

**СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕНСИВНОГО И СТАНДАРТНОГО РЕЖИМА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ SPRINT (SYSTOLIC BLOOD PRESSURE INTERVENTION TRIAL)**

Источник: SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N. Engl. J. Med. – 2015. Vol. 373. – P. 2103–2116.

*Предпосылки к проведению исследования*

Результаты клинических исследований свидетельствовали о том, что лечение артериальной гипертензии (АГ) приводит к снижению риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая снижение риска развития инсульта (на 35–40%), инфаркта миокарда — ИМ (на 15–25%) и сердечной недостаточности (СН) (до 64%). Однако отсутствовали определенные данные о целевом уровне систолического артериального давления (САД). В ходе выполнения обсервационных исследований были получены данные о прогрессивном увеличении риска развития осложнений ССЗ при увеличении уровня САД более 115 мм рт.ст., но имеющиеся доказательные данные, основанные на результатах рандомизированных клинических исследований (РКИ), включавших в целом больных с АГ, указывали лишь на преимущества снижения САД менее 150 мм рт.ст., и имели место лишь ограниченные данные об эффектах на более низких целевых уровнях артериального давления (АД). В ходе выполнения исследования, включавшего больных с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, частота развития тяжелых осложнений ССЗ была сходной при снижении САД до целевого уровня менее 120 мм рт.ст. и обычно рекомендуемого целевого уровня менее 140 мм рт.ст., несмотря на более низкую частоту развития инсульта при целевом уровне САД менее 120 мм рт.ст.

*Цель исследования*

Оценить клинические преимущества снижения САД до целевого уровня менее 120 мм рт.ст. по сравнению со снижением до целевого уровня менее 140 мм рт.ст. у больных с исходным САД 130 мм рт.ст. или более и повышенным риском развития осложнений ССЗ, но в отсутствие СД.

*Структура исследования*

Многоцентровое рандомизированное контролируемое открытое исследование, которое было выполнено в 102 клинических центрах (объединенных в 5 сетей клинических центров), расположенных в США, включая Пуэрто Рико; медиана продолжительности наблюдения 3,26 года.

*Больные*

В исследование включали больных 50 лет и старше с уровнем САД от 130 до 180 мм рт.ст. и повышенным риском развития осложнений ССЗ. Риск развития осложнений ССЗ считался повышенным при наличии одного из следующих критериев или более: наличие клинического или субклинического ССЗ, кроме инсульта; хроническая болезнь почек (ХБП), кроме поликистоза почек, при расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) от 20 до менее 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела (ППТ), которая рассчитывалась по формуле *Modification of Diet in Renal Disease*, включающей 4 показателя; риск развития ССЗ

в течение 10 лет 15% или более по данным оценки с помощью Фремингемской шкалы; возраст 75 лет или старше. В исследование не включали больных с СД или инсультом в анамнезе.

*Вмешательство*

Больных распределяли в группу достижения целевого уровня САД менее 140 мм рт.ст. (группа стандартного режима терапии — СРТ) и группу достижения целевого уровня САД менее 120 мм рт.ст. (группа интенсивного режима терапии — ИРТ). Применяли стратификационную рандомизацию с учетом исследовательского центра. Участники и персонал исследования знали о результатах распределения в группу определенной тактики лечения, но у членов комитета по подтверждению клинических исследований такой информации не было. После рандомизации антигипертензивная терапия, применяемая при включении в исследование, была изменена с учетом распределения больных в группу определенной тактики лечения. Алгоритм антигипертензивной терапии был сходным с таковым в исследовании *ACCORD*. Препараты, относящиеся ко всем основным классам антигипертензивных препаратов (АГП), были включены в соответствующий формуляр и бесплатно предоставлялись участникам. Исследователи могли назначать и другие АГП (т.е. не предоставляемые в ходе выполнения исследования). В соответствии с протоколом рекомендовалось, но не было обязательным, использование препаратов, для которых имеются доказательства того, что их применение приводит к снижению осложнений ССЗ, включая тиазидоподобные диуретики (рекомендовалось в качестве препаратов первого ряда), петлевые диуретики (для больных с выраженной ХБП) и β-блокаторы (у больных ишемической болезнью сердца). Кроме того, в качестве тиазидоподобного диуретика и антагониста кальция рекомендовалось применение хлорталидона и амлодипина соответственно.

*Критерии оценки/Клинические исходы*

Основной комбинированный показатель: частота развития ИМ, инсульта, острой декомпенсации СН и смертность от осложнений ССЗ. Дополнительные показатели: отдельные компоненты основного комбинированного показателя; общая смертность; комбинированный показатель, включающий компоненты основного показателя и общую смертность. Кроме того, оценивали частоту развития неблагоприятных исходов, связанных с нарушением функции почек. Причем использовали разные критерии таких исходов у больных с ХБП (рСКФ менее 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> ППТ) при первом обследовании и у больных без ХБП при включении в исследование.

*Результаты*

В период с ноября 2010 г. по март 2013 г. в исследование в целом был включен 9361 участник. 20 августа

2015 г. директор Национального института сердца, легких и крови одобрил рекомендации членов комитета по наблюдению за данными и безопасностью сообщить исследователям и участникам о том, что по результатам двух анализов основного показателя, выполненных в разные сроки, активность вмешательства превышала заранее принятые границы эффективности. В связи с этим был начат процесс окончания исследования по оценке эффектов достижения определенного уровня АД. К 20 августа 2015 г. медиана продолжительности наблюдения достигала 3,26 года при средней предполагаемой продолжительности наблюдения 5 лет.

Применение двух тактик лечения приводило к быстрому и устойчивому различию между группами по уровню САД. Через 1 год после рандомизации средний уровень САД в группе ИРТ и группе СРТ достигал 121,4 и 136,2 мм рт.ст. соответственно, а среднее различие между группами по среднему уровню САД 14,8 мм рт.ст. Средний уровень диастолического АД через 1 год после рандомизации в группе ИРТ и группе СРТ составлял 68,7 и 76,3 мм рт.ст. соответственно. В течение 3,26 года наблюдения в группе ИРТ и группе СРТ средний уровень САД достигал 121,5 и 134,6 мм рт.ст., а среднее число применяемых АГП 2,8 и 1,8 соответственно. Относительное распределение АГП, относящихся к определенным классам, было сходным в обеих группах, несмотря на то, что частота использования препаратов, относящихся к каждому из классов, была выше в группе ИРТ.

В целом подтвержденные неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной показатель, развились у 562 участников: в группе ИРТ и группе СРТ у 243 и 319 участников соответственно, а частота развития таких исходов достигала 1,65% и 2,19% в год соответственно (отношение риска 0,75 при 95% ДИ от 0,64 до 0,89;  $p < 0,001$ ). Различие по основному показателю между группами становилось отчетливым через 1 год после рандомизации. Такое различие было устойчивым для всех компонентов основного показателя и других заранее определенных дополнительных показателей.

В целом умерли 365 больных: в группе ИРТ и группе СРТ 155 и 210 больных соответственно (отношение риска 0,73 при 95% ДИ от 0,60 до 0,90;  $p = 0,003$ ). Различие между группами по смертности становилось отчетливым примерно через 2 года после рандомизации. В группе ИРТ по сравнению с группой СРТ СОР (снижение относительного риска) смерти от осложнений ССЗ достигало 43% ( $p = 0,005$ ).

Показатель ЧБНЛ (число больных, которых надо лечить) для основного показателя, а также смертности

от любой причины и смертности от осложнений ССЗ при медиане продолжительности наблюдения 3,26 года составлял 61, 90 и 172 соответственно. Влияние вмешательства на частоту развития клинических исходов, включенных в основной показатель, а также на риск смерти от любой причины было устойчивым во всех заранее определенных подгруппах.

У больных с ХБП при включении в исследование не отмечалось статистически значимого различия между группами по комбинированному показателю частоты снижения рСКФ на 50% или более или развития терминальной стадии болезни почек, хотя следует отметить небольшое число таких исходов. В отсутствие ХБП при включении в исследование частота снижения рСКФ на 30% или более до уровня менее 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> ППТ была выше в группе ИРТ по сравнению с группой СРТ (1,21 и 0,35% в год; отношение риска 3,49 при 95% ДИ от 2,44 до 5,1;  $p < 0,001$ ).

Тяжелые нежелательные явления (НЯ) в группе ИРТ и группе СРТ развились у 38,3% и 37,1% больных соответственно (отношение риска 1,04;  $p = 0,25$ ). Такие тяжелые НЯ, как артериальная гипотония, обморок, электролитные нарушения и острое повреждение почек или острая почечная недостаточность, чаще развивались в группе ИРТ по сравнению с группой СРТ, но не отмечалось статистически значимых различий между группами по частоте травматических падений или развития брадикардии. В то же время частота развития ортостатической артериальной гипотонии, которую оценивали при посещении больными исследовательского центра, была статистически значимо меньше в группе ИРТ. В целом частота развития НЯ, которые оценивали как возможно или определенно связанными с вмешательством, в группе ИРТ и группе СРТ развились у 4,7% и 2,5% больных соответственно (отношение риска 1,88;  $p < 0,001$ ). Выраженность и характер различий по частоте развития НЯ в зависимости от применения определенной тактики лечения были сходными в подгруппе больных 75 лет и старше с таковыми в целом у больных, включенных в исследование.

#### Вывод

У больных с высоким риском развития осложнений ССЗ, но в отсутствие СД, снижение САД до целевого уровня менее 120 мм рт.ст. по сравнению с целевым уровнем менее 140 мм рт.ст. приводит к снижению частоты развития смертельных и несмертельных тяжелых осложнений ССЗ, несмотря на статистически значимое увеличение частоты развития определенных НЯ в группе ИРТ.