

Intenzivní kontrola krevního tlaku snižuje u nediabetiků s chronickým onemocněním ledvin mortalitu a kardiovaskulární morbiditu

Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, et al.

Effects of Intensive BP Control in CKD. J Am Soc Nephrol 2017;28:2812–2823.

Hypertenze se vyskytuje u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) častěji než u osob s normální renální funkcí. Zvyšuje kardiovaskulární riziko a přispívá k progresi CKD.¹ Optimální cílový krevní tlak (TK), který by minimalizoval kardiovaskulární i renální riziko, ale zatím nebyl pro pacienty s CKD spolehlivě definován. Předchozí randomizované klinické studie neukázaly u nediabetiků s CKD jednoznačně pozitivní vliv intenzivní kontroly krevního tlaku na renální prognózu,² a některé observační studie dokonce vedly k představě, že nižší krevní tlak může kardiovaskulární a renální riziko zvyšovat.

SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial, 2015),³ randomizovaná, kontrolovaná, otevřená studie sponzorovaná National Institutes of Health v Bethesdě ve Spojených státech amerických, dosud největší studie srovnávající vliv rozdílných cílových krevních tlaků na prognózu pacientů, měla za cíl porovnat vliv intenzivního (cílový systolický krevní tlak 120 mm Hg) vs. standardního (cílový systolický krevní tlak 140 mm Hg) snížení systolického krevního tlaku na kardiovaskulární a renální parametry.

Hlavními vstupními kritérii byl věk > 50 let, systolický krevní tlak 130–180 mm Hg a zvýšené kardiovaskulární riziko. Chronické onemocnění ledvin bylo ve studii definováno jako odhadovaná glomerulární filtrace 20–59 ml/min/1,73 m². Hlavními vylučovacími kritérii byly ve studii SPRINT diabetes mellitus, proteinurie > 1 g/24 h, polycystické ledviny, anamnéza cévní mozkové příhody, symptomatické srdeční selhání a ejekční frakce levé komory srdeční < 35 procent.

Zařazení pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k cílovému systolickému krevnímu tlaku < 120 mm Hg (intenzivní kontrola krevního tlaku) nebo < 140 mm Hg (standardní kontrola krevního tlaku). Antihypertenzní léčba byla nastavena tak, aby byl dosažen a udržen cílový systolický krevní tlak, ve specifických situacích bylo např.

doporučeno užívání inhibitorů systému renin-angiotenzin. Doporučeny byly rovněž zásady zdravé životosprávy a fyzická aktivita, tyto aktivity ale nebyly specificky monitorovány. Pro výpočet glomerulární filtrace byla použita čtyřparametrová rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

Primární sledovaný ukazatel byl složený z nefatálního infarktu myokardu, akutního koronárního syndromu, nefatálního dekompenzovaného srdečního selhání, nefatálního cévní mozkové příhody a z úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Sekundárními sledovanými ukazateli byly jednotlivé komponenty primárního složeného sledovaného ukazatele a celková mortalita. Analýza kardiovaskulární prognózy u pacientů s CKD nebyla prespecifikována. Hlavním renálním sledovaným ukazatelem byl 50% pokles odhadované glomerulární filtrace proti vstupní hodnotě nebo vývoj terminálního chronického selhání ledvin vyžadující dialýzu nebo transplantaci.

Hlavním výsledkem studie (SPRINT, 2015) byl průkaz příznivého vlivu nižšího cílového systolického krevního tlaku na celkovou mortalitu a kardiovaskulární morbiditu, který byl přítomen i u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Nízký cílový krevní tlak ale neměl žádný vliv na hlavní sledovaný renální ukazatel (50% pokles odhadované glomerulární filtrace vzhledem ke vstupní hodnotě glomerulární filtrace a/nebo vývoj terminálního selhání ledvin).

Cílem komentované subanalýzy bylo dále podrobněji charakterizovat vliv intenzivního snížení systolického krevního tlaku na kardiovaskulární a renální prognózu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Z celé kohorty studie SPRINT (9 361 pacientů) mělo 2 646 pacientů (28,3 %) při vstupním vyšetření chronické onemocnění ledvin. Průměrný věk pacientů s CKD byl 72 let a 43,9 % z nich bylo ve věku 75 let a více. Čtyřicet procent pacientů tvořily ženy. Většina pacientů (67,2 %)

byli nehispanští běloši, zbytek představovali Hispánci a černoši. Pacienti v průměru užívali 2,16 antihypertenziva při vstupu do studie a měli průměrný systolický a diastolický krevní tlak 139,3/75 mm Hg.

Studie SPRINT byla ukončena předčasně po střední době sledování 3,3 roku, protože byl jednoznačně prokázán přínos intenzivní kontroly krevního tlaku. Studii nedokončilo (nebo bylo ztraceno ze sledování) 135 pacientů ve větvi s intenzivní kontrolou TK a 162 pacientů ve větvi se standardní kontrolou krevního tlaku. V průběhu studie užívali pacienti ve větvi s intenzivní kontrolou TK v průměru 2,96 léku, zatímco pacienti ve větvi se standardní kontrolou TK užívali v průměru 2,06 léku. Ve větvi s intenzivní kontrolou TK bylo ve srovnání s větvi se standardní kontrolou TK zaznamenáno větší použití prakticky všech druhů antihypertenziv. Po roce studie dosahoval průměrný krevní tlak ve větvi s intenzivní kontrolou TK 123,4/67 mm Hg a ve větvi se standardní kontrolou TK 140/73,9 mm Hg. V průběhu studie byl krevní tlak ve skupině pacientů s intenzivní kontrolou TK 123/66,4 mm Hg a ve skupině se standardní kontrolou TK 135,4/72,5 mm Hg. Průměrný rozdíl systolického krevního tlaku mezi oběma skupinami byl 12,3 mm Hg.

Vliv intenzivní kontroly krevního tlaku na kardiovaskulární příhody a celkovou mortalitu byl u pacientů s CKD podobný jako u pacientů bez chronického onemocnění ledvin. Primární sledovaný kardiovaskulární ukazatel se vyskytl u 2,68 % pacientů ve větvi s intenzivní kontrolou TK a u 3,19 % pacientů ve větvi se standardní kontrolou TK (relativní riziko [RR] 0,81, interval spolehlivosti [CI] 0,63–1,05, tento rozdíl ale nebyl zřejmě zejména vzhledem k nižšímu počtu pacientů statisticky významný). Celková mortalita činila 1,61 % u pacientů ve větvi s intenzivní kontrolou TK a 2,21 % ve větvi se standardní kontrolou

TK (RR 0,72, CI 0,53–0,99, $p < 0,05$). Vliv intenzivní kontroly krevního tlaku na jednotlivé komponenty primárního složeného cílového ukazatele nebyl statisticky významný.

U pacientů s CKD a věkem ≥ 75 let při vstupu do studie bylo ve větvi s intenzivní kontrolou TK sníženo riziko primárního složeného cílového ukazatele (RR 0,64, CI 0,45–0,92), celková mortalita (RR 0,64, CI 0,43–0,96) a složený ukazatel primárního parametru a celkové mortality (RR 0,66, CI 0,49–0,90).

Primární renální složený ukazatel (pokles odhadované GFR o 50 % nebo vývoj terminálního selhání ledvin) se vyskytl u 1,1 % pacientů ve větvi s intenzivní kontrolou TK a u 1,6 % pacientů ve větvi se standardní kontrolou TK (RR 0,90, CI 0,44–1,83). Nebyly zjištěny významné rozdíly ani v rychlosti poklesu odhadované glomerulární filtrace.

Pokud byla ale jako vstupní hodnota glomerulární filtrace použita hodnota naměřená šest měsíců po vstupu do studie, byl rozdíl v rychlosti ztráty glomerulární filtrace mezi skupinou s intenzivní a standardní kontrolou TK statisticky významný (0,47 ml/min/1,73 m²/rok vs. 0,32 ml/min/1,73 m²/rok, $p = 0,03$, větší ve skupině s intenzivní kontrolou TK). Mezi oběma skupinami nebyl významný rozdíl ve vstupní albuminurii, poměr albumin/kreatinin byl však konzistentně nižší ve skupině léčené intenzivně ve srovnání se skupinou léčenou standardně ($p < 0,001$).

Mezi oběma skupinami nebyl rozdíl v závažných nežádoucích účincích, včetně ortostatické hypotenze, bradykardie, synkop, pádů vedoucích ke zranění, hyponatremie či hypernatremie. Pacienti ve skupině s intenzivní kontrolou TK měli ale ve srovnání s pacienty ve skupině se standardní kontrolou TK vyšší riziko hypokalemie (RR 1,87, CI 1,02–3,43), hyperkalemie (RR 1,36, CI 1,01–1,82) a akutního selhání ledvin (RR 1,46, CI 1,1–1,95).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

V komentované subanalýze studie SPRINT vedlo intenzivní snížení systolického krevního tlaku u pacientů s CKD k významnému poklesu výskytu primárního složeného kardiovaskulárního ukazatele a celkové mortality, ale neovlivnilo progresi chronického onemocnění ledvin. Naopak intenzivnější snížení systolického krevního tlaku mělo za následek o něco rychlejší pokles odhadované glomerulární filtrace a bylo spojeno s vyšším rizikem hypokalemie, hyperkalemie a akutního selhání ledvin.

Dřívější randomizované kontrolované studie s různými cílovými hodnotami krevního tlaku neměly dostatečnou statistickou sílu, aby ukázaly eventuální vliv různě intenzivního snížení krevního tlaku na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu z kardiovaskulárních příčin.^{2,4,5} Dvě nedávné studie podobné studii SPRINT také sledovaly vliv různých cílových hodnot systolického krevního tlaku na kardiovaskulární prognózu. Ani

ve studii Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial,⁶ ani ve studii Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Trial (ACCORD)⁷ nebyl prokázán signifikantní rozdíl v kardiovaskulárních cílových ukazatelích mezi pacienty s nízkou a standardní hodnotou krevního tlaku. Průměrná vstupní odhadovaná glomerulární filtrace byla ale v obou těchto studiích > 80 ml/min/1,73 m² a cílové ukazatele nebyly v těchto studiích na rozdíl od studie SPRINT specificky hodnoceny v podskupině pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Základní přínos intenzivní kontroly systolického krevního tlaku ve smyslu redukce kardiovaskulární morbiditu a mortality z kardiovaskulárních příčin zůstal zachován i u podskupiny pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Je ale třeba zdůraznit, že velká většina pacientů (66 %) měla vstupní odhadovanou glomerulární filtraci ≥ 45 ml/min/1,73 m², relativně nízkou střední vstupní albuminurii (12,8 mg/g) a poma-

lý pokles odhadované glomerulární filtrace během sledování ($< 0,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), znamená to tedy, že pacienti s CKD ve studii SPRINT měli ve své většině jen mírné CKD s nízkým rizikem progresu a během studie si udrželi svoji odhadovanou glomerulární filtraci bez většího poklesu.

I v podskupině pacientů s CKD ve studii SPRINT vedla intenzivní kontrola krevního tlaku k významnému snížení celkové mortality, které bylo podobné jako v celé kohortě pacientů ve studii SPRINT (28 % vs. 27 %). Intenzivní snížení krevního tlaku prodlužuje dožití tedy i u pacientů s CKD a hypertenzí, kteří mají velmi vysokou mortalitu. Vliv intenzivního snížení krevního tlaku na primární složený kardiovaskulární sledovaný ukazatel nebyl statisticky významný, ale byl numericky konzistentní se statisticky významným vlivem, který byl zaznamenán v celé kohortě pacientů. Účinek byl statisticky významný u pacientů s CKD ve věku 75 let a více a byl opět konzistentní s účinkem intenzivního snížení systolického krevního tlaku u starších pacientů v celé kohortě pacientů.⁸

Pro pacienty s CKD je pochopitelně velmi důležitý vliv intenzivního snížení krevního tlaku na progresi chronického onemocnění ledvin. Ve studii MDRD³ a AASK⁴ nebyl zaznamenán žádný vliv intenzivního snížení krevního tlaku na primární renální cílový ukazatel. Post hoc analýzy obou studií ale ukázaly možný pozitivní účinek intenzivního snížení TK v podskupině pacientů s významnou proteinurií.^{2,9} Ke sporným výsledkům ohledně vlivu snížení krevního tlaku na progresi CKD dospěly i dvě publikované metaanalýzy.^{10,11} Ve studii SPRINT nebyl prokázán příznivý (ale ani nepříznivý) vliv intenzivní redukce systolického krevního tlaku na žádný z renálních cílových parametrů. Pacienti ve studii SPRINT se lišili od pacientů v jiných studiích zahrnujících pacienty s CKD. Pacienti s proteinurií $> 1 \text{ g/24 h}$ nemohli být do studie SPRINT zařazeni. Populace pacientů ve studii SPRINT byla multietnická, zatímco ve studii MDRD byli převážně běloši a vstup do studie AASK byl omezen čistě na černochy. Ani ve studii MDRD, ani ve studii AASK nebyl cílový krevní tlak tak nízký jako ve studii SPRINT. Přes tyto rozdíly jsou výsledky studie SPRINT ohledně renální prognózy konzistentní s výsledky studií MDRD a AASK.

Lze tedy shrnout, že u pacientů s CKD a proteinurií $< 1 \text{ g/24 h}$ nebyl prokázán významný pozitivní vliv intenzivního snížení krevního tlaku na progresi CKD, ale nebyl zaznamenán ani podstatný nepříznivý účinek intenzivního snížení krevního tlaku na renální prognózu. Akutní pokles odhadované glomerulární filtrace po snížení krevního tlaku byl popsán již v předchozích studiích^{2,4} a předpokládá se, že je způsoben změnami renální mikrocirkulace. Ve studii SPRINT byl také zaznamenán akutní pokles glomerulární filtrace v intenzivně léčené skupině pacientů ihned po randomizaci. Naopak ve standardně léčené skupině došlo během prvních šesti měsíců k mírnému vzestupu odhadované glomerulární filtrace. Je pravděpodobné, že častější výskyt více než 30% poklesu odhadované glomerulární filtrace pozorovaný v intenzivně léčené skupině souvisí s akutním hemodynamicky podmíněným poklesem glomerulární filtrace po zahájení léčby. Tato hypotéza je podpořena zjištěním, že rozdíl v incidenci více než 30% poklesu odhadované glomerulární filtrace vymizel

po prvních šesti měsících léčby. Mezi intenzivně a standardně léčenou skupinou také nebyl rozdíl v incidenci výraznějšího (více než 40% a více než 50%) poklesu odhadované glomerulární filtrace jak během prvních šesti měsíců, tak i později. Rychlost poklesu glomerulární filtrace byla v obou větvích nízká (přibližně $0,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), odpovídající rychlosti poklesu glomerulární filtrace, která je obvykle přisuzována normálnímu stárnutí. Takovýto malý pokles odhadované glomerulární filtrace bylo možno očekávat po vyloučení pacientů s významnou proteinurií.

Ačkoli odhadovaná glomerulární filtrace klesala statisticky významně rychleji u intenzivně léčených pacientů i po šesti měsících od začátku léčby, rozdíl byl velmi malý. Celkově lze tedy shrnout, že akutní snížení systolického krevního tlaku na 120 mm Hg způsobuje středně významný akutní hemodynamicky podmíněný pokles glomerulární filtrace bez podstatného poklesu glomerulární filtrace v dalším průběhu studie. Posouzení dlouhodobého vlivu intenzivního snížení systolického krevního tlaku na renální funkci vyžaduje další studie. Pacienti ve větvi s intenzivní kontrolou TK ve studii SPRINT měli větší pokles albuminurie (poměru albumin/kreatinin) než pacienti ve větvi se standardní kontrolou TK, což je ve shodě se studií AASK,⁴ ve které poklesla proteinurie ve větvi s nižším cílovým krevním tlakem o 17 % a stoupla o 7 % ve větvi se standardním cílovým krevním tlakem. Alespoň v této skupině pacientů s CKD (s nízkou vstupní proteinurií) nemusí být tedy pokles albuminurie (z krátkodobého hlediska u pacientů s nízkým rizikem progresu) dobrým prediktorem dlouhodobého vlivu intenzivního snížení krevního tlaku na glomerulární filtraci.

Výsledky studie SPRINT však mohly být v podskupině pacientů s CKD ovlivněny předčasným ukončením studie ve dvojím směru: pokles dosažených kardiovaskulárních a renálních cílových ukazatelů byl významně nižší, než by zřejmě byl, pokud by studie trvala déle. Kratší doba sledování také neumožnila hodnotit vliv intenzivního snížení krevního tlaku na opravdu dlouhodobý vývoj glomerulární filtrace, zejména i vzhledem ke zkreslujícímu vlivu akutního poklesu glomerulární filtrace v prvních měsících. Důležité by proto mohlo být dlouhodobé sledování kohorty pacientů ze studie SPRINT s chronickým onemocněním ledvin.

Obecně pacienti s CKD velmi dobře tolerovali intenzivní snížení systolického krevního tlaku (přes o něco vyšší výskyt hypokalemie a hyperkalemie, pravděpodobně v důsledku častějšího užívání některých léků, jako jsou diuretika nebo inhibitory systému renin-angiotenzin). Četnější výskyt akutního selhání ledvin může také souviset s častějším užíváním podobné potenciálně rizikové medikace a bylo by pravděpodobně možno se mu vyhnout např. hojnějším sledováním pacientů nebo domácí monitorací krevního tlaku.

Hlavní silou komentované studie je velký počet sledovaných pacientů s významným zastoupením pacientů starších 75 let. Bylo dosaženo významného rozdílu mezi systolickým krevním tlakem ve skupině pacientů s intenzivní kontrolou TK a ve skupině se standardní kontrolou TK během celé doby sledování.

Nedostatkem je zřejmě nedostatečná statistická síla studie pro hodnocení renálních sledovaných ukazatelů v důsledku

relativně krátké doby sledování a malého počtu renálních sledovaných ukazatelů ve skupině pacientů s nízkým rizikem. Ve studii byl také zastoupen jen malý počet pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin.

U pacientů s mírným a středně závažným CKD a hypertenzí bez diabetu vedla intenzivní redukce krevního tlaku k významnému snížení celkové mortality a kardiovaskulární morbidity bez významného vlivu na více než 50% pokles glomerulární filtrace nebo vývoj terminálního selhání ledvin s potenciálně mírně vyšším rizikem progresu CKD u pacientů s intenzivním (než standardním) snížením systolického krevního tlaku. U pacientů s intenzivnější kontrolou TK se také častěji vyskytly některé nežádoucí účinky.

Autoři komentované subanalýzy studie SPRINT uzavírali své hodnocení výsledků tak, že pokud vezmeme v úvahu přínos i rizika intenzivního snížení krevního tlaku, zdá se, že u pacientů s mírným až středně závažným CKD přínos léčby převažuje.

Ohlasy na publikaci primární studie SPRINT byly v zásadě dvojí. Na jedné straně bylo zdůrazňováno, že na základě této studie bude nutno redefinovat cílové hodnoty krevního tlaku,¹² které jsou pro pacienty s CKD bez významné proteinurie stále jen 140/90 mm Hg.¹³ Na druhé straně zaznělo varování, že automatické opakované měření krevního tlaku po pěti minutách klidu generovalo u pacientů výrazně nižší hodnoty krevního tlaku, než běžně měříme v ordinacích,¹⁴ a že dosažení cílového systolického krevního tlaku 120 mm Hg při standardním mě-

ření krevního tlaku v ordinaci může být jednak velmi obtížné, jednak může být spojeno s výrazně vyšším rizikem komplikací (včetně akutního zhoršení renální funkce), než bylo zaznamenáno ve studii SPRINT.

I po studii SPRINT tedy zůstává pro pacienty s CKD a nízkou proteinurií mnoho nejasného. Opatrná snaha snížit cílový systolický krevní tlak na hodnotu nižší než 140 mm Hg (optimální a bezpečná hodnota cílového systolického krevního tlaku, které by mělo být dosaženo při měření v ordinaci, ale stále není definována a asi bude muset být vyšší než 120 mm Hg) může být spojena se snížením kardiovaskulárního rizika, ale neovlivní progresi chronického onemocnění ledvin. To je tedy pro pacienty s mikroalbuminurií (kteří byli také zastoupeni ve studii SPRINT) v souladu s doporučeními Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), podle kterých je cílová hodnota krevního tlaku pro pacienty s CKD s albuminurií vyšší než 30 mg/den. Je ale třeba zdůraznit, že střední albuminurie byla u pacientů s CKD ve studii SPRINT jen 12 mg/g, většina pacientů ve studii SPRINT by tedy měla mít dle stávajících doporučení KDIGO cílovou hodnotu krevního tlaku 140/90 mm Hg.¹³

Je pravděpodobné, že do budoucna se budeme i u pacientů s CKD stále více opírat o hodnoty měřené v domácím prostředí samotným pacientem, ev. i s možnými modifikacemi dávek antihypertenziv na základě naměřených hodnot. V současné době máme ale pro takový postup velmi nedostatečné podklady.

LITERATURA

1. Anderson AH, Yang W, Townsend RR, et al. Time-updated systolic blood pressure and the progression of chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015;162:258–265.
2. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:877–884.
3. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–2116.
4. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421–2431.
5. Ruggenti P, Perna A, Loriga G, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:939–946.
6. SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:2673–2682.
7. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–1585.
8. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013;382:507–515.
9. Apple LJ, Wright JT Jr, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:918–929.
10. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2013;185:949–957.
11. 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;387:435–443.
12. Perkovic V, Rodgers A. Redefining blood-pressure targets – SPRINT starts the marathon. *N Engl J Med* 2015;373:2175–2178.
13. Wheeler DC, Becker GJ. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? *Kidney Int* 2013;83:377–383.
14. Agarwal R. Hypertension: Rest before blood pressure measurement: a lesson from SPRINT. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:127–128.