

Docelowe wartości ciśnienia tętniczego w świetle wyników badania SPRINT

Arterial blood pressure target values in the light of the SPRINT trial results

dr n. med. Jarosław Góra

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

Głównym celem leczenia nadciśnienia tętniczego jest zmniejszenie ryzyka zgonu oraz rozwoju powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego i nerek. Terapia hipotensyjna powinna prowadzić do obniżenia ciśnienia tętniczego do wartości docelowych dla danego chorego. Aktualnym źródłem informacji na ten temat są opublikowane niedawno wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) – „Zasady postępowania w nadciśnieniu tętnicznym – 2015 rok” [1]. Ich autorzy zalecają u większości pacjentów obniżanie ciśnienia tętniczego do wartości poniżej 140/90 mmHg. Dotyczy to również chorych na nadciśnienie tętnicze ze współistniejącą chorobą niedokrwienną serca, po zawale serca lub udarze mózgu. W wytycznych PTNT znajdujemy dwa wyjątki od zaproponowanego ogólnego celu terapeutycznego: u chorych na cukrzycę ciśnienie tętnicze powinno być niższe niż 140/85 mmHg, natomiast u osób po 80. r.ż. należy zachować ostrożność przy obniżaniu skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) poniżej 150 mmHg. Wcześniejsze zalecenia, w tym wytyczne *European Society of Hypertension* (ESH) z 2007 r. i PTNT z 2008 r., rekomendowały bardziej intensywne leczenie hipotensyjne u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, a zmiana podejścia do terapii tej grupy pacjentów była związana z publikowanymi wynikami badań klinicznych wskazującymi na istnienie zjawiska krzywej J [2]. Debata o istnieniu krzywej J, czyli o problemie wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego

przy zbyt intensywnym obniżaniu ciśnienia tętniczego trwa od kilkadziesiąt lat. W 1979 r. na łamach czasopisma „Lancet” ukazały się wyniki badań Stewarta, który na niezbyt licznej, ale stosunkowo długo obserwowanej grupie chorych z ciężkim nadciśnieniem tętnicznym wykazał znacznie częstsze występowanie zawału serca u osób z rozkurczowym ciśnieniem tętnicznym (DBP, *diastolic blood pressure*) obniżonym do wartości poniżej 90 mmHg niż u osób leczonych mniej intensywnie [3]. Na związek DBP poniżej 85 mmHg z występowaniem zakończonego zgonem zawału serca wskazywali kilka lat później także Criuckshank i wsp. [4]. Podobne wnioski płynęły również z analizy danych z badania *Framingham* w odniesieniu do chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i DBP poniżej 75 mmHg [5]. Kolejne lata obfitowały w doniesienia zarówno potwierdzające teorię krzywej J, jak i podważające słuszność tej koncepcji. Publikowano wyniki badań, w których nie wykazano wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego przy obniżaniu ciśnienia tętniczego do 115/75 mmHg [6], udowodnione były błędy w projektowaniu prób klinicznych i analizie ich wyników, wskazywano także na znikomą liczbę badań naukowych zaplanowanych specjalnie w celu określenia wartości docelowych w leczeniu nadciśnienia tętniczego [7]. Obejmująca 420 000 chorych metaanaliza prospektywnych badań wykazała postępujący spadek ryzyka zawału serca i udaru mózgu przy obniżaniu DBP w zakresie 110–70 mmHg [8].

Zaprezentowane ostatnio wyniki kilku prób klinicznych stanowią istotny głos w dyskusji o optymalnych wartościach docelowych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Jedną z nich było badanie ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk on Diabetes*). Do jego ramienia ciśnieniowego włączono 4733 chorych z cukrzycą, których randomizowano do leczenia z intencją obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) do wartości poniżej 140 mmHg lub poniżej 120 mmHg [9]. W trakcie obserwacji średnie ciśnienie tętnicze (BP, *blood pressure*) w grupie leczonej standardowo wyniosło 130,5/70,5 mmHg, a w grupie leczonej intensywnie – 119,3/64,4 mmHg. Nie wykazano różnic pomiędzy tymi grupami w częstości występowania głównego punktu końcowego, na który składały się zawał serca lub udar mózgu niezakończony zgonem, lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zaobserwowano natomiast częstsze (0,51% vs 0,32%) występowanie udarów mózgu w grupie leczonej standardowo [9]. Niewielka, w porównaniu z zakładaną, liczba udarów oraz selekcja chorych z niższym ryzykiem sercowo-naczyniowym do ramienia ciśnieniowego badania ACCORD utrudniają jednoznaczną interpretację jego wyników. Warto wspomnieć, że w grupie intensywnego leczenia obserwowano więcej działań niepożądanych, takich jak: hipotonia ortostatyczna, niewydolność nerek i zaburzenia elektrolitowe.

Brak dodatkowych korzyści z obniżania ciśnienia tętniczego poniżej 130 mmHg wykazano również w badaniu SPS3 (*Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes*). Rekrutowani do niego byli chorzy po udarze mózgu, których włączano do grup z docelowymi wartościami SBP w zakresie 130–150 mmHg oraz < 130 mmHg. Częstości występowania ponownego udaru mózgu, zawału serca oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych nie różniły się między grupami [10].

Mancia i wsp. przedstawili ostatnio wyniki reanalizy danych z badania VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*), w którym porównywano pod kątem skuteczności hipotensyjnej amlodypinę z walsartanem u chorych po 50. r.ż. z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [11]. Badacze wykazali brak dalszego zmniejszania się ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych przy obniżaniu ciśnienia tętniczego z poziomu < 140/90 mmHg do < 130/80 mmHg, z wyjątkiem ryzyka udaru mózgu [11]. Dane z badania VALUE opracował także inny zespół, który obserwował

brak istnienia zjawiska krzywej J w odniesieniu do zdarzeń i zgonów sercowo-naczyniowych [12].

Intensywna dyskusja rozgorzała po przedwczesnym zakończeniu i publikacji jesienią 2015 r. wyników badania SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) [13]. To największe w swoim rodzaju badanie miało na celu sprawdzenie, jak obniżanie ciśnienia tętniczego do wartości niższych niż aktualnie zalecane wpłynie na śmiertelność oraz występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych. Zostało ono zaprojektowane i było sponsorowane między innymi przez północnoamerykański *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI). Włączono do niego ponad 9300 chorych po 50. r.ż. z ciśnieniem skurczowym w granicach 130–180 mmHg i podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, ale bez cukrzycy ani przebytego udaru mózgu. Uczestnicy badania przydzielani byli do grupy z docelowym skurczowym ciśnieniem tętniczym poniżej 140 mmHg lub poniżej 120 mmHg. Różnica w wysokości ciśnienia tętniczego między grupami po pierwszym roku wynosiła 15/8 mmHg, przy średnich wartościach SBP odpowiednio 136,2 mmHg i 121,4 mmHg. Po trwającej średnio 3,26 roku obserwacji badanie zakończono z uwagi na stwierdzenie w grupie z wyższym SBP częstszego występowania zgonów oraz głównego złożonego punktu końcowego (zawał serca, ostry zespół wieńcowy, udar mózgu, niewydolność serca, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych). Te dość nieoczekiwane wyniki zostały bezzwłocznie poddane wnikliwej analizie [14]. Jedną z podnoszonych kwestii była stosowana technika pomiaru ciśnienia. W badaniu SPRINT uczestnicy odpoczywali 5 min w cichym pomieszczeniu i dopiero po tym czasie automatyczny ciśnieniomierz dokonywał 3 pomiarów, z których następnie wyciągano średnią. Taki sposób pomiaru eliminuje efekt białego fartucha i może dawać niższe nawet o 20 mmHg wyniki w porównaniu ze standardowym pomiarem gabinetowym [15]. Być może więc średnie SBP o wartości 121,4 mmHg uzyskane w badaniu SPRINT odpowiada celowi terapeutycznemu zdefiniowanemu jako SBP < 140 mmHg w sytuacji, gdy posługujemy się tradycyjnym pomiarem gabinetowym [16]. Zwracano także uwagę na fakt, że różnica w częstości występowania głównego złożonego punktu końcowego wynika tylko z jednej jego składowej – niewydolności serca [17]. Zastanawiający jest brak różnic w częstości występowania zawału serca, a w szczególności udaru mózgu, co było obserwowane między innymi w podobnie zaprojektowanym badaniu ACCORD, mimo że liczba i średni wiek

jego uczestników były niższe [18]. Spekulowano, że może to być związane z wyborem leku hipotensyjnego, którym był chlortalidon w badaniu SPRINT, a hydrochlorotiazyd w badaniu ACCORD [18]. Trafne uwagi do wyników badania SPRINT przedstawił Mancía [19]. Sugeruje on, że z uwagi na fakt przyjmowania leków hipotensyjnych przez ponad 90% uczestników tej próby klinicznej w momencie randomizacji nieuprawnione byłoby wyciąganie wniosku o celowości podawania leków obniżających ciśnienie osobom z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym przy wysokim prawidłowym SBP (130–139 mmHg). Zwraca on także uwagę na częstsze stosowanie diuretyków w grupie intensywnie leczonej, co mogło maskować występowanie objawów niewydolności serca – czynnika, który zadecydował o wynikach badania. Diuretyki były lekami rekomendowanymi do modyfikacji terapii i być może część uczestników przydzielona do ramienia leczonego mniej intensywnie, z wyjściowym SBP niewiele powyżej 130 mmHg, miała odstawiony diuretyk w początkowej fazie obserwacji [14].

Badanie SPRINT nie będzie chyba stanowiło podstawy do wprowadzenia rewolucji w hipertensjologii. Poza przedstawionymi powyżej zastrzeżeniami oraz wątpliwościami

warto również wspomnieć o częstszym występowaniu działań niepożądanych w grupie intensywnie leczonej. Najbliższe lata pokażą, czy ostateczne wyniki tego badania, a także toczących się kolejnych prób klinicznych wpłyną na zmianę wytycznych towarzystw naukowych i postępowania z chorymi na nadciśnienie tętnicze. Na razie wobec jednoznacznie udowodnionych korzyści z obniżania ciśnienia tętniczego do aktualnie rekomendowanych wartości należy dążyć do osiągnięcia tych celów terapeutycznych u wszystkich chorych na nadciśnienie tętnicze.

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

dr n. med. Jarosław Góra

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny,
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a
e-mail: jaroslaw.gora@wum.edu.pl
tel.: (22) 599-18-15

STRESZCZENIE

Leczenie nadciśnienia tętniczego ma na celu zmniejszenie liczby zgonów i zdarzeń sercowo-naczyniowych. Trwa dyskusja o docelowych wartościach, do jakich należy obniżać ciśnienie, oraz o istnieniu zjawiska krzywej J, czyli wzrostu częstości powikłań ze strony układu krążenia związanego z niskimi wartościami ciśnienia tętniczego. Wśród opublikowanych ostatnio wyników badań klinicznych poświęconych temu problemowi szczególne zainteresowanie wzbudziło badanie SPRINT. Jego autorzy wykazali większe ryzyko zgonu i zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie z docelowymi wartościami ciśnienia skurczowego poniżej 140 mmHg niż w grupie z docelowym ciśnieniem skurczowym poniżej 120 mmHg. Po szczegółowych analizach wyników oraz protokołu badania SPRINT powstało jednak wiele wątpliwości dotyczących jego ostatecznej interpretacji i płynących z niego wniosków.

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, krzywa J, wartości docelowe ciśnienia tętniczego, leczenie hipotensyjne

ABSTRACT

Reduction of mortality and cardiovascular events rate is the main aim of the antihypertensive treatment. There is an ongoing discussion on the target blood pressure values and the J curve phenomenon, which is an increase of the cardiovascular events associated with low arterial pressure. Several clinical trials on this issue were published recently, including one that was of particular interest – a SPRINT trial. The authors of this study reported an increased risk of cardiovascular events and death in the group with target systolic blood pressure of less than 140 mmHg, compared with the target of less than 120 mmHg. After a detailed analysis of the study protocol and results doubts are expressed about its final interpretation and conclusions.

Key words: arterial hypertension, J curve, blood pressure target values, hypotensive therapy

Piśmiennictwo:

1. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. et al.: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2015; 1(1): 1-70.
2. Sleight P., Redon J., Verdecchia P. et al.: Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J. Hypertens.* 2009; 27(7): 1360-1369.
3. Stewart I.M.: Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. *Lancet* 1979; 1(8121): 861-865.
4. Cruickshank J.M., Thorp J.M., Zacharias F.J.: Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 1987; 1(8533): 581-584.
5. D'Agostino R.B., Belanger A.J., Kannel W.B. et al.: Relation of low diastolic blood pressure to coronary heart disease death in presence of myocardial infarction: the Framingham Study. *BMJ* 1991; 303(6799): 385-389.
6. 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.
7. Zanchetti A., Liu L., Mancia G. et al.: Blood pressure and low-density lipoprotein-cholesterol lowering for prevention of strokes and cognitive decline: a review of available trial evidence. *J. Hypertens.* 2014; 32(9): 1741-1750.
8. MacMahon S., Peto R., Cutler J. et al.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335(8692): 765-774.
9. Group A.S., Cushman W.C., Evans G.W. et al.: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(17): 1575-1585.
10. Group S.P.S.S., Benavente O.R., Coffey C.S. et al.: Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382(9891): 507-515.
11. Mancia G., Kjeldsen S.E., Zappe D.H. et al.: Cardiovascular outcomes at different on-treatment blood pressures in the hypertensive patients of the VALUE trial. *Eur. Heart J.* 2015; 37(12): 955-964.
12. Kjeldsen S.E., Berge E., Bangalore S. et al.: No evidence for a J-shaped curve in treated hypertensive patients with increased cardiovascular risk: The VALUE trial. *Blood Press.* 2016; 25(2): 83-92.
13. Group S.R., Wright J.T. Jr., Williamson J.D. et al.: A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(22): 2103-2116.
14. Kjeldsen S.E., Narkiewicz K., Hedner T. et al.: The SPRINT study: Outcome may be driven by difference in diuretic treatment demasking heart failure and study design may support systolic blood pressure target below 140 mmHg rather than below 120 mmHg. *Blood Press.* 2016; 25(2): 63-66.
15. Myers M.G., Godwin M., Dawes M. et al.: Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension* 2010; 55(2): 195-200.
16. Cushman W.C., Whelton P.K., Fine L.J. et al.: SPRINT Trial Results: Latest News in Hypertension Management. *Hypertension* 2016; 67(2): 263-265.
17. Touyz R.M., Dominiczak A.F.: Successes of SPRINT, but Still Some Hurdles to Cross. *Hypertension* 2016; 67(2): 268-269.
18. Jones D.W., Weatherly L., Hall J.E.: SPRINT: What Remains Unanswered and Where Do We Go From Here? *Hypertension* 2016; 67(2): 261-262.
19. Mancia G.: The SPRINT Trial. *Cons.* [online: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/12/01/10/04/the-sprint-trial-cons>].