

# Výsledky studie SPRINT z pohledu nefrologie

Václav Monhart<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika 1. LF UK a Ústřední vojenské nemocnice-Vojenské fakultní nemocnice, Praha

<sup>2</sup>Nefrologická ambulance Synlab Czech, s.r.o., Praha

## Souhrn

Dosud není shoda v názorech, která hodnota systolického krevního tlaku (STK) je nevhodnější pro léčbu hypertenze u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease – CKD). Intervenční studie SPRINT (The Systolic Blood Pressure Intervention Trial) prokázala významné snížení velkých kardiovaskulárních (KV) příhod a celkové mortality při intenzivní kontrole STK (< 120 mm Hg) u jedinců s vysokým KV rizikem, včetně pacientů s CKD a mírnou proteinurií. Nefrologové by měli zohlednit výsledky studie SPRINT při stanovení optimálního STK u pacientů s CKD, ale současně věnovat pozornost včasnému rozpoznání nežádoucích příhod souvisejících s léčbou, včetně poruch elektrolytové rovnováhy, akutního zhoršení funkce ledvin, hypotenze a vedlejších účinků léků.

**Klíčová slova:** akutní poškození ledvin – glomerulární filtrace – chronické onemocnění ledvin – kardiovaskulární příhody – proteinurie – systolický krevní tlak

## The results of SPRINT study from the point of nephrology

### Summary

There is no consensus of the opinion that the value of systolic blood pressure (SBP) is the most favourable for the treatment of hypertension in patients with chronic kidney disease (CKD). The interventional study SPRINT (The Systolic Blood Pressure Intervention Trial) demonstrated the significant reduction in major cardiovascular events and overall mortality with intensive control of SBP (< 120 mm Hg) in individuals with high risk, including those with CKD and mild proteinuria. Nephrologists should take into account the results of the SPRINT study in the determination of the optimal SBP in patients with CKD, but at the same time they pay the attention to the early detection of adverse events related to treatment, including disorders of electrolyte balance, acute renal impairment, hypotension, and side effects of medications.

**Key words:** acute kidney injury – cardiovascular events – glomerular filtration rate – chronic kidney disease – proteinuria – systolic blood pressure

### Úvod: soubor pacientů a metodika

Multicentrická, randomizovaná a kontrolovaná studie SPRINT byla zahájena v roce 2009. Do studie bylo zařazeno 9 361 nediabetických pacientů ve věku  $\geq 50$  roků s výchozím systolickým krevním tlakem (STK)  $> 130$  mm Hg a vyšším kardiovaskulárním (KV) rizikem nebo postižením ledvin ze 102 center v USA a Portoriku. Jednu třetinu studijní populace tvořily ženy, ve 30 % byli zastoupeni afroameričané a 28 % pacientů bylo ve věku  $> 75$  let.

Pacienti byli randomizováni do 2 skupin. V první skupině byla aplikována intenzivní léčba zaměřená na dosažení STK  $< 120$  mm Hg (intenzivní skupina) a ve druhé léčba pro udržení STK  $< 140$  mm Hg (standardní skupina). Průměrný výchozí TK byl v intenzivně léčené skupině 139,7/78,2 mm Hg a ve standardní skupině 139,7/78,0 mm Hg.

Všichni pacienti byli sledováni z hlediska výskytu primárního kombinovaného cíle – součtu nefatálního srdečního infarktu, akutního koronárního syndromu neukon-

čeného infarktem myokardu, nefatální cévní mozkové příhody, nefatálního akutního dekompenzovaného srdečního selhání a úmrtí z KV příčin, a také některých sekundárních cílů včetně celkové mortality [1].

Z 9 361 pacientů ve studii SPRINT mělo 2 646 (28,3 %) osob chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease – CKD, tab) charakterizované mírným snížením funkce ledvin s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR)  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U dalších 890 (9,5 %) jedinců bylo závažnější renální postižení s výchozí eGFR  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ve věku  $\geq 75$  let bylo 2 636 (28,2 %) pacientů. Do studie nebyli zařazeni jedinci s diabetes mellitus, anamnézou cévní mozkové příhody, eGFR  $< 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, proteinurií  $\geq 1$  g/24 hod nebo s polycystickými ledvinami.

### Průběh sledování

Po 1 roce sledování byl průměrný STK 136,2 mm Hg ve standardně léčené skupině a 121,4 mm Hg v intenzivně

léčené skupině. Průměrný rozdíl STK mezi oběma skupinami 14,8 mm Hg přetrvával i nadále. Během 3,2letého sledování byl průměrný STK v intenzivně léčené skupině 121,5 mm Hg a 134,6 ve standardně léčené skupině. Rozdíl byl 13,1 mm Hg.

Pacienti na intenzivní léčbě užívali 3 a více antihypertenziv včetně diuretik (chlortalidon), blokátorů kalciových kanálů (amlodipin) a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (lisinopril). Pacienti na standardní léčbě užívali průměrně 2 antihypertenziva.

Primárního kombinovaného cíle bylo dosaženo u 562 účastníků studie, z toho u 243 (1,65 % ročně) v intenzivně léčené skupině a u 319 (2,19 % ročně) ve standardně léčené skupině (HR 0,75; 95% CI 0,64–0,89). Celková mortalita byla významně nižší v intenzivně léčené skupině oproti standardně léčené skupině (155 vs 210 úmrtí; HR 0,73; 95% CI 0,60–0,90;  $p = 0,003$ ).

TK byl měřen odlišným způsobem. Všechna centra byla vybavena automatickým přístrojem (OMRON, model HEM 907, Matsusaka Company Ltd, Japonsko), který po naprogramování provedl měření TK až po 5 minutách. Pacient byl po celou dobu měření v místnosti sám bez zdravotnického personálu. Konečný výsledek TK vycházel z průměru 3 měření [2].

Studie byla ukončena na základě doporučení Data Safety and Monitoring Board po průměrné době trvání 3,26 roku z důvodu sníženého výskytu primárního kombinovaného cíle v intenzivně léčené skupině oproti standardně léčené skupině (1,65 % vs 2,19 %; HR 0,75; 95% CI 0,64–0,89;  $p = 0,003$ ). Původně bylo plánováno 5leté sledování TK [3].

## Diskuse

U pacientů s CKD přítomným již na začátku studie nebyl žádný významný rozdíl mezi randomizovanými skupinami v kombinovaném renálním cíli: vznik terminálního selhání ledvin nebo 50% pokles počáteční hodnoty eGFR. Pro jedince bez přítomnosti CKD na začátku léčby se renální cíl definovaný  $\geq 30\%$  poklesem eGFR na hodnotu  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vyskytoval častěji v intenzivní skupině v porovnání se standardní skupinou (1,21 % vs

0,35 % za jeden rok; HR 3,49; 95 % CI 2,44–5,10). Navíc byly v intenzivní skupině častější závažné nežádoucí účinky či nutná vyšetření na oddělení akutního příjmu pro podezření na „akutní poškození ledvin“ nebo „akutní selhání ledvin“ (4,4 % vs 2,6 %; HR 1,71). Studie SPRINT prokázala [4], že léčba vysoce rizikových hypertoniců ve věku  $\geq 50$  let snižující STK na 120 mm Hg významně redukovala celkovou mortalitu o 27 % a vedla k poklesu KV úmrtí o 43 % oproti standardní léčbě snižující STK na 140 mm Hg.

Naopak ve skupině s nižším cílovým STK byl vyšší výskyt vedlejších účinků: hypotenze (2,4 % vs 1,4 %;  $p = 0,001$ ), synkop (2,3 % vs 1,7 %;  $p = 0,05$ ), abnormalit elektrolytů (3,1 % vs 2,3 %;  $p = 0,02$ ) a akutního poškození ledvin nebo renálního selhání (4,1 % vs 2,5 %;  $p < 0,001$ ). Výskyt všech nežádoucích účinků byl vyšší v intenzivně léčené skupině (4,7 % vs 2,5 %;  $p < 0,001$ ). Výsledky studie SPRINT přinášejí důležité poznatky pro léčbu hypertenze u pacientů s CKD, z nichž mnozí jsou ve starším věku.

Současná doporučení pro léčbu hypertenze u onemocnění ledvin KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) stanovila cílový STK  $\leq 140$  mm Hg a DTK  $\leq 90$  mm Hg pro jedince s albuminurií  $< 30$  mg/24 hod a hodnoty TK  $\leq 130/\leq 80$  mm Hg u osob s vyšší hodnotou vylučování albuminu močí [5–7].

The Joint National Commission 8 guidelines (JNC 8) doporučuje TK  $< 140/90$  mm Hg pro pacienty s CKD ve věku  $< 70$  roků [8]. U starších osob je vhodné individuální posouzení cílového TK s ohledem na komorbiditu a velikost albuminurie.

## Závěr

Výrazné snížení jak KV příhod, tak celkové mortality převažuje nad zvýšeným rizikem akutního poškození ledvin, které se vyskytlo u velmi malého počtu účastníků studie SPRINT. K dosažení nižšího cílového TK budou pacienti pravděpodobně vyžadovat v průměru alespoň přidání jednoho dalšího antihypertenziva. K minimalizaci rizika akutního poškození ledvin je zapotřebí sledovat eGFR po přidání antihypertenziva nebo při zvýšení dávky existující léčby. Je vhodné se řídit doporučením KDIGO pro léčbu TK u starších osob s CKD [4]. Postupné navyšování léčby k dosažení cílového STK  $< 120$  mm Hg vyžaduje u všech pacientů s CKD velkou pozornost k časnému rozpoznání nežádoucích příhod souvisejících s léčbou, včetně poruch elektrolytové rovnováhy, akutního zhoršení funkce ledvin, hypotenze a vedlejších účinků léků.

Je pozoruhodné, že v intenzivně léčené skupině studie SPRINT měla více než polovina pacientů po 1. roce hodnoty STK  $> 120$  mm Hg navzdory snaze o dosažení a udržení nižšího cílového TK. Budoucí studie by měly zvážit proveditelnost a cost-benefit intenzivní kontroly TK v reálné klinické praxi. Je zapotřebí, aby léčba hypertenze byla spojena s ovlivněním komorbiditních rizikových faktorů KV onemocnění a celkové mortality.

Není zcela zřejmé, zda výsledky studie SPRINT povedou ke změně doporučení týkajících se cílových hodnot TK. Nicméně nové poznatky podporují současná hyperten-

**Tab. Klasifikace chronických onemocnění ledvin (CKD)**

| stadium CKD                                   | eGFR (ml/s/1,73 m <sup>2</sup> ) | eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) |
|---|----------------------------------|------------------------------------|
| 1. poškození ledvin s normální či zvýšenou GF | $\geq 1,5$                       | $\geq 90$                          |
| 2. poškození ledvin s lehce sníženou GF       | 1,00–1,49                        | 60–89                              |
| 3. mírná chronická renální insuficience       | 0,50–0,99                        | 30–59                              |
| 4. závažná chronická renální insuficience     | 0,25–0,49                        | 15–29                              |
| 5. chronické terminální selhání ledvin        | $< 0,25$ nebo dialýza            | $< 15$ nebo dialýza                |

eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace

ziologická doporučení o vhodnosti TK < 140/90 mm Hg, které se v populaci nedaří dosáhnout u třetiny až poloviny hypertoniků [2].

Intervenční studie SPRINT prokázala významné snížení velkých KV příhod a celkové mortality při intenzivní kontrole TK u jedinců s vysokým KV rizikem, včetně pacientů s CKD a mírnou proteinurií. Nefrologové musejí zohlednit výsledky studie SPRINT při stanovení optimálního TK u pacientů s CKD [9].

V současnosti platná doporučení pro léčbu hypertenze v ČR uvádějí, že obecným cílem u všech pacientů s hypertenzí je TK < 140/90 mm Hg [10]. U rizikových pacientů (diabetes mellitus 2. typu, diabetes mellitus 2. typu se zvýšenou albuminurií, nemocní s poruchou funkce ledvin, po cévní mozkové příhodě a obecně jedinci s manifestní aterosklerózou) by se cílová hodnota měla pohybovat kolem 130/80 mm Hg. U nemocných ve věku nad 65 let lze tolerovat cílové hodnoty STK 140–150 mm Hg.

### Literatura

1. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK et al. [The SPRINT Research Group]. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2103–2116. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>>.
2. Cífková R. Změní výsledky studie SPRINT dosavadní doporučení pro léčbu hypertenze? *Hypertenze a kardiiovaskulární prevence* 2016; 5(1): 15–17.
3. Ambrosius WT, Sink KM, Foy CG et al. The design and rationale of a multicenter 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1740774514537404>>.
4. Souček M. Studie SPRINT. Kam až snižovat krevní tlak. *Hypertenze a kardiiovaskulární prevence* 2016; 5(1): 11–14.
5. [Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group]. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2(5): 337–414.
6. Monhart V. Doporučení KDIGO pro léčbu zvýšeného krevního tlaku u chronického onemocnění ledvin. *Vnitř Lék* 2013; 59(12): 1096–1106.
7. Monhart V. Komentář k doporučením KDIGO pro léčbu zvýšeného krevního tlaku u nemocných s chronickým onemocněním ledvin 2012. *Hypertenze a kardiiovaskulární prevence* 2013; 2(2): 29–30.
8. James PA, Oparil S, Carter BL 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.284427>>.
9. Rocco MV, Cheung AK. A SPRINT to the Finish, or Just the Beginning? Implications of the SPRINT Results for Nephrologists. *Kidney Int* 2016; 89(2): 261–263. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2015.12.024>>.
10. Filipovský J, Widimský J Jr, Ceral J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. *Doporučení České společnosti pro hypertenzi*. *Vnitř Lék* 2012; 58(10): 785–801.

**prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.**

✉ [monhart@uvm.cz](mailto:monhart@uvm.cz) ; [monhart@synlab.cz](mailto:monhart@synlab.cz)

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN-VFN, Praha

[www.uvm.cz](http://www.uvm.cz)

*Doručeno do redakce 11. 9. 2016*

*Přijato po recenzi 5. 10. 2016*