

# CÍLOVÝ KREVNÍ TLAK VE SVĚTLE STUDIE SPRINT

---

Jan Filipovský

II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

*Brno, 16. května 2016*

# Randomizované studie zabývající se cílovým krevním tlakem

	Cílový TK (mmHg)		Populace	Počet	Průměrný věk	Rok publikace
HOT	DTK	$\leq 90$ $\leq 85$ $\leq 80$	Hypertenze: DTK 100-115	18790	61,5	1998
ACCORD BP	STK	$< 140$ $< 120$	DM 2. typu + $\uparrow$ KV riziko + STK 130-180	4733	62	2010
SPS3	STK	130-149 $\leq 130$	Lakunární infarkt	3020	63	2013
SPRINT	STK	$< 140$ $< 120$	STK 130-180 + $\uparrow$ KV riziko	9361	68	2015
SHOT	STK	135-145 125-135 $< 125$	St.p. CMP, TIA	t.č. >2000	> 65	---

# SPRINT: Systolic Blood Pressure Intervention Trial

## Kritéria zařazení

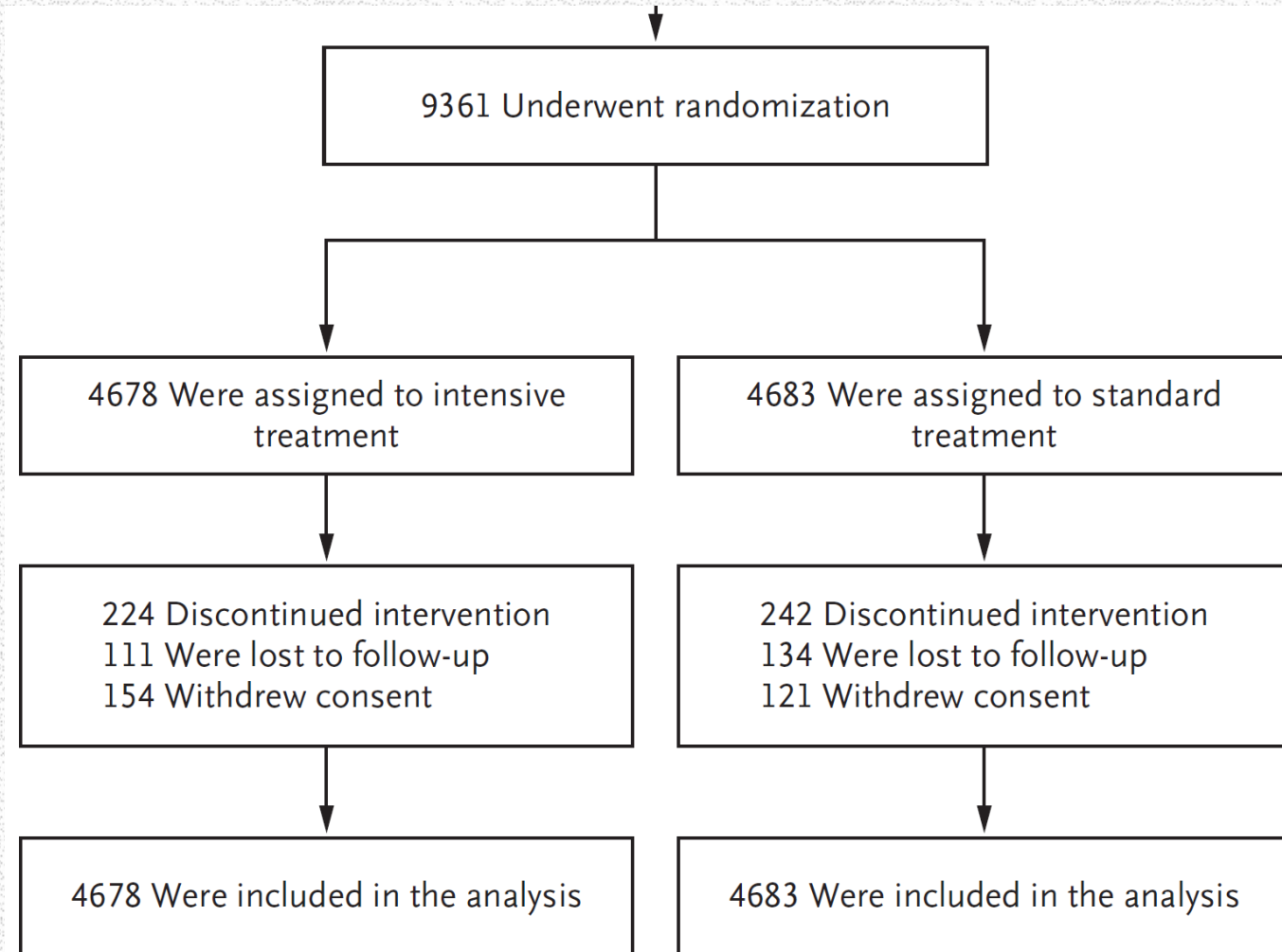
- Věk  $\geq$  50 let
- Systolický TK 130 - 180 mm Hg
  - Stabilní TK bez léčby nebo při léčbě až 4 preparáty
- Vysoké riziko kardiovaskulárních příhod (min. jeden z faktorů):
  - Klinické nebo subklinické KV onemocnění
  - Chronické onemocnění ledvin (GFR 20 - 60 ml/min.)
  - 10leté riziko  $\geq$  15% dle framinghamského skóre
  - Věk  $\geq$  75 let
- **Nemocní s diabetem, po CMP nebyli zařazení!**

# SPRINT: Systolic Blood Pressure Intervention Trial

## Randomizace:

- Standardní léčba: systolický TK < 140 mm Hg
  - (během studie udržován v rozmezí 135 - 139 mm Hg)
- Intenzivní léčba: systolický TK < 120 mm Hg
  
- Otevřená studie
- Kontroly po 3 měsících
- Sledování plánováno na 5 let, předčasně ukončeno po 3,3 letech
  
- Financování: National Institutes of Health

# SPRINT: Systolic Blood Pressure Intervention Trial





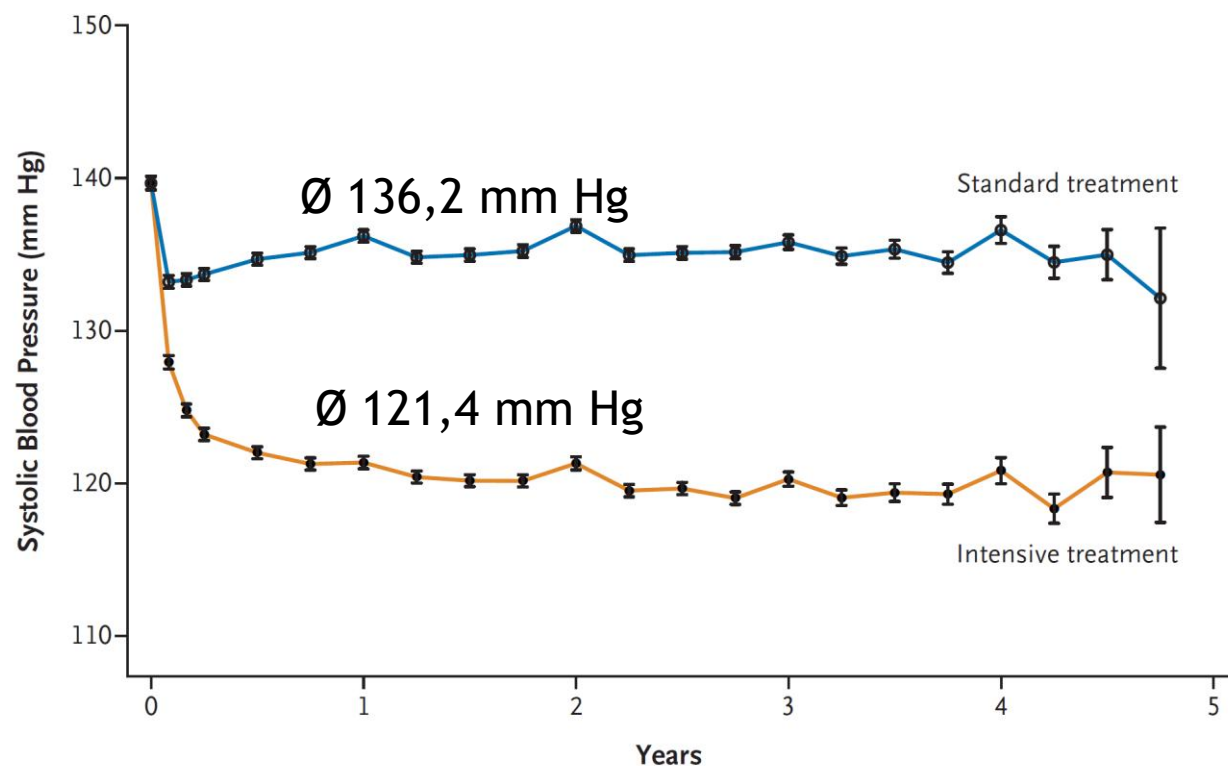
# SPRINT: základní charakteristika

	Intenzivní léčba (n=4678)	Standardní léčba (n=4683)
Věk	67.9±9.4	67.9±9.5
Ženy <i>n (%)</i>	1684 (36.0)	1648 (35.2)
Systolický TK ( <i>mm Hg</i> )	139.7±15.8	139.7±15.4
Diastolický TK ( <i>mm Hg</i> )	78.2±11.9	78.0±12.0
Framinghamské skóre %	20.1±10.9	20.1±10.8
KV onemocnění <i>n (%)</i>	940 (20.1)	937 (20.0)
Onemocnění ledvin <i>n (%)</i>	1330 (28.4)	1316 (28.1)
Věk ≥ 75 let <i>n (%)</i>	1317 (28.2)	1319 (28.2)
Antihypertenzní léčba ( <i>n léků</i> )	1.8±1.0	1.8±1.0
Bez antihyp. léčby <i>n (%)</i>	432 (9.2)	450 (9.6)
Statiny <i>n (%)</i>	1978/4645 (42.6)	2076/4640 (44.7)
Aspirin <i>n (%)</i>	2406/4661 (51.6)	2350/4666 (50.4)

# SPRINT: použitá léčba

	<i>Intensive (N=4678)</i>	<i>Standard (N=4683)</i>
<b><u>Number of agents</u></b>		
Average	2.7 (1.2)	1.8 (1.1)
<b><u>ACE-I or angiotensin II antagonist</u></b>	<b>3580 (76.7)</b>	<b>2582 (55.2)</b>
ACE inhibitors	1729 (37.0)	1320 (28.2)
Angiotensin II antagonists	1854 (39.7)	1264 (27.0)
Renin inhibitors	1 (0.0)	1 (0.0)
<b><u>Diuretics</u></b>	<b>3127 (67.0)</b>	<b>2006 (42.9)</b>
Thiazide-type diuretics	2562 (54.9)	1557 (33.3)
Aldosterone receptor blockers	405 (8.7)	185 (4.0)
Other potassium-sparing diuretics	144 (3.1)	119 (2.5)
Alpha-1 blockers	482 (10.3)	258 (5.5)
<b><u>Beta blockers</u></b>	<b>1919 (41.1)</b>	<b>1440 (30.8)</b>
With intrinsic sympathomimetic activity	0 (0.0)	0 (0.0)
Without intrinsic sympathomimetic activity	1919 (41.1)	1440 (30.8)
Central alpha-2 agonists or other centrally acting drugs	107 (2.3)	44 (0.9)
<b><u>Calcium channel blockers</u></b>	<b>2667 (57.1)</b>	<b>1654 (35.4)</b>
Dihydropyridines	2465 (52.8)	1463 (31.3)
Non-dihydropyridines	218 (4.7)	199 (4.3)
Direct vasodilators	340 (7.3)	110 (2.4)

# SPRINT: krevní tlak



## No. with Data

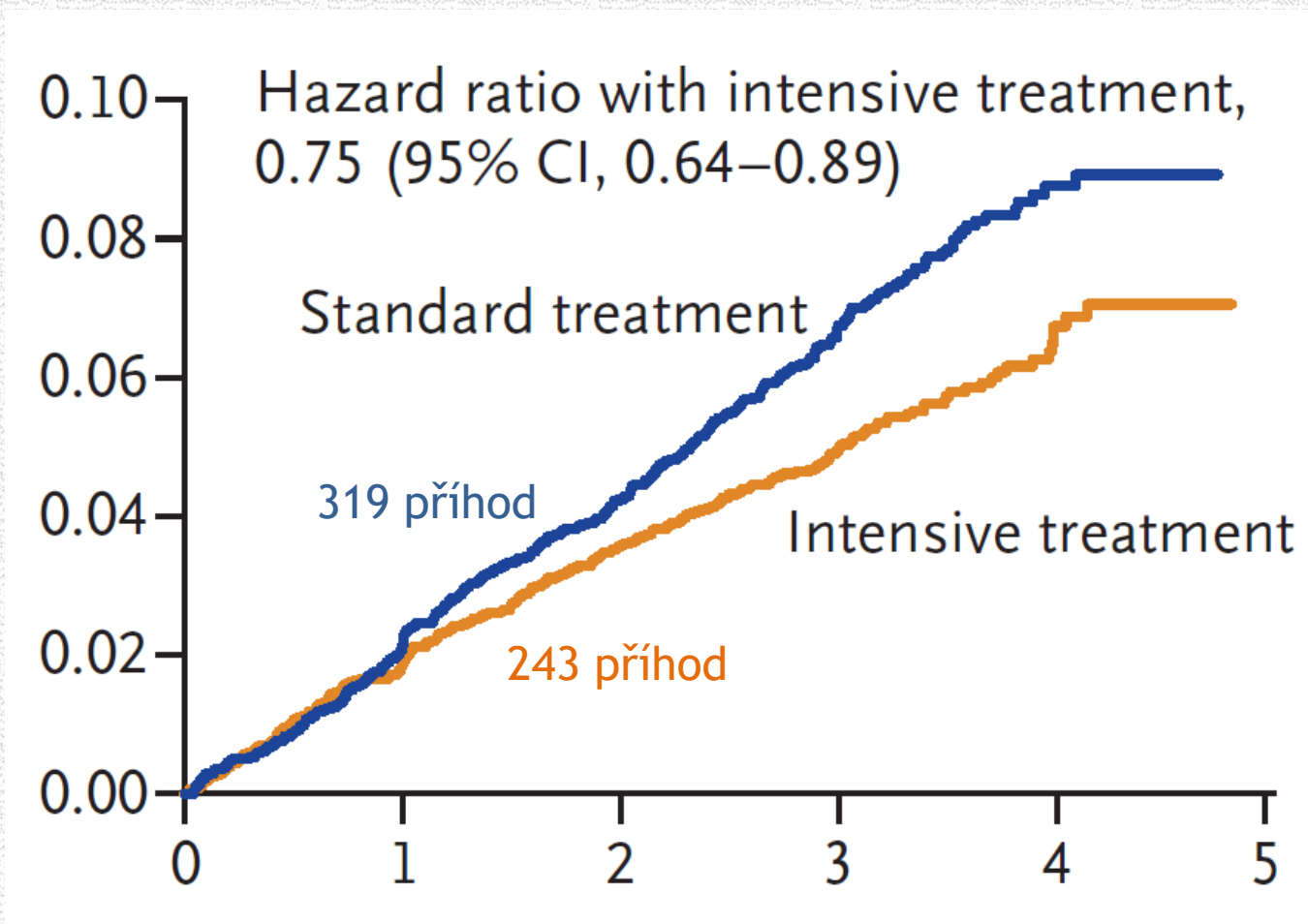
Standard treatment	4683	4345	4222	4092	3997	3904	3115	1974	1000	274
Intensive treatment	4678	4375	4231	4091	4029	3920	3204	2035	1048	286

## Mean No. of Medications

Standard treatment	1.9	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.9
Intensive treatment	2.3	2.7	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	3.0

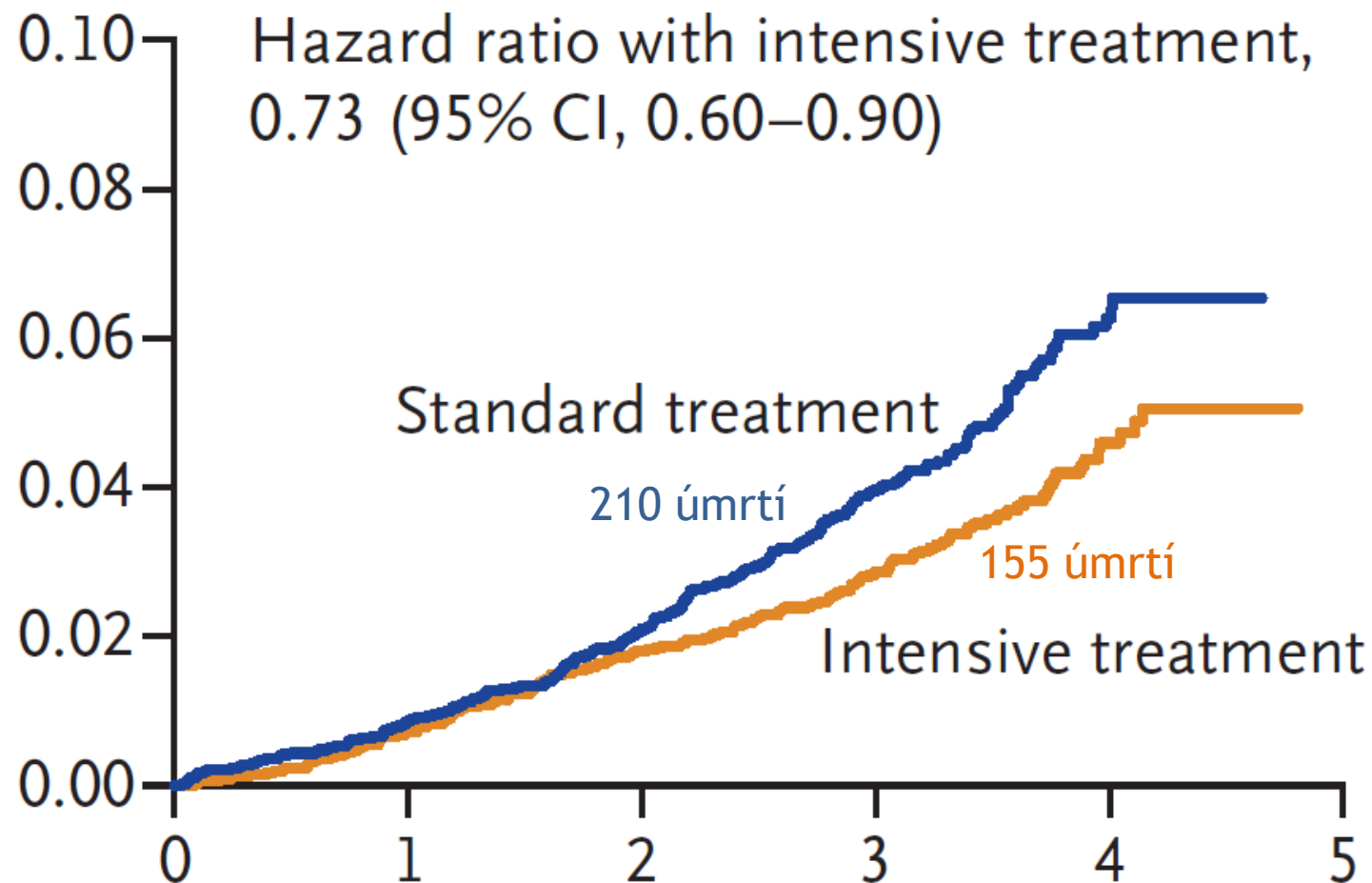


# SPRINT: výskyt primárního parametru



Primární parametr: IM, AKS, CMP, srdeční selhání, smrt z KV příčiny

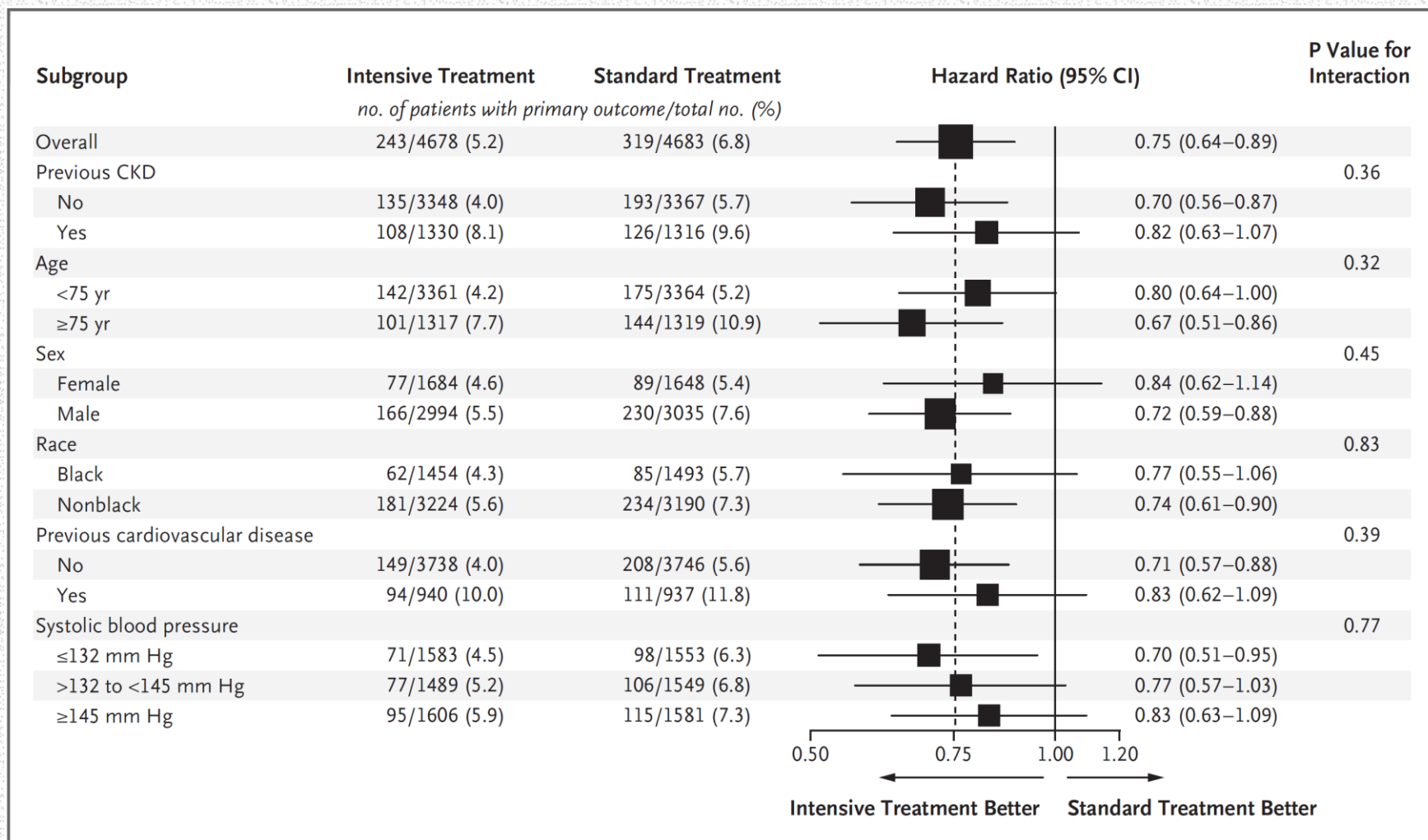
# SPRINT: celková úmrtnost



# SPRINT: primární a sekundární parametry

Outcome	Intensive Treatment		Standard Treatment		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>no. of patients (%)</i>	<i>% per year</i>	<i>no. of patients (%)</i>	<i>% per year</i>		
<b>All participants</b>	<b>(N=4678)</b>		<b>(N=4683)</b>			
Primary outcome†	243 (5.2)	1.65	319 (6.8)	2.19	0.75 (0.64–0.89)	<0.001
Secondary outcomes						
Myocardial infarction	97 (2.1)	0.65	116 (2.5)	0.78	0.83 (0.64–1.09)	0.19
Acute coronary syndrome	40 (0.9)	0.27	40 (0.9)	0.27	1.00 (0.64–1.55)	0.99
Stroke	62 (1.3)	0.41	70 (1.5)	0.47	0.89 (0.63–1.25)	0.50
Heart failure	62 (1.3)	0.41	100 (2.1)	0.67	0.62 (0.45–0.84)	0.002
Death from cardiovascular causes	37 (0.8)	0.25	65 (1.4)	0.43	0.57 (0.38–0.85)	0.005
Death from any cause	155 (3.3)	1.03	210 (4.5)	1.40	0.73 (0.60–0.90)	0.003
Primary outcome or death	332 (7.1)	2.25	423 (9.0)	2.90	0.78 (0.67–0.90)	<0.001

# SPRINT: analýza primárního parametru podle podskupin





# SPRINT: předem definované renální parametry

Outcome	Intensive Treatment		Standard Treatment		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>no. of patients</i> (%)	<i>% per year</i>	<i>no. of patients</i> (%)	<i>% per year</i>		
<b>Participants with CKD at baseline</b>	<b>(N=1330)</b>		<b>(N=1316)</b>			
Composite renal outcome‡	14 (1.1)	0.33	15 (1.1)	0.36	0.89 (0.42–1.87)	0.76
≥50% reduction in estimated GFR§	10 (0.8)	0.23	11 (0.8)	0.26	0.87 (0.36–2.07)	0.75
Long-term dialysis	6 (0.5)	0.14	10 (0.8)	0.24	0.57 (0.19–1.54)	0.27
Kidney transplantation	0		0			
Incident albuminuria¶	49/526 (9.3)	3.02	59/500 (11.8)	3.90	0.72 (0.48–1.07)	0.11
<b>Participants without CKD at baseline  </b>	<b>(N=3332)</b>		<b>(N=3345)</b>			
≥30% reduction in estimated GFR to <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> §	127 (3.8)	1.21	37 (1.1)	0.35	3.49 (2.44–5.10)	<0.001
Incident albuminuria¶	110/1769 (6.2)	2.00	135/1831 (7.4)	2.41	0.81 (0.63–1.04)	0.10

# SPRINT: nežádoucí události

Variable	Intensive Treatment (N = 4678)	Standard Treatment (N = 4683)	Hazard Ratio	P Value
	<i>no. of patients (%)</i>			
Serious adverse event*	1793 (38.3)	1736 (37.1)	1.04	0.25
Conditions of interest				
Serious adverse event only				
Hypotension	110 (2.4)	66 (1.4)	1.67	0.001
Syncope	107 (2.3)	80 (1.7)	1.33	0.05
Bradycardia	87 (1.9)	73 (1.6)	1.19	0.28
Electrolyte abnormality	144 (3.1)	107 (2.3)	1.35	0.02
Injurious fall†	105 (2.2)	110 (2.3)	0.95	0.71
Acute kidney injury or acute renal failure‡	193 (4.1)	117 (2.5)	1.66	<0.001
Orthostatic hypotension¶				
Alone	777 (16.6)	857 (18.3)	0.88	0.01
With dizziness	62 (1.3)	71 (1.5)	0.85	0.35

# SPRINT: měření krevního tlaku

Dose adjustment was based on a mean of **three blood-pressure measurements** at an office visit while the patient was seated and **after 5 minutes of quiet rest**; the measurements were made with the use of an **automated measurement system** (Model 907, Omron Healthcare).



**From:** Wright Jr, Jackson [mailto:Jackson.Wright@UHhospitals.org]  
**Sent:** Tuesday, January 05, 2016 8:38 PM  
**To:** Filipovsky Jan  
**Subject:** RE: Question: the SPRINT Study

Dr Filipovsky

Thank you for the compliments on the trial. All sites in SPRINT used the Omron 907 which was programmed for 5 min rest, then BPs X3 at 1 min intervals. The Omron was supplied by the study. The Manual of Operations and central training did called for the study personnel to leave the room, but we are not certain that all BPs were collected without the presence of study staff. There was an ancillary study in SPRINT that collected ABPM in a subset of participants in addition to the Omron readings. Those data should be forthcoming.

Happy New Year  
JTW



# Automatické měření krevního tlaku ve zdravotnickém zařízení mimo ordinaci

- Nemocný sedí 5 minut v místnosti bez přítomnosti personálu
- Měření oscilometrickým tonometrem BP Tru
- Provádí se 6 měření, bereme v úvahu průměr 2. - 6. měření

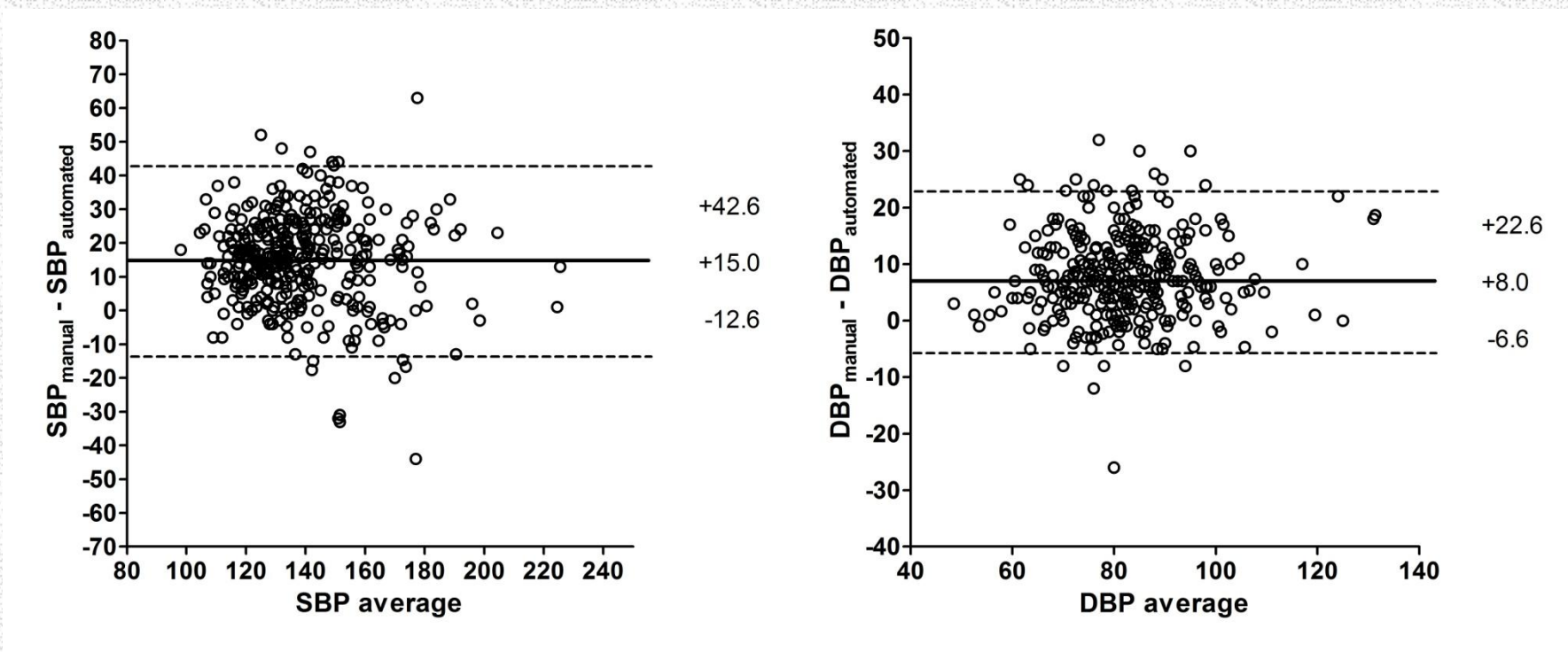


# Základní charakteristika

Počet jedinců	353
Ženy	175 (49.6%)
Věk, roky	61.4±13.1
Počet antihypertenzív	
0	9 (2.5%)
1	56 (15.9%)
2	86 (24.4%)
3	69 (19.5%)
≥4	133 (37.7%)
Ischemická choroba srdeční	61 (17.2%)
Cévní mozková příhoda	18 (5.1%)
Diabetes mellitus	97 (27.4%)
Hypolipidemická léčba	194 (55.0%)
Perorální antidiabetika	73 (20.7%)
Inzulin	27 (7.7%)

# Klinický versus automatický krevní tlak

N = 354



	Automatický TK	Klinický TK	Klinický TK – automatický TK	Korelační koeficient	P
Systolický TK	131,2 ± 21,8	146,9 ± 20,8	15,0 ± 13,8	0,79	<0,0001
Diastolický TK	77,8 ± 12,1	85,8 ± 12,4	8,0 ± 7,3	0,82	<0,0001



# Unattended Blood Pressure Measurements in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial

## Implications for Entry and Achieved Blood Pressure Values Compared With Other Trials

Sverre E. Kjeldsen, Per Lund-Johansen, Peter M. Nilsson, Giuseppe Mancia

(*Hypertension*. 2016;67:00-00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07257.)

The BPTtrue device (BpTRU Medical Devices Ltd, Coquitlam, BC, Canada) can also be programmed like the Omron 907; it was extensively validated in treated hypertensive people (n=353) and the difference averaged 16 mm Hg as mentioned above.<sup>14</sup> About mandating the sitting period, this mmHg. Overall, it means that the lower treatment arm in SPRINT translates into SBP <136 mm Hg, not very different from SBP <140 mm Hg, which is the currently recommended SBP target for most hypertensive people by all hypertension treatment guidelines.



# Shrnutí

- Studie SPRINT prokazuje výhodnost intenzivní antihypertenzní léčby u nemocných bez diabetu a bez prodělané CMP
  - Snížení primárního kombinovaného KV cíle, srdečního selhání, úmrtnosti z KV i ze všech příčin
- Prospěch z intenzivního snížení TK se týká nemocných ve věku nad padesát let bez horní věkové hranice!
- Nemocní byli před zařazením do studie stabilní, drtivá většina již byla léčena na hypertenzi
- Nežádoucí účinky léčby byly častější při intenzivní léčbě - jde o průvodní jev silnější antihypertenzní léčby
- Hodnota cílového TK (systolický TK <120 mm Hg) závisí do značné míry na způsobu měření krevního tlaku

# Prospektivní placebem kontrolované studie provedené u starších hypertoniků

	Pokles výskytu příhod		Aktivní léčba
	Mozkové příhody	Koronární příhody	
EWHPE	-38%	-43%	HCHT + triamteren
STOP1	-46%	-31%	HCHT nebo atenolol, metoprolol, pindolol
MRC	-25%	-19%	HCHT + amilorid nebo atenolol
SHEP	-36%	-27%	chlorthalidon
SYST-EUR	-42%	-30%	nitrendipin
HYVET	-30%	-28%	indapamid ± perindopril

U všech studií bylo cílem snížit systolický TK pod 150 mm Hg!

# Shrnutí

- Studie SPRINT prokazuje výhodnost intenzivní antihypertenzní léčby u nemocných bez diabetu a bez prodělané CMP
  - Snížení primárního kombinovaného KV cíle, srdečního selhání, úmrtnosti z KV i ze všech příčin
- Prospěch z intenzivního snížení TK se týká nemocných ve věku nad padesát let bez horní věkové hranice!
- Nemocní byli před zařazením do studie stabilní, drtivá většina již byla léčena na hypertenzi
- Nežádoucí účinky léčby byly častější při intenzivní léčbě - jde o průvodní jev silnější antihypertenzní léčby
- Hodnota cílového TK (systolický TK <120 mm Hg) závisí do značné míry na způsobu měření krevního tlaku

# Studie PATHWAY-2: přidání čtvrtého léku ke standardní trojkombinaci diuretikum + ACE nhibitor + Ca blokátor u rezistentní hypertenze

*Williams B et al., Lancet 2015*

## Změny renálních funkcí

	Vstupní hodnota	Konečná hodnota*	Změna	p
<b>Kreatinin (μmol/l)</b>				
Spironolakton	84,8	93,2	8,4	<0,001
Doxazosin	83,8	91,0	7,3	0,003
Bisoprolol	84,1	89,7	5,6	0,002
Placebo	79,7	81,9	2,1	NS
<b>GF (ml/min)</b>				
Spironolakton	93,2	83,2	-10,02	0,004
Doxazosin	92,7	85,4	-7,3	0,023
Bisoprolol	92,4	86,4	-6,1	0,006
Placebo	92,5	92,7	0,2	NS
* Udána hodnota na konci dvanáctitýdenního cyklu při podávání vysoké dávky léku				



# Shrnutí

- Studie SPRINT prokazuje výhodnost intenzivní antihypertenzní léčby u nemocných bez diabetu a bez prodělané CMP
  - Snížení primárního kombinovaného KV cíle, srdečního selhání, úmrtnosti z KV i ze všech příčin
- Prospěch z intenzivního snížení TK se týká nemocných ve věku nad padesát let bez horní věkové hranice!
- Nemocní byli před zařazením do studie stabilní, drtivá většina již byla léčena na hypertenzi
- Nežádoucí účinky léčby byly častější při intenzivní léčbě - jde o průvodní jev silnější antihypertenzní léčby
- Hodnota cílového TK (systolický TK <120 mm Hg) závisí do značné míry na způsobu měření krevního tlaku





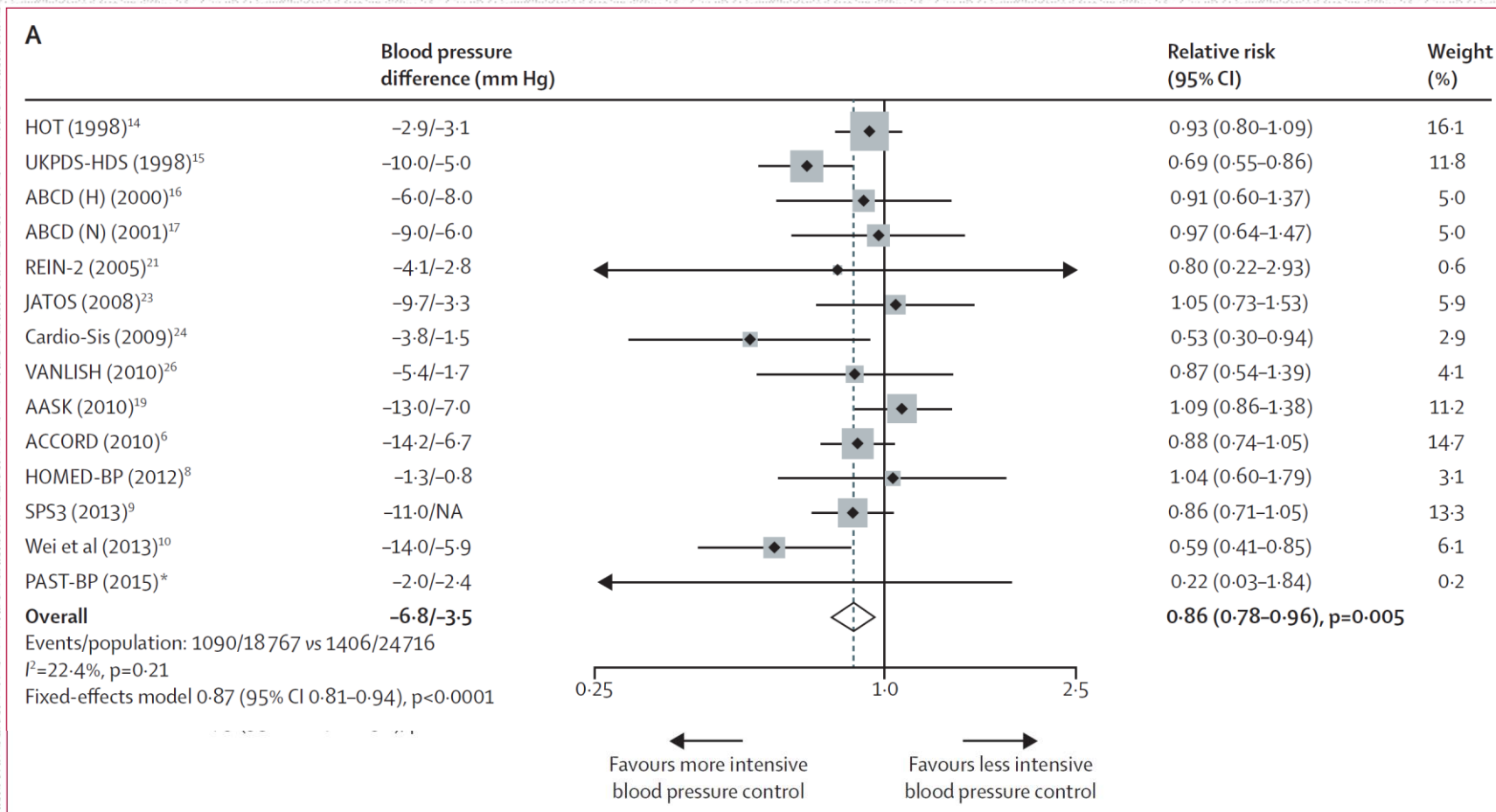
# Studie ACCORD - výsledky

	<b>Intenzivní léčba (%/rok)</b>	<b>Standardní léčba (%/rok)</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>P</b>
Primární cíl	208 (1.87)	237 (2.09)	0.88 (0.73- 1.06)	0.20
Celková mortalita	150 (1.28)	144 (1.19)	1.07 (0.85- 1.35)	0.55
Kardiovaskulár ní mortalita	60 (0.52)	58 (0.49)	1.06 (0.74- 1.52)	0.74
Nefatální IM	126 (1.13)	146 (1.28)	0.87 (0.68- 1.10)	0.25
Nefatální CMP	34 (0.30)	55 (0.47)	0.63 (0.41- 0.96)	0.03
CMP celkem	36 (0.32)	62 (0.53)	0.59 (0.39- 0.89)	0.01

# Intenzivní vs. standardní snížení krevního tlaku

## Metaanalýza 19 studií se 44 989 účastníky

### Kardiovaskulární příhody

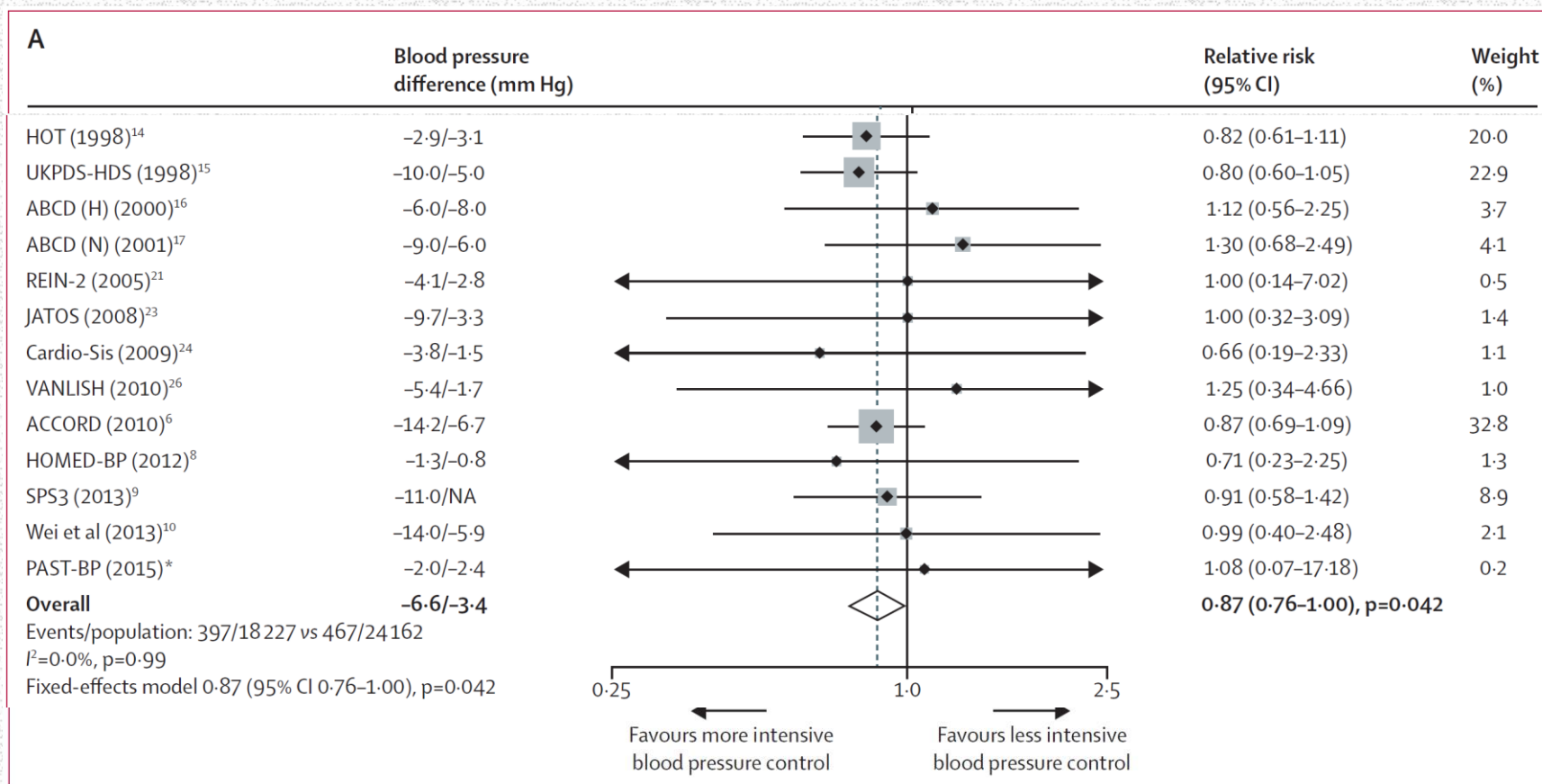




# Intenzivní vs. standardní snížení krevního tlaku

## Metaanalýza 19 studií se 44 989 účastníky

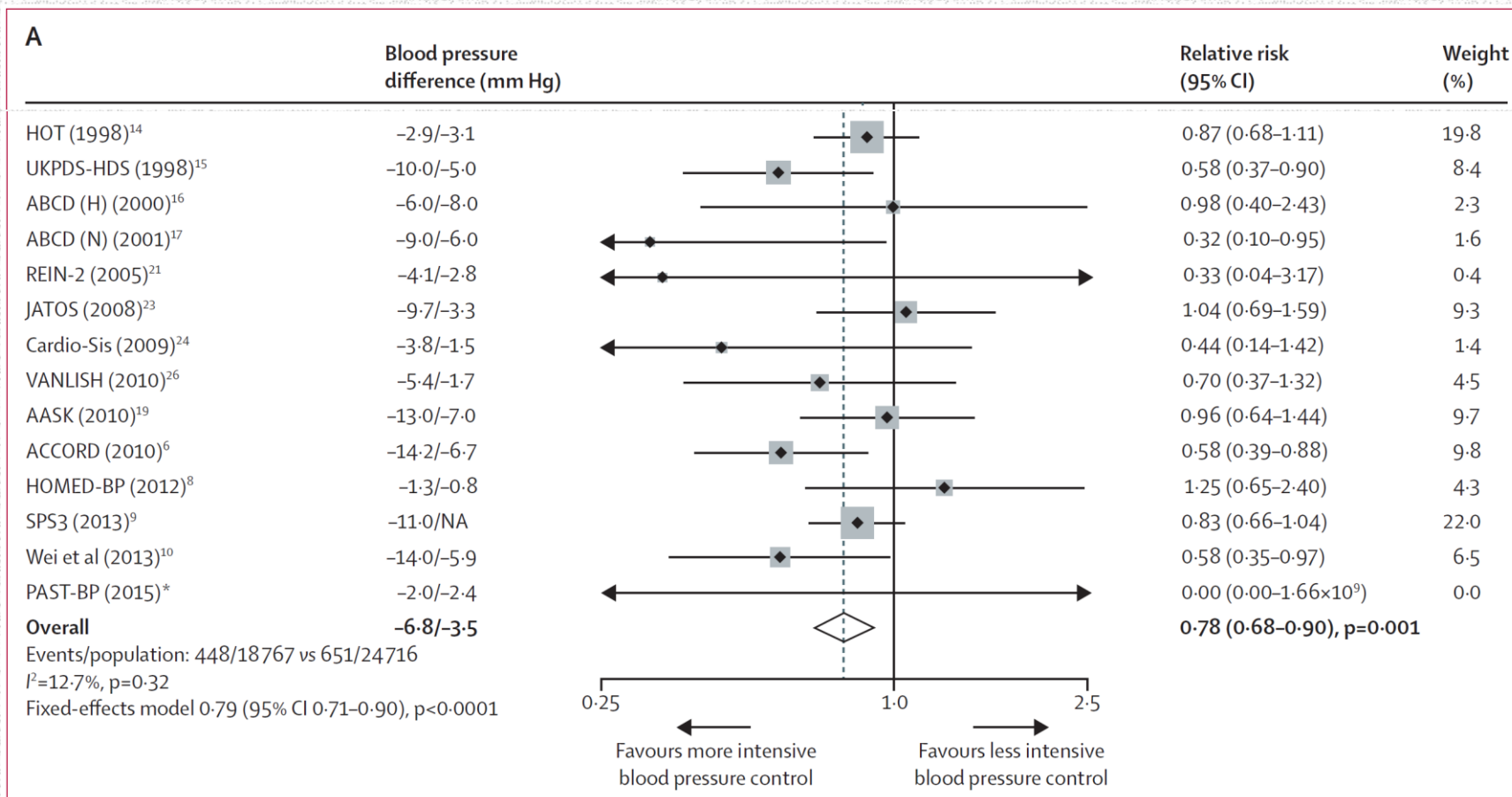
### Infarkt myokardu



# Intenzivní vs. standardní snížení krevního tlaku

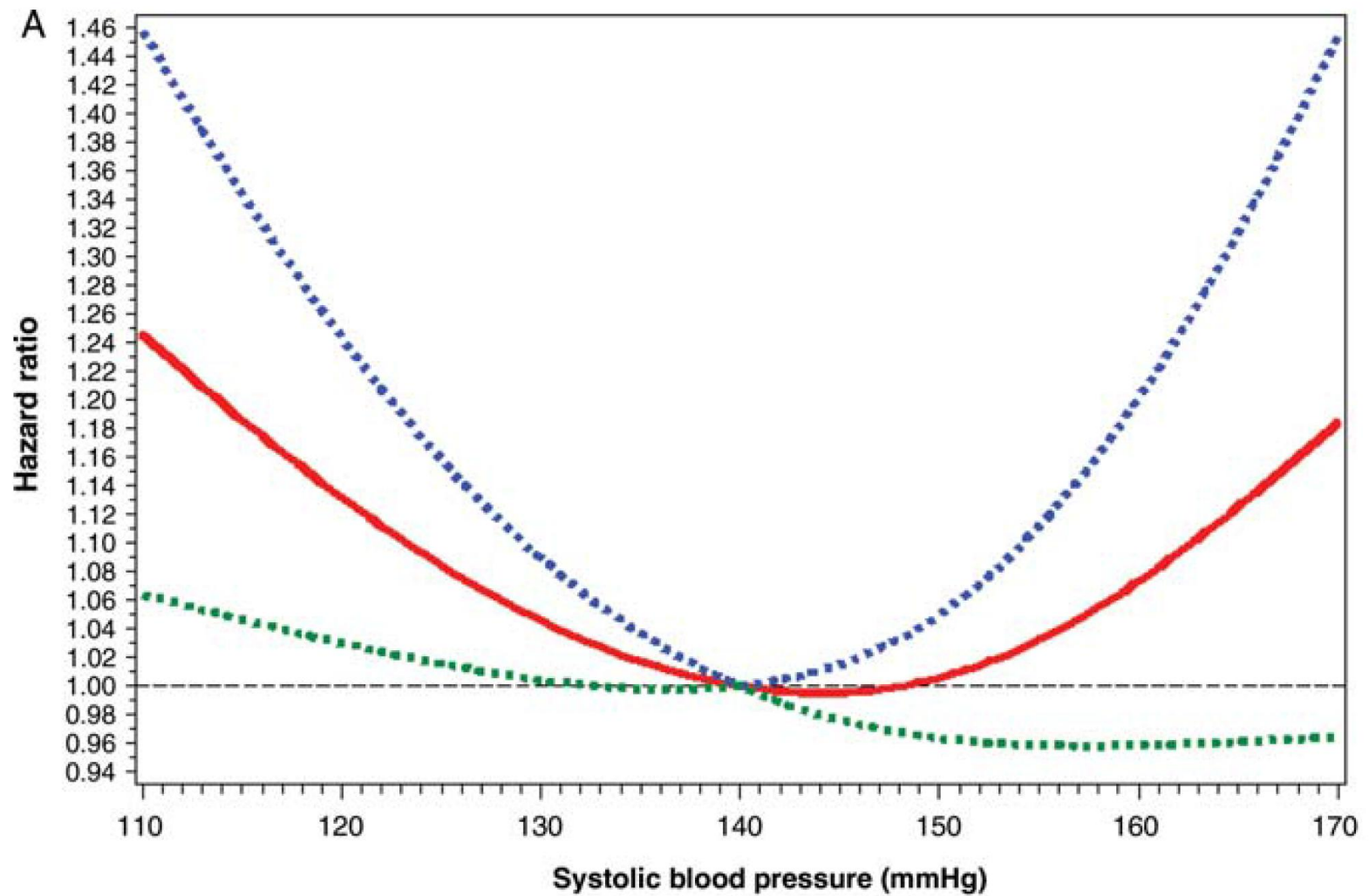
## Metaanalýza 19 studií se 44 989 účastníky

### Cévní mozková příhoda





## TNT





# INVEST

