

Μελέτη SPRINT: Μαθήματα για την αντιμετώπιση της υπέρτασης στον 21^ο αιώνα

Γ.Σ. Στεργίου¹
A. Κόλλιας¹
M. Δούμας²
B. Παπαδημητρίου³

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μελέτη SPRINT που χρηματοδοτήθηκε από το Αμερικανικό Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών και δημοσιεύτηκε πρόσφατα αναμένεται να αποτελέσει ορόσημο στην θεραπεία της υπέρτασης και να επηρεάσει διάφορες σημαντικές πλευρές της αντιμετώπισής της στην κλινική πράξη πέραν του πρωταρχικού της στόχου που ήταν ο άριστος στόχος-πίεση (ΑΠ) της θεραπείας. Στο άρθρο αυτό επιχειρείται η ερμηνεία των ευρημάτων της SPRINT σε συνδυασμό με τα δεδομένα προηγούμενων μελετών με στόχο την άμεση αξιοποίησή τους στην κλινική πράξη. Τα 4 κύρια συμπεράσματα για κλινική εφαρμογή είναι: (1) Ο επιθετικός στόχος-ΑΠ της θεραπείας (συστολική 120 mmHg) πρέπει να εφαρμοστεί άμεσα τουλάχιστον σε υπερτασικούς ασθενείς με μεγάλο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ο οποίος υποστηρίζεται και από πρόσφατες μετα-αναλύσεις παλαιότερων μελετών. Αναπόφευκτα, το επίπεδο-ΑΠ για έναρξη θεραπείας πρέπει επίσης να μειωθεί σαυτούς τους ασθενείς. (2) Η αυτόματη μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο πρέπει να χρησιμοποιείται (πιστοποιημένο ηλεκτρονικό πιεσόμετρο βραχίονα, τριπλή μέτρηση, χωρίς της παρουσία γιατρού), η οποία έχει χαμηλότερο διαγνωστικό όριο για την υπέρταση από τις κλασικές μετρήσεις στο ιατρείο (135/85 mmHg). Σημειώνεται ότι όλες οι μελέτες επιβίωσης τα τελευταία 20 χρόνια χρησιμοποίησαν ηλεκτρονικά πιεσόμετρα για τη μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο. (3) Σε υπερτασικούς ηλικίας >50 ετών η συστολική ΑΠ πρέπει να είναι ο κύριος στόχος της θεραπείας, όπως είχε προτείνει το JNC-7 το 2003. (4) Η κατά βήματα στρατηγική πρέπει αν προτείνεται ως βασικό σχέδιο θεραπείας, όπως εφαρμόστηκε σχεδόν σε όλες τις μελέτες επιβίωσης, η οποία μπορεί να τροποποιηθεί κατά την κρίση του γιατρού ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: Αντιυπερτασική θεραπεία, Μελέτη SPRINT, στόχος θεραπείας, ρύθμιση, συστολική πίεση, αυτόματη μέτρηση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εφαρμογή της «ιατρικής με βάση τις ενδειξεις» (evidence-based medicine) στην κλινική πράξη υπαγορεύει τις ιατρικές αποφάσεις να καθοδηγούνται από ερευνητικά δεδομένα που προέρχονται από μεγάλες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες έκβασης με «σκληρά» καταληκτικά σημεία νοσηρότητας και θνητότητας. Η σωστή αξιοποίηση νέων ερευνητικών δεδομένων στην κλινική πράξη πραγματοποιείται με την υιοθέτηση των κύριων ευρημάτων των μελετών, αλλά και της μεθοδολογίας που εφαρμόστηκε στις αντίστοιχες κλινικές μελέτες.

Η μελέτη SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) που δημοσιεύτηκε πρόσφατα αποτελεί εθνική επένδυση των ΗΠΑ, δεδομένου ότι χρηματοδοτήθηκε από το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών (US National Heart, Lung, and Blood Institute; NHLBI) και ως εκ τούτου το κόστος της καλύφθηκε από τη φορολόγηση των Αμερικανών πολιτών¹. Η δημοσίευσή της αναμένεται να αποτελέσει ορόσημο στη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης και να επηρεάσει διάφορες σημαντικές πλευρές της αντιμετώπισής της στην κλινική πράξη¹. Ως εκ τούτου, η προσεκτική ερμηνεία και εφαρμογή των συμπερα-

¹ Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ' Παθολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»,
² Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ Θεσσαλονίκη, ³ Department of Veterans Affairs, Georgetown University, Washington, DC, USA

✉ **Αλληλογραφία:** Γεώργιος Σ. Στεργίου, Καθηγητής Παθολογίας & Υπέρτασης, Μεσογείων 152, Αθήνα 11527 • Τηλ: +30 210 7763117 • Email: gstergj@med.uoa.gr

ομάτων της είναι σημαντική.

Η δημοσίευση της μελέτης SPRINT θεωρείται από πολλούς ως το καταληκτικό κεφάλαιο του μεγαλύτερου προγράμματος θεραπείας της υπέρτασης με σκοπό την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η μεγάλη αυτή προσπάθεια ξεκίνησε στις ΗΠΑ με τις ιστορικές μελέτες των απομάχων (Veterans Administration), τα πρώτα αποτελέσματα των οποίων δημοσίευσε ο Edward Fries το 1967 και έδειξαν για πρώτη φορά ότι η θεραπεία της υπέρτασης μπορεί να προλάβει τις καρδιαγγειακές επιπλοκές. Όμως, ο άριστος στόχος της θεραπείας δεν είχε προσδιοριστεί. Την εποχή εκείνη και για πολλά χρόνια αργότερα η διαστολική πίεση ήταν ο στόχος της θεραπείας. Χρειάστηκαν δεκαετίες για να αποφασιστεί ότι η συστολική πίεση είναι ο «ένοςχος» και η μελέτη SPRINT, όχι μόνο το επιβεβαίωσε, αλλά ουσιαστικά αγνόησε τη διαστολική πίεση ως στόχο της θεραπείας.

Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να αναδείξει τη σημαντικότητα και τις ιδιαιτερότητες της μελέτης SPRINT και τις κύριες εφαρμογές της στη σύγχρονη στρατηγική της αντιμετώπισης της υπέρτασης στην κλινική πράξη.

ΤΕΣΣΕΡΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ SPRINT

1. Αρτηριακή πίεση (ΑΠ) στόχος

Η ΑΠ-στόχος της αντιυπερτασικής θεραπείας αποτέλεσε τον πρωταρχικό σκοπό της μελέτης SPRINT. Συνεπώς το κύριο εύρημα της μελέτης, δηλαδή το ότι η εντατική ρύθμιση της ΑΠ (στόχος συστολικής ΑΠ <120 mmHg) συνδέεται με σημαντικό καρδιαγγειακό όφελος (μείωση καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά 25% και θανάτων κατά 27% συγκριτικά με στόχο <140 mmHg), απαιτεί εφαρμογή, τουλάχιστον για τους ασθενείς με τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη αυτή (>50 ετών με μεγάλο καρδιαγγειακό κίνδυνο)¹. Ωστόσο, το εύλογο ερώτημα είναι αν ο στόχος αυτός μπορεί να επεκταθεί σε άλλες κατηγορίες υπερτασικών, όπως π.χ. σε υπερτασικούς ασθενείς μέσου καρδιαγγειακού κινδύνου ή σε νεότερους ασθενείς. Η υιοθέτηση ελαστικότερου στόχου σε άτομα μέσου κινδύνου ή μεγάλου κινδύνου αλλά ηλικίας <50 ετών, ο οποίος θα πρέπει να γίνει αυστηρός μόνον όταν ο κίνδυνος ή αντίστοιχα η ηλικία αυξηθεί, δεν συμβαδίζει με τη λογική της αποτελεσματικής πρωτογενούς πρόληψης και αναμένεται να αποτελέσει αντικείμενο αντιλόγου.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η κατηγορία των διαβητικών υπερτασικών που αποκλείστηκαν από τη μελέτη SPRINT. Παράλληλα με την παρουσίαση της SPRINT δημοσιεύθηκε συνοδευτικό άρθρο σύνταξης το οποίο συνέκρινε τα αποτελέσματα των μελετών SPRINT και ACCORD και επίσης παρουσίασε συνδυασμένη ανάλυση των ευρημάτων των δύο μελετών². Γενικά, τα αποτελέσματα των μελετών αυτών ήταν προς την ίδια κατεύθυνση, με την κύρια διαφορά να αποδίδεται σε μικρότερη στατιστική ισχύ της μελέτης ACCORD και στο γεγονός ότι το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της περιέλαβε μεγαλύτερο ποσοστό επεισοδίων που σχετίζονται λιγότερο με τη μείωση της ΑΠ².

Αν και η μελέτη SPRINT δεν περιέλαβε διαβητικούς ασθενείς, είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι προκαταρκτικά δεδομένα δείχνουν ότι το 38% των συμμετεχόντων πληρούσε κριτήρια προδιαβήτη (γλυκόζη νηστείας 100-125 mg/dl) και περίπου το 15% ανέπτυξε διαβήτη στη διάρκεια της μελέτης (μη δημοσιευμένα δεδομένα). Η ανάλυση των ασθενών αυτών αναμένεται να διαφωτίσει το ερώτημα σχετικά με τη σημασία της εντατικής ρύθμισης της ΑΠ στους διαβητικούς υπερτασικούς. Είναι επίσης ενδιαφέρον ότι υποαναλύσεις καθώς και νεότερα δεδομένα από τη μελέτη ACCORD έδειξαν ότι: (1) η εντατική ρύθμιση της ΑΠ οδήγησε σε σημαντική μείωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε διαβητικούς ασθενείς χωρίς νεφροπάθεια³, (2) σημαντική μείωση του πρωταρχικού καταληκτικού σημείου παρατηρήθηκε σε μακροχρόνια παρακολούθηση στην ομάδα της εντατικής ρύθμισης της ΑΠ⁴ και (3) η εντατική ρύθμιση της ΑΠ ή της γλυκαιμίας οδήγησε σε βελτίωση της καρδιαγγειακής έκβασης χωρίς επιπρόσθετο όφελος από τη συνδυασμένη εντατική ρύθμιση και των δυο παραγόντων⁵.

Το κύριο εύρημα της μελέτης SPRINT ενισχύεται από πρόσφατες μετα-αναλύσεις μεγάλων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών έκβασης (>120 μελέτες με >600.000 συμμετέχοντες) που έδειξαν σημαντικό καρδιαγγειακό όφελος από την εντατική ρύθμιση της ΑΠ με μείωση του σχετικού κινδύνου αναλογικά με τη μείωση της συστολικής ΑΠ σε επίπεδα <130 mmHg σε ασθενείς με μεγάλο καρδιαγγειακό κίνδυνο⁶⁻⁸. Συνεπώς, η μελέτη SPRINT αποτελεί σήμερα την ισχυρότερη και μεθοδολογικά καταλληλότερα σχεδιασμένη τυχαιοποιημένη μελέτη επιβίωσης για το όφελος της εντατικής ρύθμισης της ΑΠ, η οποία επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα πολλών προηγούμενων μελετών εξεταζόμενων με μεθοδολογία μετα-ανάλυσης. Οι πρόσφατες κατευ-

θυντήριες οδηγίες για την υπέρταση στον Καναδά (2016) ήδη υιοθέτησαν τον στόχο συστολικής ΑΠ της μελέτης SPRINT (<120 mmHg) για υπέρτατους με μεγάλο καρδιαγγειακό κίνδυνο⁹.

2. Μεθοδολογία μέτρησης της ΑΠ στο ιατρείο

Στη μελέτη SPRINT οι αποφάσεις για τιτλοποίηση της φαρμακευτικής θεραπείας βασίστηκαν σε μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο οι οποίες πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση πιστοποιημένου επαγγελματικού αυτόματου (ηλεκτρονικού) πιεσόμετρου βραχίονα (Omron HEM-907XL)¹. Μετά από αναμονή σε καθιστή θέση σε συνθήκες ηρεμίας για 5 λεπτά, η συσκευή προγραμματίστηκε ώστε με την ενεργοποίησή της να πραγματοποιεί 3 αυτόματες μετρήσεις με μεσοδιάστημα 1 λεπτού μεταξύ τους και να υπολογίζει τον μέσο όρο. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό, αφού εξηγούσε στον ασθενή τη διαδικασία της μέτρησης της ΑΠ, έβγαινε από το δωμάτιο. Συνεπώς, στη μελέτη SPRINT οι μετρήσεις της ΑΠ ήταν αυτόματες, τριπλές και χωρίς την παρουσία ιατρονοσηλευτικού προσωπικού. Στη συνέχεια η ΑΠ μετρήθηκε και μετά από 1 λεπτό σε όρθια θέση και γίνονταν ερωτήσεις σχετικά με την παρουσία συμπτωμάτων ορθοστατικής υπότασης.

Για την εφαρμογή των αποτελεσμάτων της μελέτης SPRINT στην καθημερινή κλινική πράξη απαιτείται η υιοθέτηση της αντίστοιχης μεθοδολογίας μέτρησης της ΑΠ στο ιατρείο. Επισημαίνονται δυο σημαντικές παρατηρήσεις: Πρώτον, όπως στη μελέτη SPRINT, έτσι και σχεδόν σε όλες τις μεγάλες μελέτες επιβίωσης στην υπέρταση τα τελευταία 25 χρόνια οι μετρήσεις της ΑΠ έγιναν με αυτόματα ηλεκτρονικά πιεσόμετρα βραχίονα¹⁰⁻¹⁶. Συνεπώς, στα πλαίσια της «ιατρικής με βάση τις ενδείξεις», αυτόματα ηλεκτρονικά πιεσόμετρα βραχίονα πρέπει πλέον να χρησιμοποιούνται για όλες τις μετρήσεις της ΑΠ στο ιατρείο στην καθημερινή κλινική πράξη. Δεύτερον, οι αυτόματες μετρήσεις στο ιατρείο απουσία ιατρονοσηλευτικού προσωπικού (όπως στην SPRINT) οδηγούν σε τιμές ΑΠ κατά περίπου 5 mmHg χαμηλότερες συγκριτικά με τις κλασικές μετρήσεις στο ιατρείο με ακουσικά¹⁷. Οι αυτόματες αυτές μετρήσεις υπερέχουν των κλασικών μετρήσεων, καθώς μειώνουν το φαινόμενο της «λευκής μπλουζας» και σχετίζονται καλύτερα με την 24ωρη καταγραφή ΑΠ και με δείκτες βλάβης οργάνων-στόχων¹⁷. Λόγω των χαμηλότερων τιμών ΑΠ που προκύπτουν με τη μέθοδο αυτή, το διαγνωστικό όριο για τη διάγνωση της υπέρτασης στο

ιατρείο δεν είναι 140/90 mmHg όπως με τις κλασικές μετρήσεις, αλλά 135/85 mmHg¹⁸. Συνεπώς, η υιοθέτηση της μεθοδολογίας της μελέτης SPRINT για τη μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο –που πρακτικά είναι ευκολότερη από τις κλασικές μετρήσεις– αποτελεί βασική και αναγκαία προϋπόθεση για την εφαρμογή της μελέτης στην καθημερινή πράξη. Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την υπέρταση στον Καναδά (2016) υιοθέτησαν τις αυτόματες μετρήσεις SPRINT ως συνιστώμενη μέθοδο εκτίμησης της ΑΠ στο ιατρείο με όριο 135/85 mmHg για τη διάγνωση της υπέρτασης⁹. Η τοποθέτηση αυτή σηματοδοτεί τη σημαντική επίδραση της μελέτης αυτής στη διάγνωση και αντιμετώπιση της υπέρτασης στη «μετα-SPRINT» εποχή.

3. Συστολική και διαστολική ΑΠ

Στη μελέτη SPRINT, στην ομάδα της εντατικής ρύθμισης της ΑΠ η θεραπεία ενισχυόταν μέχρι την επίτευξη στόχου συστολικής ΑΠ <120 mmHg, ή μέχρι ο ερευνητής να αποφασίσει μη ενίσχυση ή μείωση της θεραπείας, όπως π.χ. παρουσία συμπτωμάτων (με συστολική ΑΠ >120 mmHg) ή εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τη θεραπεία (νεφρική βλάβη λόγω διουρητικών ή αποκλειστών του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης)¹. Είναι ενδιαφέρον ότι η μείωση της διαστολικής ΑΠ με τη θεραπεία κυριολεκτικά αγνοήθηκε και μείωση θεραπείας επιλέχθηκε μόνο σε παρουσία συμπτωματικής ορθοστατικής υπότασης ή σε μείωση της συστολικής ΑΠ <100 mmHg¹. Ασυμπτωματική ορθοστατική υπόταση δεν αποτελούσε λόγο μη ενίσχυσης της θεραπείας, εκτός αν η συστολική ΑΠ ήταν <100 mmHg ή ο ερευνητής έκρινε ανάλογα. Μοναδική περίπτωση αξιολόγησης της διαστολικής ΑΠ στη μελέτη SPRINT ήταν σε περίπτωση επίτευξης στόχου συστολικής ΑΠ αλλά με τη διαστολική ΑΠ ≥100 mmHg σε μια επίσκεψη ή ≥90 mmHg σε 2 διαδοχικές επισκέψεις, οπότε και αποφαισιζόταν τιτλοποίηση θεραπείας με στόχο διαστολική ΑΠ <90 mmHg¹. Έτσι λοιπόν, η διαστολική ΑΠ στη μελέτη SPRINT είχε πολύ μικρή επίδραση στη λήψη αποφάσεων και η περίπτωση μεγάλης μείωσης της διαστολικής ΑΠ κυριολεκτικά αγνοήθηκε.

Το 2003, η 7^η αναφορά της Επιτροπής JNC 7 των ΗΠΑ για την υπέρταση (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) δημοσίευσε επτά κύριες οδηγίες εκ των οποίων η πρώτη ανέφερε ότι «σε άτομα >50 ετών η συστολική ΑΠ

>140 mmHg αποτελεί σημαντικά ισχυρότερο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου συγκριτικά με τη διαστολική ΑΠ»¹⁹. Η αναφορά αυτή πρακτικά δεν έχει αξιοποιηθεί σε επίπεδο θεραπευτικών αλγορίθμων και κατευθυντήριων οδηγιών²⁰. Η μελέτη SPRINT επισημαίνει και ενισχύει την πρωταρχική σημασία της συστολικής ΑΠ ως κύριο στόχο της θεραπευτικής στρατηγικής σε υπερτασικά άτομα >50 ετών, το οποίο θα πρέπει να ενσωματωθεί σε πρακτικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η μεμονωμένη διαστολική υπέρταση είναι εξαιρετικά σπάνια. Για παράδειγμα, στη μελέτη LIFE μόνο 13 από 11.000 υπερτασικούς ασθενείς είχαν φυσιολογική συστολική πίεση και αυξημένη διαστολική. Εντούτοις, η διαστολική πίεση εξακολουθεί να παρουσιάζει ενδιαφέρον και ξεχωριστή ανάλυση των δεδομένων της SPRINT με βάση την επιτευχθείσα διαστολική πίεση βρίσκεται σε εξέλιξη.

4. Στρατηγική φαρμακευτικής θεραπείας

Στη μελέτη SPRINT χρησιμοποιήθηκε θεραπευτικός αλγόριθμος με συγκεκριμένα βήματα για την έναρξη και τιτλοποίηση της αντιυπερτασικής θεραπείας προκειμένου να επιτευχθεί ο στόχος της ΑΠ¹. Ως αντιυπερτασική θεραπεία πρώτης γραμμής χρησιμοποιήθηκαν τα διουρητικά, οι αποκλειστές του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης, οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου και οι συνδυασμοί τους. Η προσέγγιση αυτή βασίστηκε στο σύνολο των δεδομένων για την αποτελεσματικότητα των συγκεκριμένων κατηγοριών φαρμάκων στην πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων. Άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων, όπως α- και β-αποκλειστές, χρησιμοποιήθηκαν ως δεύτερη γραμμή. Η χλωροθαλιδόνη ήταν το προτιμώμενο διουρητικό και η αμλοδιπίνη ο προτιμώμενος αποκλειστής διαύλων ασβεστίου. Έναρξη θεραπείας γινόταν με 1 ή 2 φάρμακα. Ωστόσο >90% των συμμετεχόντων έλαβαν ήδη κάποια αντιυπερτασική θεραπεία πριν από την έναρξη στη μελέτη, οπότε ασθενείς αρρυθμισμοί με δυο φάρμακα έλαβαν τριπλή θεραπεία ήδη κατά την έναρξη. Μεγάλη σημασία επίσης δόθηκε στον έλεγχο της συνεργασιμότητας με τη θεραπεία από την έναρξη της μελέτης.

Τόσο οι ευρωπαϊκές όσο και οι αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες για την υπέρταση προτείνουν θεραπευτικό αλγόριθμο με αρκετές επιλογές για την έναρξη και την τιτλοποίηση της θεραπείας, με 4 ή 5 κύριες κατηγορίες φαρμάκων πρώτης γραμμής που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μονοθε-

ραπεία ή σε συνδυασμούς^{21,22}. Έναρξη θεραπείας προτείνεται με μονοθεραπεία ή με συνδυασμό δύο φαρμάκων αν η ΑΠ ιατρείου είναι $\geq 160/100$ mmHg ή/και ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι μεγάλος^{21,22}. Έτσι το αρχικό βήμα περιλαμβάνει 11 διαφορετικές θεραπευτικές επιλογές (5 επιλογές μονοθεραπείας και 6 διπλούς συνδυασμούς πρώτης γραμμής)^{21,22}. Στη συνέχεια ως δεύτερο βήμα προτείνεται αύξηση δόσης, αντικατάσταση ή προσθήκη φαρμάκου, το οποίο πολλαπλασιάζει τον αριθμό των θεραπευτικών επιλογών^{21,22}.

Η θεραπευτική στρατηγική που ακολουθήθηκε σχεδόν σε όλες τις μεγάλες μελέτες έκβασης στην υπέρταση, όπως και στη SPRINT, υιοθέτησε συγκεκριμένο σχέδιο θεραπείας με καθορισμένα βήματα και με δυνατότητα τροποποίησης σε περίπτωση αντενδείξεων, ανεπιθύμητων ενεργειών ή θεραπευτικής αστοχίας. Συνεπώς, στα πλαίσια της «ιατρικής με βάση τις ενδείξεις» μια στρατηγική προκαθορισμένων βημάτων πρέπει να προτείνεται για τη βάση της θεραπείας της υπέρτασης στην κλινική πράξη. Επιπλέον, μια ευέλικτη θεραπευτική στρατηγική χωρίς καθορισμένα βήματα αλλά με πολλαπλές επιλογές μπορεί να εφαρμοστεί επιτυχώς σε ειδικά ιατρεία υπέρτασης, ενώ στο επίπεδο της πρωτοβάθμιας περίθαλψης οι πολλαπλές θεραπευτικές επιλογές μπορεί να οδηγήσουν σε σύγχυση τους γιατρούς που ασχολούνται με ευρύ φάσμα παθήσεων, με αποτέλεσμα καθυστέρηση ή αποτυχία στη ρύθμιση της υπέρτασης^{23,24}. Οι Βρετανικές Οδηγίες NICE 2011 (UK National Institute for Health and Clinical Excellence) προτείνουν έναν απλό θεραπευτικό αλγόριθμο με 2 επιλογές ως βήμα 1, τον συνδυασμό τους ως βήμα 2 και προσθήκη διουρητικού ως βήμα 3.²⁵ Τέτοιου τύπου οδηγίες ενδεχομένως να είναι πιο αποτελεσματικές όσον αφορά τη ρύθμιση της υπέρτασης στο επίπεδο της πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Η προτεινόμενη θεραπευτική στρατηγική μπορεί να είναι εφαρμόσιμη στις περισσότερες αλλά όχι σε όλες τις περιπτώσεις. Σε κάθε περίπτωση ο γιατρός μπορεί να επιλέξει διαφορετικό σχέδιο θεραπείας, εξατομικεύοντας ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη SPRINT προσφέρει σημαντικές πληροφορίες πέραν του πρωταρχικού της στόχου που ήταν ο άριστος στόχος-ΑΠ της θεραπείας. Κύρια συμπεράσματα της μελέτης είναι: (1) ο επιθετικός στόχος-ΑΠ της θεραπείας σε υπερτασικούς ασθε-

νείς με μεγάλο καρδιαγγειακό κίνδυνο, (2) η αυτόματη μέθοδος μέτρησης της ΑΠ στο ιατρείο, (3) η επικέντρωση στη συστολική ΑΠ σε υπερτασικούς >50 ετών και (4) η κατά βήματα στρατηγική ως βασικό σχέδιο θεραπείας της υπέρτασης. Για όλα τα παραπάνω υπήρχαν σημαντικές ενδείξεις από προηγούμενες μελέτες, οι οποίες πλέον επιβεβαιώθηκαν με μεθοδολογικά άριστο τρόπο στη μελέτη SPRINT. Τα συμπεράσματα της μελέτης SPRINT πρέπει άμεσα να εφαρμοστούν στην αντιμετώπιση της υπέρτασης στην καθημερινή κλινική πράξη.

SUMMARY

Stergiou CS, Dumas M, Kollias A, Papadimitriou V

SPRINT study: Evidence-based practice lessons for hypertension management in the 21st century

Arterial Hypertension 2016; 25: 76-81.

The recently published SPRINT trial sponsored by the US National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) is a milestone in hypertension management, which calls for immediate application in routine daily practice. This viewpoint article attempts to explore how best to implement the SPRINT study findings together with the collective evidence for hypertension management in clinical practice according to the evidence-based medicine principles. There are 4 main practice lessons. (1) The SPRINT study should change the goal of antihypertensive therapy at least in high-risk patients (systolic BP 120 mmHg), which is also supported by recent meta-analyses of previous studies. Inevitably, the threshold for treatment initiation in high-risk patients should be reduced. (2) The SPRINT methodology for automated office blood pressure (BP) measurement should be applied (validated electronic arm-cuff monitor, triplicate measurements, in the absence of the physician). This method gives lower BP levels than the conventional office measurement with hypertension threshold at 135/85 mmHg. It should be noted that electronic devices were used for office BP measurement in almost all the outcome studies in the last 20 years. (3) Systolic BP should be the primary goal of therapy for subjects aged >50 years, as recommended in 2003 by the JNC-7 report. (4) A stepwise treatment strategy should be proposed as a basis for most patients, as applied in almost all the outcome studies, which should be occasionally be modified at the physicians discretion according to the individual patient's characteristics.

Key-words: Antihypertensive treatment, SPRINT trial, treatment goal, hypertension control, systolic blood pressure, automated measurement.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al; SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-2016.
2. Perkovic V, Rodgers A. Redefining Blood-Pressure Targets – SPRINT Starts the Marathon. *N Engl J Med* 2015; 373: 2175-2178.
3. Papademetriou V, Zaheer M, Dumas M, Lovato L, Applegate WB, Tsioufis C, et al; ACCORD Study Group. Cardiovascular Outcomes in Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes: Impact of Blood Pressure Level and Presence of Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2016; 43: 271-280.
4. Cushman WC, Evans GW, Cutler JA, ACCORD Study Group. Long-term cardiovascular effects of 4.9 years of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On Blood Pressure Study (ACCORDION). Annual Meeting of the American Heart Association, 2015; Orlando, FL.
5. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, Buse JB, Cohen RM, Cushman WC, et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 1721-1728.
6. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 435-443.
7. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016; 34: 613-622.
8. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957-967.
9. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, McBrien K, Zarnke KB, Dasgupta K, et al; CHEP Guidelines Task Force. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *Can J Cardiol* 2016; 32: 569-88.
10. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
11. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or

- amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-2031.
12. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
 13. Mancia G, Parati G, Bilo G, Gao P, Fagard R, Redon J, et al. Ambulatory blood pressure values in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Hypertension* 2012; 60: 1400-1406.
 14. Jamerson KA, Devereux R, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Velazquez EJ, et al. Efficacy and duration of benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide on 24-hour ambulatory systolic blood pressure control. *Hypertension* 2011; 57: 174-179.
 15. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575-1585.
 16. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al. HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2009-2020.
 17. Myers MG. A short history of automated office blood pressure - 15 years to SPRINT. *J Clin Hypertens* 2016; 18: 721-724.
 18. Cloutier L, Daskalopoulou SS, Padwal RS, Lamarre-Cliche M, Bolli P, McLean D, et al. A new algorithm for the diagnosis of hypertension in Canada. *Can J Cardiol* 2015; 31: 620-630.
 19. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
 20. Williams B, Lindholm LH, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet* 2008; 371: 2219-2221.
 21. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, 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: 507-520.
 22. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-1357.
 23. Stergiou GS, Karotsis AK, Symeonidis A, Vassilopoulou VA. Aggressive blood pressure control in general practice (ABC-GP) study: can the new targets be reached? *J Hum Hypertens* 2003; 17: 767-773.
 24. Dresser GK, Nelson SA, Mahon JL, Zou G, Vandervoort MK, Wong CJ, et al. Simplified therapeutic intervention to control hypertension and hypercholesterolemia: a cluster randomized controlled trial (STITCH2). *J Hypertens* 2013; 31: 1702-1713.
 25. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. Clinical Guideline 127; 2011. www.nice.org.uk/guidance/CG127. Assessed 4 May 2016.