

Wpływ walsartanu na zachorowalność i śmiertelność pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji japońskiej — wyniki badania KYOTO HEART Study

Ludwina Szczepaniak-Chicheł

Opracowano na podstawie:

Sawada T., Yamada H., Dahlöf B., Matsubara H. for the KYOTO HEART Study Group. *Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. Eur. Heart J. doi:10.1093/eurheartj/ehp363.*

Wstęp

Częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych w Japonii i w krajach zachodnich różni się. Śmiertelność sercowo-naczyniowa w Japonii jest trzykrotnie mniejsza niż w Stanach Zjednoczonych, częstość zgonów z powodu incydentów mózgowo-naczyniowych jest około 1,5 razy większa, a krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego u Japończyków zdarza się dwu- lub nawet trzykrotnie częściej niż u pacjentów rasy białej. Duże badania kliniczne dotyczące korzystnego wpływu leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), tj. ACE-I (na przykład badanie HOPE) czy sartany (badanie LIFE) na zachorowalność i śmiertelność z powodu powikłań miażdżycowych były przeprowadzane w społeczeństwach zachodnich, gdzie odsetek osób rasy żółtej był marginalny. Dlatego trudno porównywać te wyniki z wynikami populacji japońskiej. Trzy dość duże badania kliniczne przeprowadzone w Japonii — CASE-J trial (n = 4768), HIJ-CREATE (n = 5005) i JIKEI-HEART Study (n = 3081), w których porównywano działanie kandesartanu i amlodipiny, kandesartanu i leków innych niż sartany oraz addytywne działanie walsartanu w połączeniu z wcześniejszą terapią hipotensyjną — nie przyniosły rozstrzygających rezultatów dla an-

tagonistów receptora dla angiotensyny II. Dwa pierwsze badania nie wykazały przewagi kandesartanu nad porównywanymi interwencjami, podczas gdy walsartan w JIKEI-HEART Study istotnie zmniejszał zachorowalność i śmiertelność sercowo-naczyniową. Nie wiadomo, czy przyczyną tych rozbieżności były różnice w metodyce badań, czy w indywidualnych właściwościach dwóch ocenianych sartanów.

Badanie KYOTO HEART Study zostało zaprojektowane w celu oceny wpływu walsartanu dodanego do uprzednio stosowanego leczenia hipotensyjnego u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji japońskiej z dotychczas niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym.

Materiał i metody

Pacjentów rekrutowano do badania w 31 ośrodkach na terenie Japonii w okresie od stycznia 2004 do czerwca 2007 roku. Badanie zaprojektowano jako randomizowane, otwarte na etapie randomizacji, natomiast zaślepienie podczas obserwacji i rejestracji występowania punktów końcowych (PROBE, *Prospective, Randomised, Open-labelled, Blinded endpoints study design*). W badaniu porównywano efekty terapii w dwóch równoległe prowadzonych grupach

chorych, ze stopniowym zwiększaniem dawki stosowanych leków w obu ramionach badania w zależności od uzyskanej u pacjentów odpowiedzi hipotensyjnej.

Kryteria włączenia do badania:

- wiek ≥ 20 lat;
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (średnia z dwóch pomiarów w pozycji siedzącej przekraczająca wartość 140/90 mm Hg) przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją;
- dotychczasowa terapia hipotensyjna bez stosowania leków z grupy inhibitorów receptora dla angiotensyny II, natomiast leki z grupy ACE-I dopuszczalne jako kontynuacja, ale bez możliwości ich włączenia już w trakcie trwania badania w żadnym z jego dwóch ramion;
- obecność u pacjenta co najmniej jednej choroby współistniejącej z nadciśnieniem tętniczym lub czynnika ryzyka z wymienionych w tabeli I;
- uzyskanie świadomej zgody pacjenta biorącego udział w badaniu.

Kryteria wyłączenia z badania:

- wcześniejsze leczenie lekami z grupy sartanów;
 - wywiad pogorszenia niewydolności serca/dławicy niestabilnej/zawału serca/angioplastyki/pomostowania aortalno-wieńcowego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją (tab. I).
- Zakwalifikowani pacjenci byli randomizowani do dwóch ramion badania — do grupy otrzymującej dodatkowo walsartan lub grupy otrzymującej dodatkowo inny lek, ale nienależący do grupy sartanów ani ACE-I. W przypadku nieuzyskania docelowych wartości ciśnienia dawki stosowanych preparatów stopniowo zwiększano. U pacjentów z cukrzycą lub chorobą nerek za wartości docelowe uznawano ciśnienie $< 130/80$ mm Hg, a u pozostałych chorych

$< 140/90$ mm Hg. Po uzyskaniu kontroli ciśnienia tętniczego i ustabilizowaniu dawek leków wizyty kontrolne wyznaczano w odstępach 6-miesięcznych. Schemat protokołu badania KYOTO HEART Study przedstawiono na rycinie 1.

Pierwotnym punktem końcowym w badaniu KYOTO HEART Study było wystąpienie po raz pierwszy objawów choroby układu sercowo-naczyniowego lub mózgowo-naczyniowego bądź pogorszenie stanu pacjenta z powodu już wcześniej rozpoznanej choroby.

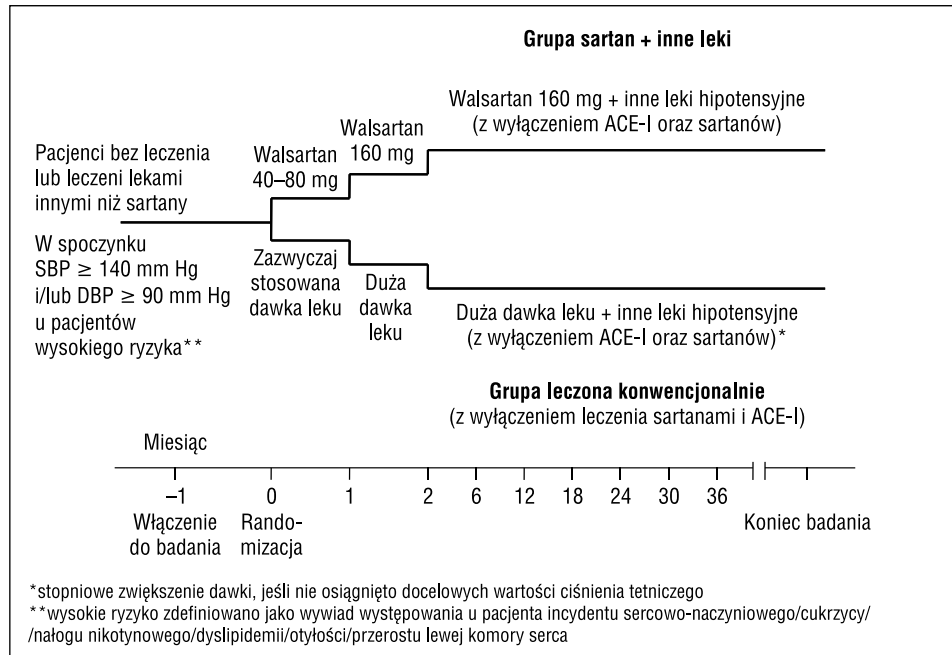
Za wystąpienie pierwotnego punktu końcowego uznawano zaistnienie u danego pacjenta co najmniej jednej z wymienionych poniżej sytuacji:

- udar mózgu (potwierdzony w MR lub CT);
 - TIA (z wyjątkiem incydentów spowodowanych embolizacją w przebiegu zaburzeń rytmu serca, tj. migotanie przedsionków);
 - zawał serca;
 - wystąpienie *de novo* lub zaostrzenie dławicy piersiowej potwierdzone w EKG i angiografii tętnic wieńcowych (obecność zwężenia $\geq 75\%$);
 - wystąpienie *de novo* lub zaostrzenie niewydolności serca;
 - tętniak rozwarstwiający aorty;
 - obliteracja tętnicy kończyny dolnej spowodowana zmianami miażdżycowymi;
 - zakrzepica wymagająca pilnej interwencji;
 - skierowanie na dializoterapię;
 - podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi.
- Drugorzędowymi punktami końcowymi badania były: śmiertelność całkowita, pogorszenie funkcji mięśnia sercowego, wystąpienie *de novo* lub zaostrzenie zaburzeń rytmu, wystąpienie *de novo* cukrzycy lub upośledzonej tolerancji glukozy albo pogorszenie kontroli glikemii przy już wcześniej istniejących zaburzeniach gospodarki węglowodanowej oraz pogorszenie kontroli ciśnienia tętniczego.

Tabela I. Choroby współistniejące oraz czynniki ryzyka warunkujące włączenie do badania KYOTO HEART Study

Table I. Comorbidities and risk factors as inclusion criteria in the KYOTO HEART Study

Choroba niedokrwienna serca (dławica piersiowa lub zawał serca przed ponad 6 miesiącami)
Choroba naczyń mózgowych (TIA lub udar mózgu przed ponad 6 miesiącami)
Miażdżycza naczyń obwodowych (wywiad zabiegu rewaskularyzacyjnego na naczyniach obwodowych, owrzodzenie lub niedokrwienie kończyny, chromanie przestankowe lub wskaźnik ABI $< 0,8$)
Cukrzyca typu 2 (glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl, glikemia przygodna ≥ 200 mg/dl, HbA _{1c} $\geq 6,5\%$ i/lub glikemia w OGTT po 2 godz. ≥ 200 mg/dl i/lub leczenie lekami hipoglikemizującymi)
Palenie tytoniu (aktywne uzależnienie przy włączeniu do badania)
Dyslipidemia (LDL ≥ 140 mg/dl i/lub HDL ≤ 40 mg/dl i/lub TG ≥ 160 mg/dl i/lub przyjmowanie leków hipolipemizujących)
Nadwaga lub otyłość (BMI ≥ 25 kg/m ²)
Przerost lewej komory serca (LVH) w elektrokardiogramie



Rycina 1. Schemat protokołu badania KYOTO HEART Study

Figure 1. Scheme of the KYOTO HEART Study protocol

Wyniki

Do badania KYOTO HEART Study zrandomizowano 3031 Japończyków, z których 17 (0,56%) wycofało zgodę na udział w badaniu już po randomizacji, a w przypadku kolejnych 17 (0,56%) nie uzyskano pełnych danych z okresu obserwacji. Średni czas obserwacji dla badanej populacji wyniósł 3,27 roku (zakres od 1,96 do 4,08 roku). Przed badaniem 968 pacjentów nie otrzymywało żadnych leków hipotensyjnych (jedynie leczenie nefarmakologiczne podczas ostatnich 4 miesięcy) — zostali oni zrandomizowani, tak jak reszta badanej populacji, do dwóch ramion badania (476 osób do grupy otrzymującej walsartan, 492 osób do grupy otrzymującej inne leki).

W tabeli II przedstawiono wyjściową charakterystykę badanych grup — między grupami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod względem ocenianych parametrów.

Na rycinie 2 przedstawiono zmiany wartości ciśnienia tętniczego w obu grupach podczas trwania badania. Średnie wartości ciśnienia były podobne w obu ramionach zarówno na początku (157/88 mm Hg), na koniec (133/76 mm Hg), jak i na poszczególnych etapach obserwacji.

W tabeli III przedstawiono częstość stosowania poszczególnych grup leków w obu badanych grupach w momencie włączenia do programu. W grupie pacjentów nieotrzymujących walsartanu najczęściej stosowanymi lekami celem utrzymania kontroli

ciśnienia były preparaty z grupy antagonistów wapnia (55%) i beta-adrenolityki (19%), których częstość stosowania wzrosła po 12 miesiącach trwania badania o odpowiednio 8% i 3%. Częstość stosowania innych grup leków hipotensyjnych nie zmieniła się istotnie. Dla porównania, w grupie otrzymującej walsartan nie stwierdzono istotnego wzrostu częstości stosowania żadnej z dodatkowych grup leków hipotensyjnych w ciągu pierwszych 12 miesięcy, co według autorów badania sugeruje, że walsartan był lekiem wystarczającym do osiągnięcia kontroli ciśnienia w ciągu pierwszego roku terapii.

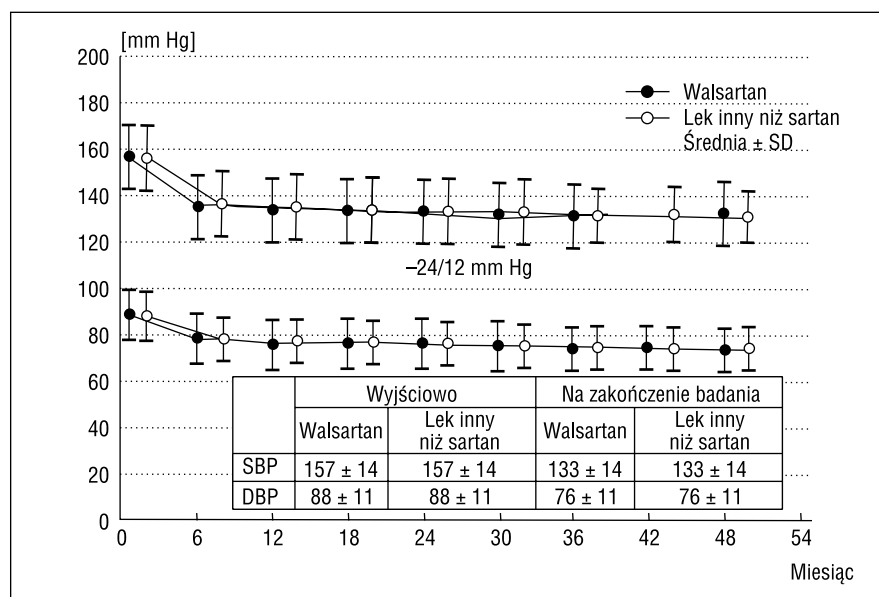
Statyny wyjściowo otrzymywało ogólnie tylko 32–33% badanej populacji, przy czym dyslipidemię raportowano w przypadku 70,7% pacjentów, z czego 46,4% otrzymywało statynę, a u 49,5% stosowano dietę hipolipemizującą bez farmakoterapii.

Pierwotny punkt końcowy wystąpił u mniejszej liczby pacjentów leczonych walsartanem, niż miało to miejsce w przypadku grupy nieotrzymującej tego leku (83 *v.* 155; 5,5 *v.* 10,2%, HR 0,55; 95% CI: 0,42–0,72; *p* = 0,00001) (ryc. 3). Różnica ta wynikała przede wszystkim z mniejszej liczby incydentów mózgowo-naczyniowych (25 *v.* 46; HR 0,55; 95% CI: 0,34–0,89; *p* = 0,01488) i dławicy piersiowej (22 *v.* 44; HR 0,51; 95% CI: 0,31–0,86; *p* = 0,01058). Po wykluczeniu wczesnych incydentów pierwotnego punktu końcowego (mających miejsce w okresie od początku do 6. miesiąca trwania badania) ich liczba zmalała do 59 w grupie walsartanu i 116 w grupie bez sartanu, co według autorów badania nie zmieniło w istotny sposób wyników końcowych.

Tabela II. Wyjściowa charakterystyka badanych grup
Table II. Baseline characteristics of the studied groups

	Walsartan (n = 1517)	Lek inny niż sartan (n = 1514)
Wiek	66 (11)	66 (11)
Mężczyźni/kobiety	861/656 (57/43%)	867/647 (57/43%)
Palenie tytoniu (aktualnie)	341 (22%)	332 (22%)
Nadmierna masa ciała (BMI ≥ 25 kg/m ²)	593 (39%)	584 (39%)
Choroba niedokrwienna serca	355 (23%)	352 (23%)
Choroba naczyń ośrodkowego układu nerwowego	58 (4%)	65 (4%)
Niewydolność serca	84 (6%)	109 (7%)
Cukrzyca	401 (26%)	406 (27%)
Dyslipidemia	1065 (70%)	1079 (71%)
Przerost lewej komory serca w EKG	122 (8%)	129 (9%)
Ciśnienie skurczowe (SBP) [mm Hg]	157 (14)	157 (14)
Ciśnienie rozkurczowe (DBP) [mm Hg]	88 (11)	88 (11)
Częstość pracy serca (uderzenia/min)	70 (18)	70 (16)
Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (EF) (%)	63 (10)	63 (9)
Frakcja HDL cholesterolu [mg/dl]	55 (15)	55 (15)
Frakcja LDL cholesterolu [mg/dl]	121 (31)	123 (31)
Triglicydemia [mg/dl]	147 (83)	150 (84)
Glikemia na czczo [mg/dl]	121 (43)	121 (43)
HbA _{1c} (%)	6,1 (2,3)	6,0 (1,3)
Stężenie kreatyniny [mg/dl]	0,87 (0,35)	0,84 (0,38)
Sód [mEq/l]	142 (2,7)	142 (2,5)
Potas [mEq/l]	4,5 (2,2)	4,3 (2,2)

Dane w tabeli to wartości średnie (SD) lub liczba pacjentów (%)



Rycina 2. Zmiany wartości ciśnienia w analizowanych grupach podczas trwania badania
Figure 2. Changes of blood pressure in the study period in both analysed groups

Tabela III. Leki stosowane przy włączeniu do badania KYOTO HEART Study**Table III.** Medications at baseline in the KYOTO HEART Study

	Walsartan (n = 1517)	Lek inny niż sartan (n = 1514)
Inhibitory konwertazy angiotensyny	289 (19%)	305 (20%)
Antagoniści wapnia	825 (54%)	832 (55%)
α -adrenolityki	45 (3%)	51 (3%)
β -adrenolityki	264 (17%)	277 (18%)
Antagoniści receptorów dla aldosteronu	31 (2%)	26 (2%)
Diuretyki tiazydowe	52 (3%)	45 (3%)
Inne diuretyki	76 (5%)	86 (6%)
Statyny	491 (32%)	503 (33%)
Fibraty	35 (2%)	30 (2%)
Doustne leki hipoglikemizujące	219 (14%)	202 (13%)
Leki przeciwkrzepliwe	89 (6%)	106 (7%)
Leki przeciwplytkowe	402 (26%)	427 (28%)

Nie stwierdzono istotnego wpływu płci na częstość występowania pierwotnego punktu końcowego ($p = 0,687$). Analiza danych z uwzględnieniem płci wykazała, że ryzyko w przypadku kobiet wyniosło 0,51 (95% CI: 0,34–0,79; $p = 0,002$), a dla mężczyzn 0,57 (95% CI: 0,41–0,80; $p = 0,0001$).

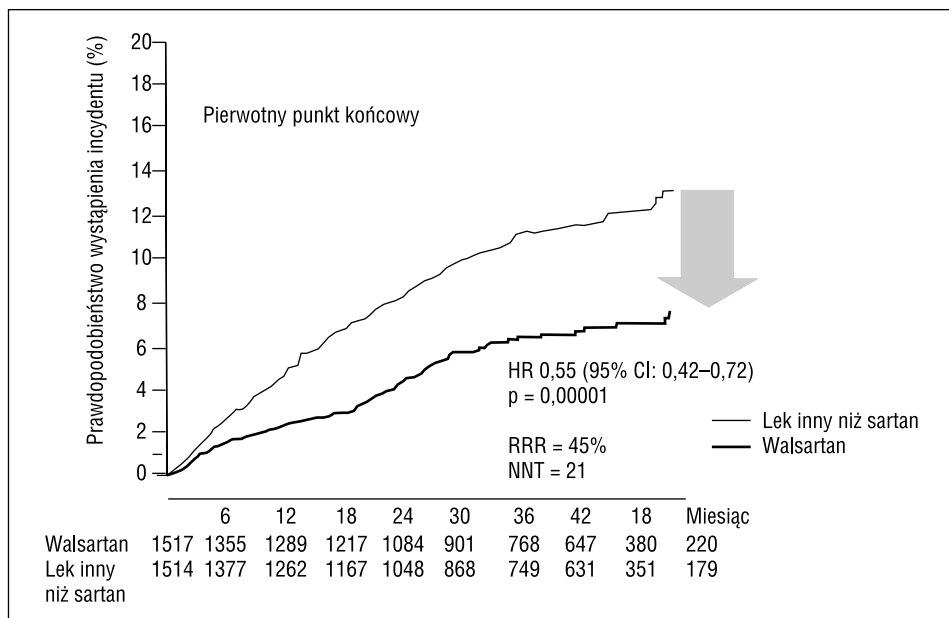
Częstość występowania cukrzycy *de novo* była istotnie mniejsza w przypadku stosowania sartanu niż w grupie kontrolnej (58 *v.* 86; $p = 0,0282$) (ryc. 4).

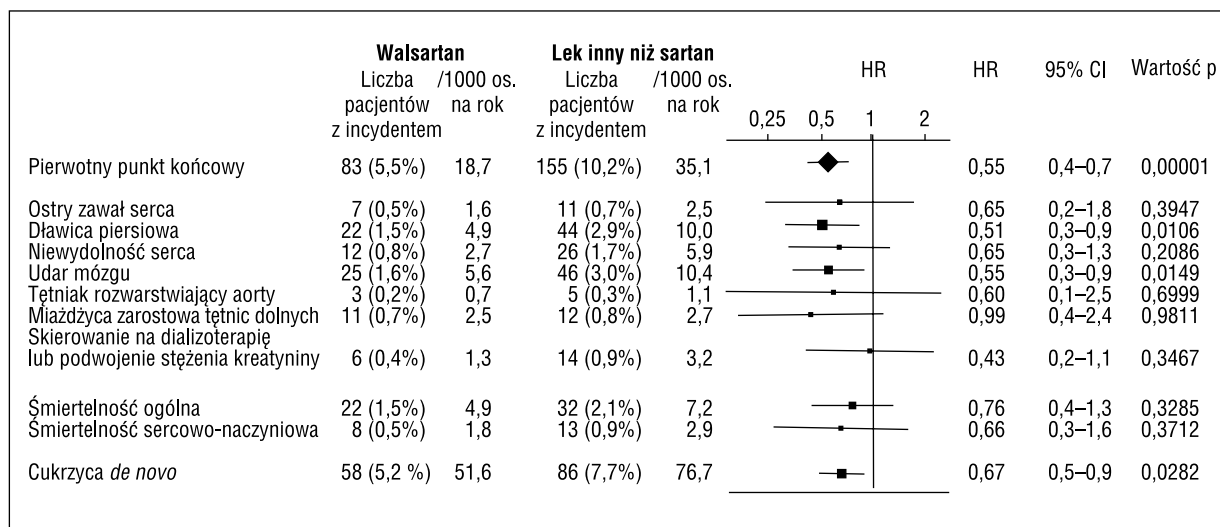
Częstość występowania działań niepożądanych podczas badania nie różniła się między grupami (tab. IV). Nie stwierdzono również istotnych różnic między ramionami badania w wartościach parametrów biochemicznych ocenianych na zakończenie programu.

Omówienie

Wyniki badania KYOTO HEART Study przeprowadzonego na populacji japońskiej wskazują na redukcję częstości występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego w przypadku dodania walsartanu do dotychczasowej terapii u chorych z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Efekt ten wynika przede wszystkim ze zmniejszenia liczby udarów oraz incydentów wystąpienia po raz pierwszy lub zaostrzenia wcześniej istniejącej dławicy piersiowej. Te istotne statystycznie różnice zaobserwowano pomimo relatywnie krótkiego okresu obserwacji (3,27 roku) i bardzo podobnej redukcji wartości ciśnienia tętniczego w obu badanych grupach. Częstość występowania pierwotnego punktu końcowego wyniosła 5,5% w grupie otrzymującej walsartan i 10,2% w grupie bez sartanu, co było wynikiem relatywnie niższym, niż przewidywano dla danej populacji (12% w 3-letnim okresie obserwacji). Niemniej, moc statystyczna uzyskanych wyników wyniosła 92%, przekraczając zakładane wyjściowo w metodologii 80%.

W dotychczas przeprowadzonych w krajach zachodnich dużych badaniach klinicznych rasa żółta nie była

**Rycina 3.** Krzywe Kaplana-Meiera dla częstości występowania pierwotnego punktu końcowego w badaniu KYOTO HEART Study**Figure 3.** Kaplan-Meier estimate for prevalence of the primary endpoint in the KYOTO HEART Study



Rycina 4. Ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu końcowego i jego poszczególnych składowych, ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz ryzyko pojawienia się cukrzycy de novo w populacji badania KYOTO HEART Study
Figure 4. Risk of incidence of the primary endpoint and its components, risk of new onset diabetes, risk of cardiovascular death and death of all causes in population of KYOTO HEART Study

Tabela IV. Efekty uboczne terapii w badaniu KYOTO HEART Study

Table IV. Side effects in KYOTO HEART Study

Działania niepożądane terapii, które wystąpiły u co najmniej 2 osób	Walsartan	Lek inny niż sartan
Nowotwór lub przerzuty	12 (0,8%)	14 (0,9%)
Dolegliwości żołądkowe	9 (0,6%)	11 (0,7%)
Zawroty głowy	8 (0,5%)	9 (0,6%)
Krwioplucie	5 (0,3%)	7 (0,5%)
Wysypka	4 (0,3%)	6 (0,4%)
Ból głowy	2 (0,1%)	6 (0,4%)
Krwawienie z przewodu pokarmowego	3 (0,2%)	4 (0,3%)
Dysfunkcja wątroby	3 (0,2%)	4 (0,3%)
Suchy kaszel	2 (0,1%)	4 (0,3%)
Wzrost stężenia potasu	4 (0,3%)	2 (0,1%)
Cellulit	1 (0,1%)	3 (0,2%)
Kołatania serca	2 (0,1%)	2 (0,1%)
Złamania	1 (0,1%)	3 (0,2%)
Inne objawy uboczne	41 (2,7%)	39 (2,6%)
Razem	97 (32%)	114 (3,8%)

reprezentowana w stopniu pozwalającym ekstrapolować wyniki tych badań na populację japońską. W badaniach dotyczących sartanów, jak Val-HeFT, VALUE czy LIFE, Azjaci stanowili mniej niż 3,5% osób badanych. Dostępne większe badania japońskie (CASE-J, HIJ-CREATE i JIKEI-HEART Study) dały rozbieżne wyniki odnośnie roli tej grupy leków w redukcji ryzyka

sercowo-naczyniowego. Zarówno pod względem ocenianego leku, metodyki, jak i uzyskanych wyników wskazujących na obecność istotnych korzyści ze stosowania walsartanu badanie KYOTO-HEART Study jest podobne do badania JIKEI-HEART Study. W świetle wyników obu tych badań wykazujących wpływ tego leku na częstość występowania dławicy piersiowej zastanawiający jest jednoczesny brak istotnej redukcji w liczbie zawałów serca. Autorzy badania KYOTO HEART Study tłumaczą ten fakt dobrą specjalistyczną opieką kardiologiczną w ośrodkach szpitalnych biorących udział w badaniu pozwalającą na wczesne i właściwe zdiagnozowanie choroby niedokrwiennej serca już na etapie dławicy piersiowej i odpowiednie leczenie w całej populacji badanej, co w rezultacie miało zmniejszyć liczbę poważniejszych powikłań, w tym zawału serca.

Autorzy badania sugerują, że różnica w wynikach uzyskanych w próbach oceniających walsartan (JIKEI-HEART Study i KYOTO-HEART Study) i danych z badań na innych lekach z tej grupy (na przykład kandesartanie — badania CASE-J, HIJ-CREATE) może być skutkiem większej selektywności walsartanu względem receptora AT1, pozwalającej na zachowanie korzystnego wpływu stymulacji receptora AT2. Pobudzenie receptora AT2 ma działanie naczynioprotekcyjne, m.in. poprzez aktywację układu bradykinina/tlenek azotu oraz zmniejszenie remodelingu i włóknienia okołonaczyniowego. Według autorów silniejsze działanie przeciwdławicowe, zwłaszcza u pacjentów ze zmianami miażdżycowymi w naczyniach wieńcowych, może być w związku z tym unikalną cechą walsartanu, a nie całej grupy leków blokujących receptor AT1.

Istotna redukcja w liczbie udarów mózgu stwierdzona w badaniu KYOTO HEART *Study* jest zgodna z konkluzjami z badania JIKEI-HEART *Study*. Korzystny wpływ sartanów na liczbę powikłań mózgowo-naczyniowych jest w populacji japońskiej szczególnie godny uwagi ze względu na częstsze niż w społeczeństwach zachodnich występowanie udaru w tej grupie etnicznej.

Korzystny wpływ sartanów, które zmniejszają ryzyko wystąpienia cukrzycy u osób z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, stwierdzany w badaniu KYOTO HEART *Study* był już wcześniej raportowany zarówno dla samego walsartanu (wyniki badania VALUE), jak i dla innych leków z tej grupy, także w samej populacji japońskiej. W badaniach CASE-J i HIJ-CREATE stwierdzono redukcję liczby osób ze świeżo rozpoznaną cukrzycą wśród pacjentów leczonych kandesartanem w porównaniu z leczeniem amlodipiną lub innymi niż sartany lekami hipotensyjnymi.

Autorzy zauważają, że średnia dawka walsartanu zastosowana w badaniu wydaje się niewielka (88 mg/dobę),

ale wyniki badań na populacji japońskiej wskazują, że taka dawka daje podobny efekt hipotensyjny co 20 mg nifedypiny lub 5 mg amlodipiny. Według autorów badania dawkowanie wszystkich leków hipotensyjnych stosowanych w badaniu KYOTO HEART *Study* oparto na zaleceniach Japońskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (*Japanese Hypertension Society*).

Podsumowując, wyniki badania KYOTO HEART *Study* potwierdzają, że w populacji japońskiej walsartan redukuje wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z nadciśnieniem tętniczym. Wpływ ten jest szczególnie wyraźny w przypadku udarów mózgu i incydentów dławicy piersiowej.

Adres do korespondencji: lek. Ludwina Szczepaniak-Chichel
Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1, 61-848 Poznań
e-mail: szczepaniak-chichel@o2.pl