lat: <ul style="list-style-type: none"> – z I stopniem nadciśnienia tętniczego może być rozważane uzyskanie SBP < 140 mmHg, o ile terapia jest dobrze tolerowana – z II/III stopniem nadciśnienia tętniczego redukcja SBP do wartości 140–150 mmHg. U chorych starszych niż 80 lat z nadciśnieniem tętniczym II/III stopnia zalecane jest obniżenie SBP do wartości 140–150 mmHg, o ile pacjent jest w dobrym stanie fizycznym i mentalnym. U chorych z izolowanym skurczowym nadciśnieniem tętniczym SBP powinno być niższe niż 140 mmHg, poza sytuacjami, w których wskutek obniżenia SBP dochodzi do spadku DBP poniżej 65 mmHg. 	<ol style="list-style-type: none"> W populacji osób powyżej 60 r.ż. SBP < 150 mmHg i DBP < 90 mmHg. W przypadku uzyskania SBP < 140 mmHg w populacji osób powyżej 60 r.ż. nie zaleca się modyfikacji leczenia, o ile jest ono dobrze tolerowane i nie wiąże się z niekorzystnym wpływem na zdrowie lub jakość życia związaną ze zdrowiem. W populacji dorosłych poniżej 60 r.ż. SBP < 140 mmHg i DBP < 90 mmHg. U dorosłych z przewlekłą chorobą nerek SBP < 140 mmHg i DBP < 90 mmHg. U dorosłych z cukrzycą SBP < 140 mmHg i DBP < 90 mmHg.

DBP – ciśnienie rozkurczowe; SBP – ciśnienie skurczowe; TIA – incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego.

wili program minimum – czyli maksymalną wartość ciśnienia tętniczego, do której należy dążyć podczas terapii hipotensyjnej.

Rodzi się pytanie, czy lekarz i pacjent mogą spocząć na laurach po uzyskaniu ciśnienia niższego niż zalecone. Czy pacjent nie uzyska dodatkowych korzyści z dalszej redukcji? A może intensyfikacja leczenia doprowadzi do nasilenia lub zwiększenia częstości działań niepożądanych leków lub też innych niekorzystnych dla chorego zdarzeń medycznych, np. urazów wskutek omdleń?

Oprócz tych wątpliwości klinicyści ze względu na zróżnicowanie pomiędzy zaleceniami poszczególnych towarzystw odnosi wrażenie, że docelowe wartości ciśnienia tętniczego są ustalane w sposób arbitralny, a dowody naukowe, na których oparte są zalecenia, mogą być interpretowane w różny sposób.

Solidnych faktów, weryfikujących zarówno ewentualne korzyści, jak i potencjalne zagrożenia związane z dalszym obniżaniem wartości ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem, miało dostarczyć badanie *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT), które zostało opublikowane pod koniec 2015 r. [4–6].

METODA BADANIA SPRINT

Badanie jest sponsorowane przez amerykańskie *National Institutes of Health*. Zostało przeprowadzone w 102 ośrodkach rozmieszczonych na terenie Stanów Zjednoczonych oraz Puerto Rico. Jego celem jest uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy niższe ciśnienie tętnicze (obniżenie ciśnienia skurczowego do wartości < 120 mmHg w porównaniu z obniżeniem ciśnienia tętniczego do wartości < 140 mmHg) doprowadzi do redukcji częstości chorób serca, nerek, udaru mózgu oraz otępienia związanego z wiekiem. *De facto* badanie rewiduje zalecenia co do optymalnego celu terapeutycznego w nadciśnieniu tętniczym przedstawione w tabeli 1. Żadne z towarzystw nie odważyło się zalecić tak dużej redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego.

Do badania planowano włączyć 9250 osób, w tym 4300 (46%) z przewlekłą chorobą nerek, 3700 (40%) z objawową lub subkliniczną chorobą sercowo-naczyniową oraz 3250 (35%) osób powyżej 75. r.ż. Docelowo założono udział w badaniu 50% kobiet oraz 40% mniejszości et-

nicznych. W czasie rekrutacji do badania od listopada 2010 r. do marca 2013 r. spośród 14 692 osób wybrano 10 601 chorych, ostatecznie randomizując 9361 uczestników: do grupy z intensywną kontrolą ciśnienia tętniczego (< 120 mmHg) 4678 osób, a do grupy ze standardowym (< 140 mmHg) postępowaniem 4683 osoby; 2800 uczestników zostało zakwalifikowanych do podgrupy, w której oceniano wpływ kontroli ciśnienia tętniczego na zdolności poznawcze – wewnątrz tej podgrupy wybrano 640 osób, u których oceniano zmiany widoczne w rezonansie magnetycznym mózgu.

Jako pierwotny złożony punkt końcowy badania przyjęto zawał serca niezakończony zgonem, ostry zespół wieńcowy niezakończony zawałem, udar mózgu niezakończony zgonem, ostrą niewydolność serca niezakończoną zgonem oraz zgon z powodów sercowo-naczyniowych.

Wtórny punkt końcowy był zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz indywidualnie każdy z punktów wymieniony jako składowa złożonego pierwotnego punktu końcowego.

Niezwykle ważne w analizie wyników tego badania jest podkreślenie kryteriów włączenia do badania. Ewentualne przełożenie na postępowanie kliniczne może być uzasadnione jedynie u chorych, którzy będą odpowiadać profilowi uczestników SPRINT (tab. 2).

Do badania włączono osoby w wieku co najmniej 50 lat, ze skurczowym ciśnieniem tętniczym od 130 mmHg (czyli uznawanym za prawidłowe) do 180 mmHg, obciążone podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (tab. 2). Z badania wykluczono chorych po udarze, z cukrzycą, jawną klinicznie niewydolnością serca, obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 35%, białkomoczem większym niż 1 g/24 h, ze skurczowym ciśnieniem tętniczym < 110 mmHg po pionizacji, rezydentów domów opieki oraz chorych z rozpoznaniem otępienia.

Wizyty kontrolne uczestników badania przez pierwszy kwartał odbywały się co miesiąc, następnie co 3 miesiące. Pomiar ciśnienia tętniczego polegał na uśrednieniu wyników z trzech pomiarów wykonywanych w trakcie wizyty. W przypadku konieczności modyfikacji dawki leków oraz kontroli umawiano dodatkowe wizyty po miesiącu od zmiany. W grupie chorych ze standardowym postępowaniem, tj. z docelowym skurczowym ci-

Tabela 2. Szczegółowe kryteria włączenia do badania SPRINT.

1. Wiek: co najmniej 50 lat.
2. Ciśnienie skurczowe:
 - 130–180 mmHg (nielezione lub w trakcie leczenia nie więcej niż 1 lekiem)
 - 130–170 mmHg (w trakcie leczenia nie więcej niż 2 lekami)
 - 130–160 mmHg (w trakcie leczenia nie więcej niż 3 lekami)
 - 130–150 mmHg (w trakcie leczenia nie więcej niż 4 lekami).
3. Z co najmniej 1 z poniższych czynników ryzyka:
 - objawowa (inna niż udar) choroba sercowo-naczyniowa:
 - stan po zawale serca lub przezskórnej interwencji wieńcowej, lub pomostowaniu aortalno-wieńcowym, lub endarterektomii, lub implantacji stentu do tętnicy szyjnej
 - choroba tętnic obwodowych leczona rewaskularyzacją
 - ostry zespół wieńcowy ze zmianami lub bez zmian w zapisie EKG, zmiany w zapisie EKG w trakcie testu wysiłkowego lub dodatni wynik badania obrazowego serca
 - co najmniej 50-procentowe zwężenie tętnicy wieńcowej, szyjnej albo tętnicy kończyn dolnych
 - tętniak aorty brzusznej o wymiarze co najmniej 5 cm
 - subkliniczna choroba sercowo-naczyniowa:
 - wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych co najmniej 400 jednostek Agatstona w ciągu ostatnich 2 lat
 - indeks kostkowo-ramienny nie większy niż 0,9 w ciągu ostatnich 2 lat
 - przerost lewej komory serca w zapisie EKG w ciągu ostatnich 2 lat
 - przewlekła choroba nerek (eGFR 20–59 l/min/1,73 m² – na podstawie formuły MDRD)
 - ryzyko choroby sercowo-naczyniowej ocenione na podstawie *Framingham Risk Score* na co najmniej 15%
 - wiek co najmniej 75 lat.

Do podgrupy uczestników z przewlekłą chorobą nerek kwalifikowano chorych z eGFR mieszczącym się w granicach 20–59 l/min/1,73 m² (ocenionym na podstawie wzoru MDRD), do grupy seniorów zakwalifikowano chorych w wieku co najmniej 75 lat, do grupy podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego zakwalifikowano chorych z objawową/subkliniczną chorobą sercowo-naczyniową oraz ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej wyższym niż 15% w skali Framingham.

Skala ryzyka Framingham

1. Wykorzystuje dane w postaci wieku, płci, skurczowego ciśnienia tętniczego, stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, obecności cukrzycy, nikotynizmu, stosowania leczenia hipotensyjnego w celu przewidywania 10-letniego ryzyka choroby sercowo-naczyniowej (choroba wieńcowa, udar, choroba tętnic obwodowych, niewydolność serca). Ryzyko przedstawione jest w wartościach procentowych.
2. Może być stosowana jedynie dla osób bez wywiadu choroby sercowo-naczyniowej.
3. Do szacowania ryzyka wykorzystuje bazę danych *Framingham Heart Study*.

EKG – elektrokardiografia; eGFR – szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego; HDL – lipoproteina wysokiej gęstości; MDRD – modyfikacja diety w chorobach nerek.

śnieniem tętniczym < 140 mmHg, dążono do uzyskania wartości 135–139 mmHg. W grupie intensywnej kontroli starano się uzyskać ciśnienie tętnicze < 120 mmHg. W obu grupach uczestnikom badania wydano zalecenia dotyczące zmiany stylu życia. Analizę wyników wykonano także w podgrupach wydzielonych na podstawie funkcji nerek (uczestnicy z przewlekłą chorobą nerek lub bez niej), wieku (powyżej/poniżej 75. r.ż.), wyjściowego ciśnienia tętniczego skurczowego (< 132 mmHg, > 132 mmHg i < 145 mmHg, > 145 mmHg) (tab. 3). Me-

diana czasu uczestniczenia w badaniu wyniosła nieco ponad 3 lata i 3 miesiące.

WYNIKI BADANIA SPRINT

Średnie skurczowe ciśnienie tętnicze w grupie intensywnej kontroli ciśnienia tętniczego wynosiło 121,5 mmHg. W grupie ze standardową kontrolą ciśnienia tętniczego uzyskano średnie ciśnienie skurczowe 134,6 mmHg. Pacjenci w grupie intensywnego leczenia ciśnienia tę-

Tabela 3. Badanie SPRINT w liczbach.

Grupa leczona intensywnie < 120 mmHg	Grupa leczona standardowo < 140 mmHg
Liczba uczestników – 4678, w tym: <ul style="list-style-type: none"> – powyżej 75. r.ż. – 1317 – z przewlekłą chorobą nerek – 1330 – z chorobą sercowo-naczyniową – 940 – kobiety – 1684. Średni wiek: 67,9 ± 9,4 r.ż. BMI: 29,9 ± 5,8 kg/m ² . Liczba osób, które nie przyjmowały leków hipotensyjnych: 432.	Liczba uczestników – 4683, w tym: <ul style="list-style-type: none"> – powyżej 75. r.ż. – 1319 – z przewlekłą chorobą nerek – 1316 – z chorobą sercowo-naczyniową – 937 – kobiety – 1648. Średni wiek: 67,9 ± 9,5 r.ż. BMI: 29,8 ± 5,7 kg/m ² . Liczba osób, które nie przyjmowały leków hipotensyjnych: 450.

niczego przyjmowali średnio 1 lek hipotensyjny więcej w porównaniu z grupą leczoną w sposób standardowy (średnio 2,8 vs 1,8).

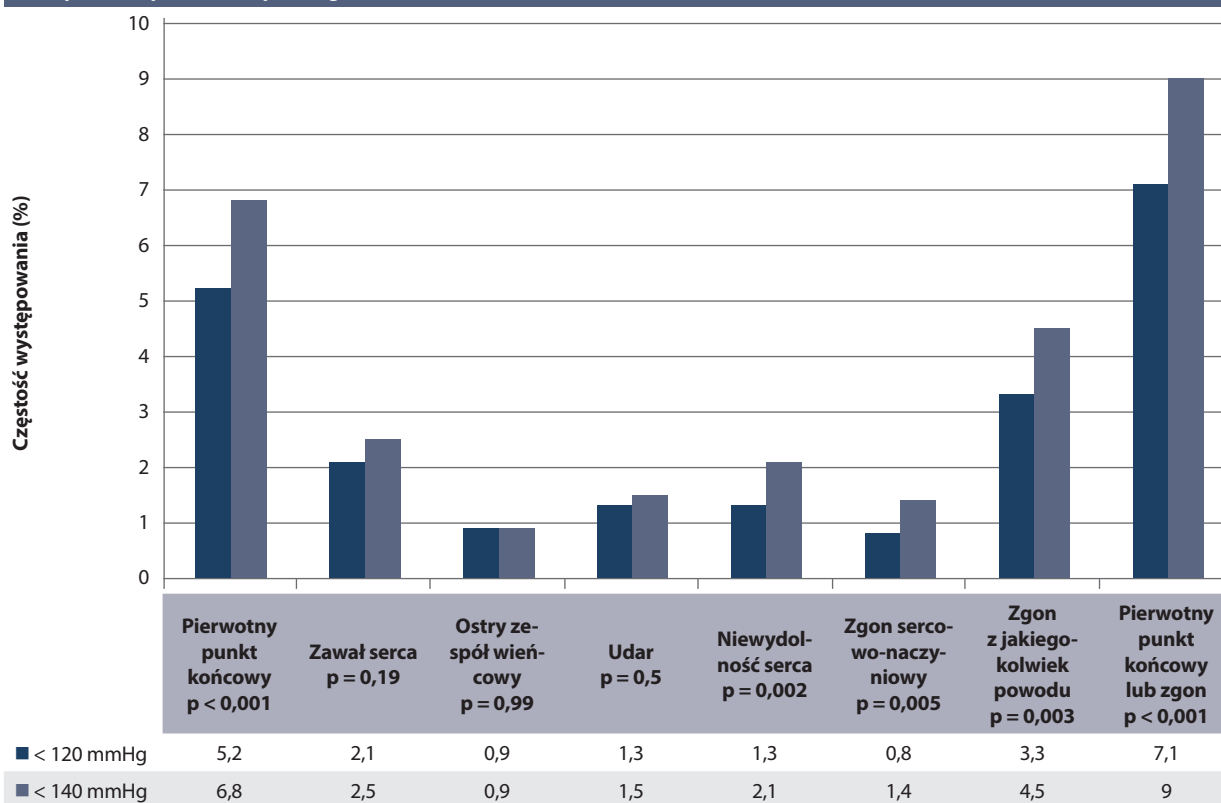
Pierwotny, złożony punkt końcowy badania osiągnęło 562 uczestników. Wykazano, że strategia intensywnego leczenia hipotensyjnego, przeprowadzonego zgodnie z protokołem badania, wiązała się ze zmniejszeniem o 25% ryzyka wystąpienia: zawału serca, udaru, ostrego zespołu wieńcowego, niewydolności serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych – w stosunku do strategii standardowej (hazard względny wystąpienia pierwotnego złożonego punktu końcowego: 0,75; przedział ufności 0,64–0,89; $p < 0,001$) (ryc. 1). Co ciekawe, stwierdzono, że już po 1. roku intensywnej kontroli ciśnienia tętniczego chorzy odnoszą istotną statystycznie korzyść z tej interwencji w stosunku do postępowania standardowego.

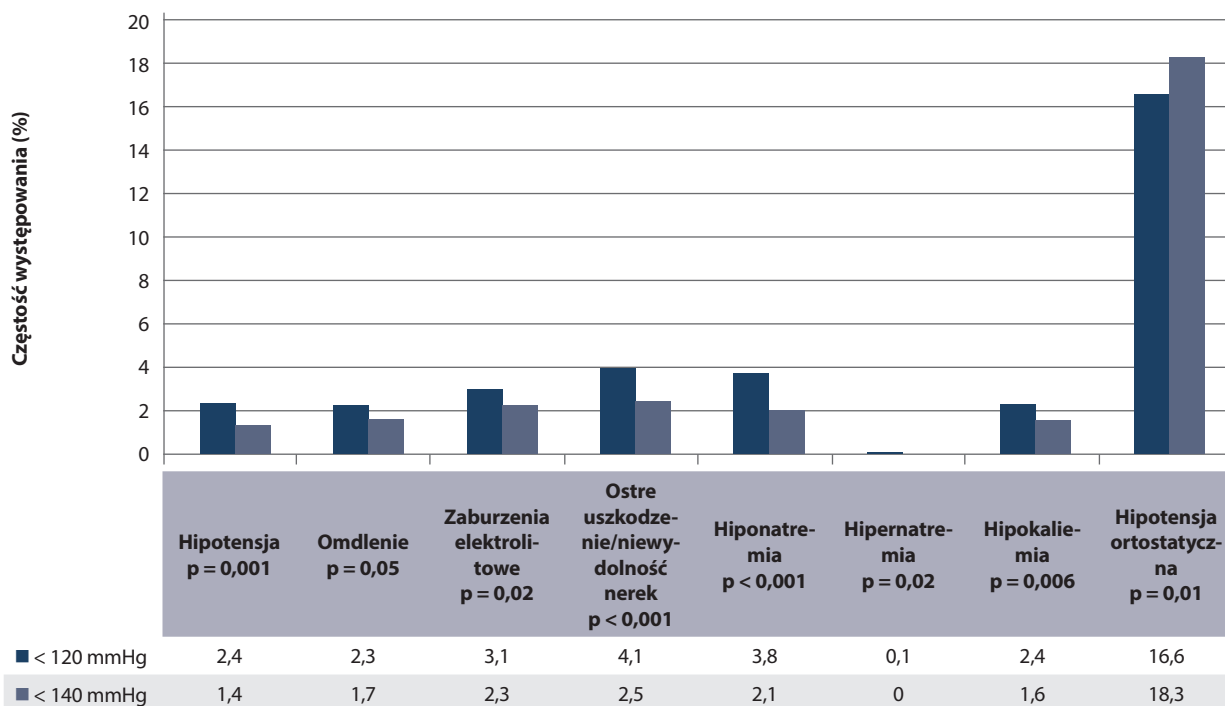
Wykazano także mniejsze ryzyko wystąpienia niewydolności serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w przypadku zastosowania strategii intensywnej kontroli ciśnienia. Zmniejszenie ogólnej umieralności było zauważalne już po 2 la-

tach intensywnego leczenia nadciśnienia tętniczego. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy grupami pod względem częstości występowania zawałów serca, ostrych zespołów wieńcowych ani udarów. Te wyniki pokazują, że chorzy mogą odnieść znaczącą korzyść z obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego do wartości ok. 120 mmHg. Warto podkreślić, że zysk z intensywnego leczenia nadciśnienia tętniczego – w postaci zmniejszonej częstości występowania pierwotnego punktu końcowego – odnieśli uczestnicy badania we wszystkich wyszczególnionych podgrupach: z przewlekłą chorobą nerek lub bez niej, powyżej i poniżej 75. r.ż., mężczyźni i kobiety, z chorobą sercowo-naczyniową i bez tego schorzenia. Korzyści były widoczne także w grupach wyróżnionych na podstawie rasy oraz wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego.

Niewątpliwy sukces intensywnego leczenia hipotensyjnego jest jednak okupiony pewnymi niekorzystnymi dla uczestników zdarzeniami. Większe obniżenie ciśnienia tętniczego wiązało się z istotnie częstszym występowaniem omdleń, hipotensji, zaburzeń elektrolitowych lub ostrej niewydolności nerek. Skutkowało to częstszymi wizytami na oddziałach ratunkowych właśnie z tych po-

Rycina 1. Częstość występowania punktów końcowych oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupach z intensywną i standardową kontrolą ciśnienia tętniczego.



Rycina 2. Częstość występowania niekorzystnych zdarzeń w grupach z intensywną i standardową kontrolą ciśnienia tętniczego.

wodów. W trakcie badania monitorowano także zmiany stężenia sodu i potasu. Istotnie częściej występowała hipokaliemia (stężenie potasu < 3 mmol/l), hipo- i hipernatremia (stężenie sodu odpowiednio: < 130 mmol/l i > 150 mmol/l) w grupie, w której stosowano strategię intensywną. Analizie poddano także częstość występowania hipotonii ortostatycznej – była stwierdzana istotnie częściej w grupie z niższym ciśnieniem tętniczym. Częstość występowania hipotonii współistniejącej z zawrotami głowy, upadków z urazem, hiperkaliemii, bradykardii była porównywalna w obu grupach (ryc. 2).

INNE BADANIA

Do badania SPRINT zostały zakwalifikowane osoby o podwyższonym ryzyku sercowo-naczyniowym: w podeszłym wieku, z chorobą nerek, z chorobą sercowo-naczyniową. Dlaczego wykluczono chorych z cukrzycą lub udarem? Przecież nie od dziś wiadomo, że te choroby stanowią uznane, ważne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.

Powodem niewłączenia tej grupy pacjentów jest fakt, że poświęcono im już osobne badania. Chorych z cukrzycą dotyczyło badanie *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), a chorych z udarem badanie

Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial (SPS3).

Wnioski z tych trzech wzajemnie uzupełniających się badań pozwolą określić optymalne postępowanie u chorych z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Komentując wyniki SPRINT, nie sposób nie wspomnieć o dwóch metaanalizach dotyczących podobnego tematu, które zostały opublikowane prawie jednocześnie z omawianym przez nas badaniem.

Metaanaliza, którą przeprowadzili Ettehad i wsp., dotyczyła 123 badań [7]. Do analizy włączono badania z ostatniego półwiecza (01.1966–11.2015 r.), w których uczestniczyło co najmniej 1000 osób, w tym omawiane badanie SPRINT. W sumie metaanaliza objęła ponad 613 000 chorych. Autorzy oceniali wpływ obniżenia ciśnienia tętniczego o 10 mmHg na ryzyko sercowo-naczyniowe w grupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych wartości ciśnienia skurczowego: < 130 mmHg, 130–139 mmHg, 140–149 mmHg, 150–159 mmHg oraz > 160 mmHg. Wykazali, że obniżenie wartości ciśnienia tętniczego o 10 mmHg wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych z chorobą wieńcową, udarem, niewydolnością serca czy ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Nie stwierdzono zwią-

ku pomiędzy obniżeniem ciśnienia tętniczego a zmniejszeniem częstości zdarzeń związanych z upośledzeniem czynności nerek.

Co ciekawe, analizowano także wpływ poszczególnych grup leków hipotensyjnych na zdarzenia sercowo-naczyniowe. Stwierdzono, że stosowanie diuretyków zmniejsza ryzyko wystąpienia niewydolności serca w porównaniu z innymi lekami hipotensyjnymi. Podobny efekt zaobserwowano dla antagonistów kanałów wapniowych pod względem prewencji udaru. Leki z grupy antagonistów receptora β -adrenergicznego wykazały się najmniejszą skutecznością spośród podstawowych grup leków hipotensyjnych w zapobieganiu poważnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym, przewlekłej chorobie nerek, udarowi.

Zarówno w analizie Ettehad, jak i w badaniu SPRINT analizie poddano dalsze losy sercowo-naczyniowe pacjentów z wysokim, ale nadal prawidłowym skurczowym ciśnieniem tętniczym, tj. 130–139 mmHg. Wykazano korzystny wpływ obniżenia ciśnienia u tych osób. Taki wniosek stoi w sprzeczności z aktualnymi wytycznymi; nie zaleca się rozpoczęcia leczenia „nadciśnienia tętniczego” w takiej sytuacji.

Druga z metaanaliz, autorstwa Xie i wsp., dotyczyła 19 badań, które obejmowały prawie 45 tys. uczestników [8]. Do analizy nie włączono SPRINT. Autorzy wykazali redukcję częstości zawału serca, udaru, niewydolności serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w przypadku obniżenia ciśnienia tętniczego poniżej wartości zalecanych, czyli 140/90 mmHg; zwrócili także uwagę na konieczność zmian wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego w grupach wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

WNIOSKI

Badanie SPRINT jest wielośrodkowym, prospektywnym, randomizowanym badaniem, które z pewnością będzie przez wiele lat komentowane i cytowane w kolejnych publikacjach i wytycznych. Zwracają uwagę świetna metodologia, zaangażowanie wielu ośrodków oraz wielkość próby.

Wśród zarzutów kierowanych wobec badania SPRINT wymienia się metodę pomiaru ciśnienia tętniczego. Do

tego celu wykorzystano aparat automatycznie wykonujący trzykrotnie pomiar wartości ciśnienia tętniczego. Wynik uzyskany w ten sposób może być niższy nawet o 5–10 mmHg niż w pomiarze standardowym. Zdecydowanie lepszą metodą, dostarczającą większej ilości danych byłoby wykorzystanie 24-godzinnego pomiaru ciśnienia tętniczego. Nie zmniejsza to jednak podstawowej dla klinicystów wartości SPRINT – przecież pomiar ciśnienia w obu grupach odbywał się tą samą metodą. Być może informacja o docelowym ciśnieniu tętniczym jest nieco zafałszowana, jednak prawdziwy pozostaje podstawowy wniosek płynący z badania: redukcja ciśnienia tętniczego poniżej zaleconych w wytycznych wartości przynosi duże korzyści pacjentom.

Algorytm terapeutyczny w badaniu SPRINT preferował wykorzystanie w pierwszej kolejności diuretyków. Potencjalnie stosowanie tych leków mogło się przyczynić do zwiększonej częstości zaburzeń jonowych, w szczególności w grupie leczonej intensywnie. Ewentualne zastrzeżenia do protokołu badania pod względem doboru leków hipotensyjnych są jednak bezzasadne. Stosując się do obowiązujących wytycznych, u większości chorych w tej grupie nie jesteśmy w stanie uniknąć podawania diuretyku; i tak zdecydujemy się na inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (lub antagonistę receptora dla angiotensyny), diuretyk (tiazydowy lub tiazydopodobny) oraz antagonistę kanałów wapniowych i/lub antagonistę receptora β -adrenergicznego (w szczególności u osób z chorobą niedokrwienną serca).

Wyniki badania SPRINT i przedstawionych wyżej metaanaliz z pewnością przyczynią się do zmiany docelowych wartości ciśnienia skurczowego w wytycznych towarzystw naukowych. Z niecierpliwością będziemy oczekiwać na publikacje nowych zaleceń.

Niestety uzyskanie celu terapeutycznego w postaci redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego do wartości ok. 120 mmHg dla wielu pacjentów pozostanie niemożliwe. Docelową wartość ciśnienia tętniczego w grupie leczonej standardowo w badaniu SPRINT osiągnęło zdecydowanie więcej chorych niż w rzeczywistych warunkach. Nawet biorąc pod uwagę obowiązujące obecnie wytyczne, docelowe wartości ciśnienia tętniczego w trakcie leczenia osiąga zaledwie 26% chorych – wskazują na to wyniki badania NATPOL 2011. Mimo lepszych leków hipotensyjnych, większego rozpowszechnienia wiedzy o nadciśnie-

niu nadal większość pacjentów jest leczona nieskutecznie. Czy obniżenie docelowych wartości będzie możliwe w realnych, klinicznych warunkach? Czy też pozostanie martwym zaleceniem?

Przed zakwalifikowaniem do badania SPRINT uczestnicy byli oceniani i wybierani pod względem przewidywanego czasu wytrwania w badaniu. Wielu pacjentów w warunkach rzeczywistych nie stosuje się do zaleceń lub też po pewnym okresie rezygnuje z leczenia. Już od dłuższego czasu wiadomo, że *compliance* chorych leczonych przewlekle jest wyższy, jeśli pacjent przyjmuje mniejszą liczbę tabletek. W grupie leczonej intensywnie w badaniu SPRINT uczestnicy wymagali większej liczby leków (średnio o jeden lek więcej). Wielu z nich wymagało stosowania 3–4 leków hipotensyjnych. Powstaje więc obawa, że pacjenci w warunkach realnych nie będą się stosować do zaleconego leczenia lub też będą z niego rezygnować, ze względu na większą liczbę tabletek do połknięcia. Na szczęście coraz więcej leków dostępnych jest w postaci preparatów złożonych z wielu substancji aktywnych, co pozwala odsunąć ten ważny problem.

Badania SPRINT, ACCORD, SPS3 dotyczą pacjentów z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Oczekując na prawdopodobne zmiany w wytycznych w związku z omawianymi badaniami, należy pamiętać o jeszcze jednej grupie chorych. Brakuje dobrze zaprojektowanych, dużych prób klinicznych dla pacjentów młodych oraz obciążonych mniejszym ryzykiem sercowo-naczyniowym, w których oceniono by zasadniczy, mierzalny cel terapii hipotensyjnej, jakim jest docelowa wartość ciśnienia tętniczego. W świetle wyników SPRINT pojawia się problem, jak leczyć takich chorych. Według aktualnych wytycznych terapia hipotensyjna powinna doprowadzić do obniżenia ciśnienia skurczowego do wartości < 140 mmHg. Ta wartość prawdopodobnie zostanie zmodyfikowana wtórnie do zmiany wytycznych dotyczących leczenia chorych odpowiadających profilowi uczestników SPRINT. Niezbędne są dalsze badania poświęcone grupie młodszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz obciążonych niższym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Wyciągając praktyczne wnioski z wyników SPRINT, należy pamiętać, że skutki interwencji analizowano pod ką-

tem wartości ciśnienia skurczowego. Nie można jednak zaniedbać wartości ciśnienia rozkurczowego. W literaturze opisuje się zjawisko pogorszenia rokowania u chorych, u których obniżono ciśnienie rozkurczowe poniżej 65 mmHg. W grupie leczonej intensywnie uczestniczącej w badaniu SPRINT wartość ciśnienia rozkurczowego zbliżyła się niebezpiecznie do tej wartości. Ciekawą byłaby retrospektywna analiza danych zebranych w ramach SPRINT, w której poddano by ocenie wpływ ciśnienia rozkurczowego na określone punkty końcowe.

Mimo tych zalet i niewielu wad badania SPRINT praktykujący lekarze nadal nie uzyskali jednoznacznej odpowiedzi na podstawowe w warunkach klinicznych pytanie: Czy warto obniżyć ciśnienie do wartości < 140/90 mmHg u **konkretnego** pacjenta? Czy też nadgorliwość w leczeniu nadciśnienia tętniczego będzie skutkować naruszeniem zasady *primum non nocere*?

Niestety, odpowiedzi na to pytanie nie udzieli żadne, nawet najlepiej zaprojektowane badanie. Wydaje się, że do czasu pojawienia się nowych, globalnych wytycznych u pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania SPRINT, po podjęciu wspólnej decyzji wraz z chorym, powinno się podejmować próbę obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego do wartości ok. 120 mmHg. Decyzja, czy warto zaryzykować dalszą redukcję ciśnienia tętniczego, nadal pozostanie w gestii lekarza i pacjenta – będzie zależało od doświadczenia, wzajemnego zrozumienia i zaufania oraz jakości interakcji pacjent–lekarz.

Wkład autorów/Authors' contributions:

Piotr Sobieraj – 90%;

Jacek Lewandowski – 10%.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. Piotr Sobieraj

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny,
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a
e-mail: piotrsob@vp.pl

STRESZCZENIE

SPRINT jest przełomowym badaniem dotyczącym docelowych wartości ciśnienia tętniczego u chorych z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, w tym u chorych w podeszłym wieku. Porównuje strategię intensywną (obniżenie ciśnienia skurczowego do ok. 120 mmHg) w stosunku do postępowania standardowego (odpowiednio: do wartości niższych niż 140 mmHg). W artykule omówiono wyniki badania SPRINT w odniesieniu do wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego. Przedstawiono korzyści i negatywne skutki redukcji ciśnienia poniżej wartości obecnie zalecanych oraz zaprezentowano wnioski z ostatnio opublikowanych metaanaliz dotyczących docelowych wartości ciśnienia tętniczego.

Słowa kluczowe: badanie SPRINT, nadciśnienie tętnicze, cel terapeutyczny, ciśnienie tętnicze skurczowe

ABSTRACT

SPRINT is a crucial study concerning target blood pressure in patients with higher cardiovascular risk, also in elderly. It collates intensive treatment (systolic blood pressure reduction to circa 120 mmHg) with standard strategy (systolic blood pressure reduction below 140 mmHg). In the article the results of SPRINT are presented in reference to guidelines in hypertension treatment. The advantages and disadvantages of reduction of blood pressure below actually recommended values are discussed. The conclusions of recently published meta-analysis according to target blood pressure are also attached.

Key words: SPRINT trial, hypertension, treatment target, systolic blood pressure

Piśmiennictwo:

1. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al.: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2013; 31: 1281-1357.
2. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. et al.: 2015 Guidelines for the management of hypertension. *Arterial Hypertens.* 2015; 19(2): 53-83.
3. James P., Oparil S., Carter B. et al.: 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5): 507-520.
4. The SPRINT Research Group: A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2103-2116.
5. The SPRINT Research Group: Supplement to: The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure [online: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1511939/suppl_file/nejmoa1511939_appendix.pdf] (dostęp 10 lipca 2016 r.).
6. The SPRINT Research Group: The design and rationale of a multi-center clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: The Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Clin. Trials* 2014; 11(5): 532-546.
7. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al.: Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387(10022): 957-967.
8. Xie X., Atkins E., Lv J. et al.: Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387(10017): 435-443.