

# Čo je nové v liečbe arteriálnej hypertenzie?

## Štúdie SPRINT a PATHWAY

Ján Murín<sup>1</sup>, Martin Wawruch<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I. interná klinika a Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK a UN Bratislava, Nemocnica Staré Mesto

<sup>2</sup> Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK, Bratislava

### Úvodom

Koncom roku 2015 sa objavili v publikačnej forme a v reprezentatívnych žurnáloch dve dôležité klinické štúdie, dotýkajúce sa farmakoterapie hypertenzie, (štúdia SPRINT v NEJM 2015 a štúdia PATHWAY-2 v Lancete 2015) [1,2]. Možno predpokladať, že tieto dve štúdie prispievajú v blízkej budúcnosti k lepšej liečbe hypertenikov. Preto je namieste otázka „čo nám odkazujú?“

### Štúdia SPRINT

Štúdia SPRINT (Systolic blood PResure INtervention Trial) bola riadená inštitúciou NHLBI (National Heart Lung Blood Institute), nešlo tu teda o „farmaceutickú štúdiu“.

Štúdia sa sústredila na vhodné cieľové hodnoty systolického krvného tlaku (TK), ktoré by mohli byť užitočné pre liečenie hypertenika z pohľadu redukcie jeho „budúcej morbidity a mortality“. Epidemiologické sledovania hypertenikov v minulosti preukázali, že s nárastom veku (asi po 50. roku veku) sa do popredia z hľadiska kardiovaskulárneho (KV) rizika dostáva hlavne systolický TK [3]. Ale málo klinických štúdií sa venovalo definovaniu „cieľovej hodnoty liečby systolického TK“, a mnohí autori sa navyše aj obávali „fenoménu J-krivky“, teda že by nadmerný pokles systolického TK mohol viesť nie ku KV-benefitu u liečeného, ale k „poškodeniu“ liečeného (hypotenziou, orgánovou ischémiou a pod) [3].

Štúdia SPRINT, o ktorej prvý raz informovali v Orlande (november 2015) v rámci kongresu Americkej kardiologickej spoločnosti (American Heart Association), bola so záujmom prijatá hneď aj v auditórii. Išlo tu o veľkú, randomizovanú a kontrolovanú klinickú štúdiu: viac ako 9 360 chorých vo veku 50 rokov a starších so systolickým TK (STK) 130–180 mg a s prídavným KV-rizikom (Framinghamské skóre  $\geq 10\%$ , renálna insuficiencia, subklinické KV-ochorenie); nezaradené tu boli osoby po prekonanej mozgovej príhode, diabetici 2. typu, osoby s polycystickými obličkami a s chronickým systolickým srdcovým zlyhávaním (ejekčná frakcia  $\leq 35\%$ ), osoby s proteínúriou  $> 1$  g denne a s chronickým obličkovým ochorením s glomerulárnou filtráciou  $< 20$  ml/min. V štúdii sa pomerne rýchlo v ramene intenzívnej kontroly STK dosiahla priemerná hodnota systolického krvného tlaku 121,4 mm Hg oproti hodnote 136,2 mm Hg v štandardnom ramene liečby hyperten-

zie, a tieto hodnoty TK sa nemenili v ďalšom priebehu štúdie (pričom sledovanie liečených trvalo v priemere 3,26 rokov). Štúdia mala trvať dlhšie, ale bola inštitúciou NHLBI predčasne ukončená a dôvodom ukončenia bol významný pokles výskytu „príhod primárneho cieľa“ (t.j. infarktov myokardu, akútnych koronárnych syndrémov, cievnych mozgových príhod, srdcového zlyhávania a KV-mortality) v ramene intenzívnej liečby hypertenzie (1,65 %/rok) oproti ich výskytu v ramene štandardnej liečby hypertenzie (2,19 %/rok) – čo predstavuje 25% redukciu (relatívneho rizika) výskytu KV-príhod. A to bol neočakávaný, ale súčasne i ohromujúci výsledok (benefit) [1]. Teda osoby s hypertenziou a charakteristikami ako zaradení pacienti v štúdii SPRINT ohromne profitujú z intenzívnejšej liečby hypertenzie.

Výsledky štúdie však odhalili aj cenu, ktorú pacienti v ramene intenzívnejšej liečby museli zaplatiť za už spomínaný KV-benefit. Cenou bolo viac ako 3násobné zvýšenie výskytu renálneho poškodenia (t.j.  $\geq 30\%$  redukcia hodnoty glomerulárnej filtrácie, posúvajúca obličkovú funkciu osôb bez obličkového ochorenia v čase vstupu do štúdie, do úrovne glomerulárnej filtrácie  $< 60$  ml/min) u pacientov v intenzívnom ramene liečby hypertenzie. U osôb, ktoré pri vstupe do štúdie už trpeli obličkovou chorobou k zhoršeniu renálneho ochorenia (glomerulárnej filtrácie) nedošlo, t.j. „redukcia glomerulárnej filtrácie na polovicu – dialýza – renálna transplantácia“ boli v oboch ramenách antihypertenzívnej liečby podobné. A obavu z tejto komplikácie (t.j. z vývoja renálnej dysfunkcie predtým obličkovo zdravých osôb) vyslovili v prednáške na kongrese, ale aj neskôr v písomníctve samotní autori [1].

A druhým problémom štúdie bol vysoký výskyt vážnych nežiaducich účinkov liekov v oboch ramenách liečby (37 %), ale výraznejšie v ramene intenzívnej antihypertenzívnej liečby (s relatívnym rizikom až o 88 % vyšším). Významným nežiaducim účinkom u starších osôb, t.j. tých vo veku 75 a viac rokov, bol nárast pádov s poraneniami liečených (vyžadovali hospitalizácie či riešenie na oddeleniach centrálnych príjmov): rameno intenzívnej liečby bolo s ich výskytom 12 % a rameno štandardnej liečby s ich výskytom 14,6 % – a dá sa to vysvetliť hlavne 21 % incidenciou ortostatickej hypertenzie v oboch ramenách liečby. A tieto skutočnosti

sú prekážkou podpory princípov liečby podľa štúdie SPRINT u starších pacientov do rutínnej klinickej praxe.

I autori štúdie sú si vedomí týchto ale aj ďalších obmedzení v odporúčaní tejto liečby, veď aj diabetici aj osoby po mozgovej príhode a aj osoby mladšie ako 50 rokov veku neboli do štúdie zaradení. A americká analýza z údajov NHANES preukázala, že iba každý šiesty dospelý Američan s liečenou hypertenziou kritériám štúdie SPRINT vyhovuje [4].

## Štúdia PATHWAY-2

Štúdia PATHWAY-2 (Spironolactone versus placebo, bisoprolol and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension) si posvietila na ťažších hypertenikov, t.j. takých, ktorí trpia rezistentnou hypertenziou (potrebujú k úprave TK súčasne 3 antihypertenzíva v plnej dávke, z ktorých jedno je diuretikum).

Bola to dvojito-zaslepená, placebom kontrolovaná a skrížená (tzv. cross-over) štúdia, ktorá jasne preukázala, že 4. najlepším antihypertenzívom (u chorých s rezistentnou hypertenziou) k úprave TK je spironolaktón (v porovnaní s doxazosínom a bisoprololom) [2]. Toto zistenie súčasne upozorňuje, že v pozadí rezistentnej hypertenzie je najskôr významná retencia sodíka v organizme. Vieme, že spotreba sodíka (solí) vo vyspelých krajinách sveta je nadmerná – a iste prispieva jednak k nárastu výskytu hypertenzie, ale i k výskytu tzv. rezistentnej hypertenzie. A sú práce o tom, že významná reštrikcia solí u osôb s rezistentnou hypertenziou je účinná pri úprave TK týchto chorých [5]. V štúdii PATHWAY-2 mali chorí 24-hodinovú exkréciu sodíka do moču 137,1 mmol/l (ekvivalent dennému príjmu sodíka > 3 g, hoci WHO odporúča redukovať príjem sodíka na osobu na dávku < 2,0 g denne). Teda hypertenici v tejto štúdii nezmenili zodpovedne životný štýl – t.j. diétu a obsah solí v nej, ich priemerná telesná hmotnosť bola až 93,5 kg, nedostatočne konzumovali zeleninu a ovocie (podľa nízkeho odpadu draslíka v moči za 24 hodín).

Táto štúdia tiež vlastne našepkáva, že pri liečbe hypertenzie nepoužívame dostatočne diuretiká, a preto máme relatívne vysoký výskyt rezistentnej hypertenzie. Asi dôležitým faktorom neužívania diuretík pri liečbe hypertenzie sú ich nežiaduce účinky: častá diuréza, problémy gastrointestinálne či erektilná dysfunkcia. A z istých prác vieme, že diuretiká patria k prvým liekmi, ktoré hypertenik prerušuje, ak ich porovnáme s ACE-inhibítormi, sartanmi či kalciovými blokátormi [6]. A spironolaktón je medzi diuretikami obvykle najhoršie tolerovaným liekom. Perzistencia chorého liečeného spironolaktónom (hoci i na malých dávkach) býva najnižšia medzi ostatnými liekmi pre srdcové zlyhávanie či pre liečbu hypertenzie, a prerušenie liečby tu býva až asi u 70 % chorých [7,8]. Ale v štúdii PATHWAY-2 bolo rovnako frekventné prerušenie liečby pacientami liečenými spironolaktónom alebo placebom, čo preukazuje na to, že v klinickej praxi je možné dosiahnuť dlhodobú perzistenciu liečby spironolaktónom.

## Ako sa môžeme z týchto štúdií poučiť?

Nuž štúdia SPRINT nám našepkáva, že chorých (podobných svojimi charakteristikami tým hypertenikom, ktorí boli zaradení do štúdie SPRINT) môžeme intenzívnejšie liečiť. Asi by to však mali byť skôr osoby mladšie (stredného veku, mladšieho staršieho veku, do 60–65 rokov), osoby s kratším trvaním hypertenzie (u ktorých si môžeme dovoliť intenzívnejší liečebný prístup) a osoby s menším výskytom komorbidít. A pri liečbe treba hľadať pozorne na renálne funkcie a na kolísanie hodnôt STK. U liečených sa musíme vyhýbať hypotenzívnym príhodám.

A štúdia PATHWAY-2 našla isté východisko pri liečebnom prístupe u rezistentných hypertenikov. Prvým následným liekom (4. v poradí) u rezistentnej hypertenzie je spironolaktón (účinnejší je než doxazosín a bisoprolol), jeho problémom je znášanlivosť (ale asi i edukácia chorých o potrebe tejto liečby). Štúdia jasne naznačila, že v klinickej praxi nevyužívame dostatočne diuretiká (aj spironolaktón sem patrí) v liečbe hypertenzie.

Nuž nájdime i našich pacientov, ktorí by mohli profitať z liečby podľa princípov štúdií SPRINT a PATHWAY-2.

## Literatúra

1. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK et al. [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. Williams B, MacDonald TM, Morant S et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386(10008): 2059–2068. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00257-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00257-3)>.
3. Rahimi K, Emdin CA, MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. *Circ Res* 2015; 116(6): 925–936. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304723>>.
4. Bress AP, Tanner RM, Hess R et al. Generalizability of SPRINT results to the U.S. adult population. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(5): 463–472. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.037>>.
5. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009; 54(3): 475–481. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131235>>.
6. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z et al. Metaanalysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation* 2011; 123(15): 1611–1621. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983874>>.
7. Margolis J, Gerber RA, Roberts C et al. Adherence to aldosterone-blocking agents in patients with heart failure. *Am J Ther* 2010; 17(5): 446–454. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MJT.0b013e3181ea3213>>.
8. Strauch B, Petrak O, Zelinka T et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens* 2013; 31(12): 2455–2461. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283652c61>>.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

✉ [jan.murin@gmail.com](mailto:jan.murin@gmail.com)

I. interná klinika LFUK a UN Bratislava, Nemocnica Staré Mesto

[www.unb.sk](http://www.unb.sk)

Doručené do redakcie 10. 6. 2016