

# Badanie MOSES — czy prewencję wtórną udaru mózgu za pomocą terapii hipotensyjnej można optymalizować?

Andrzej Tykarski

Nadciśnienie tętnicze jest najbardziej rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, choć nie tak silnie determinującym to ryzyko, jak na

przykład migotanie przedsionków. Na podstawie badań obserwacyjnych stwierdzono, że w szerokim zakresie wartości ciśnienia tętniczego, już od prawidłowo-

wych 110/70 mm Hg, wzrost ciśnienia o 5–6 mm Hg zwiększa ryzyko udaru mózgu o 35–40%. Z kolei skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego wiąże się z takim samym obniżeniem ryzyka incydentów mózgowych (37%) i zgonów w przebiegu udaru mózgu (40%). Spośród badań klinicznych z lat 90. XX wieku, potwierdzających korzyści terapii hipotensyjnej w prewencji pierwotnej udaru mózgu na szczególną uwagę zasługuje badanie *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) [1], w którym leczenie diuretykiem tiazydowym spowodowało redukcję liczby udarów o 36% w stosunku do placebo oraz badanie Syst-Eur [2], w którym osiągnięto zmniejszenie ryzyka udaru mózgu o 42% podczas leczenia antagonistą wapnia — nitrendipiną. Badania te dotyczyły pacjentów w podeszłym wieku z izolowanym nadciśnieniem skurczowym. Nie dowiedziono natomiast korzyści z dalszego obniżania ciśnienia tętniczego u osób z wartościami prawidłowymi, czyli poniżej 140/90 mm Hg. Było to sprzeczne z obserwacjami epidemiologicznymi dotyczącymi wprost proporcjonalnej zależności między wysokością ciśnienia tętniczego a ryzykiem udaru mózgu również w zakresie prawidłowych wartości ciśnienia, a więc w populacji, w której dochodzi do 75% incydentów udaru mózgu. Również rezultaty prowadzonych w tym okresie badań dotyczących terapii hipotensyjnej u pacjentów z przebyłym udarem mózgu nie były pozytywne. W tej kwestii ustalenia różniły się z obserwacjami klinicznymi z badania *United Kingdom Transient Ischaemic Attack* (UK-TIA) [3] o wzroście ryzyka powtórnego udaru mózgu w przypadku wyższych wartości ciśnienia, zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego. Dopiero w badaniach *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study* (HOPE) i PROGRESS, dotyczących terapii hipotensyjnej inhibitorem konwertazy angiotensyny, potwierdzono korzystny wpływ obniżania ciśnienia tętniczego u osób z prawidłowymi jego wartościami na redukcję ryzyka udaru mózgu oraz wskazania do terapii hipotensyjnej w prewencji wtórnej udaru mózgu [4, 5]. W badaniu HOPE u pacjentów zagrożonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym średni spadek ciśnienia tętniczego wskutek podawania ramiprilu ze 139/79 mm Hg do 136/77 mm Hg wiązał się ze zmniejszeniem ryzyka udaru mózgu o 31% [4]. Z kolei w badaniu PROGRESS dotyczącym pacjentów z przebyłym udarem mózgu terapia inhibitorem konwertazy angiotensyny — perindopilem, z możliwością dodania diuretyku — indapamidem, wiązała się z obniżeniem ryzyka udaru mózgu o 28%, niezależnie od obecności nadciśnienia tętniczego i rodzaju przebytego udaru mózgu [5]. Tym samym wykazano korzyści z terapii hipotensyjnej zarówno u osób z prawidłowym, jak

**Tabela I.** Ciśnienie tętnicze a ryzyko udaru mózgu (stan wiedzy od 2002 r.)

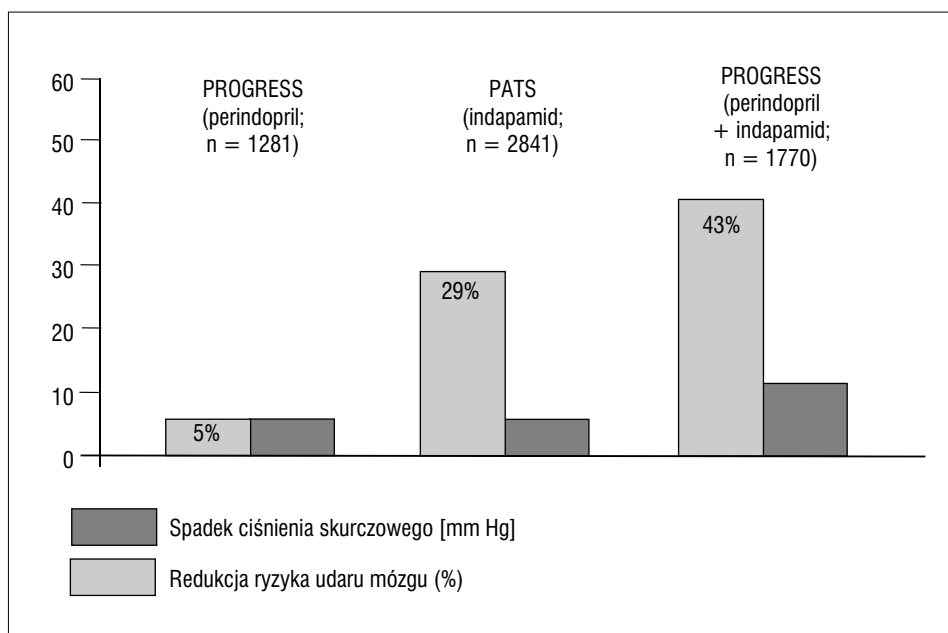
**Table I.** Blood pressure and a risk of stroke (since 2002)

Ciśnienie tętnicze	Udar mózgu	Leczenie	Badanie
Nadciśnienie	Prewencja pierwotna	Tak	25 trials
Prawidłowe	Prewencja pierwotna	Tak	HOPE
Nadciśnienie	Prewencja wtórna	Tak	PROGRESS
Prawidłowe	Prewencja wtórna	Tak	PROGRESS

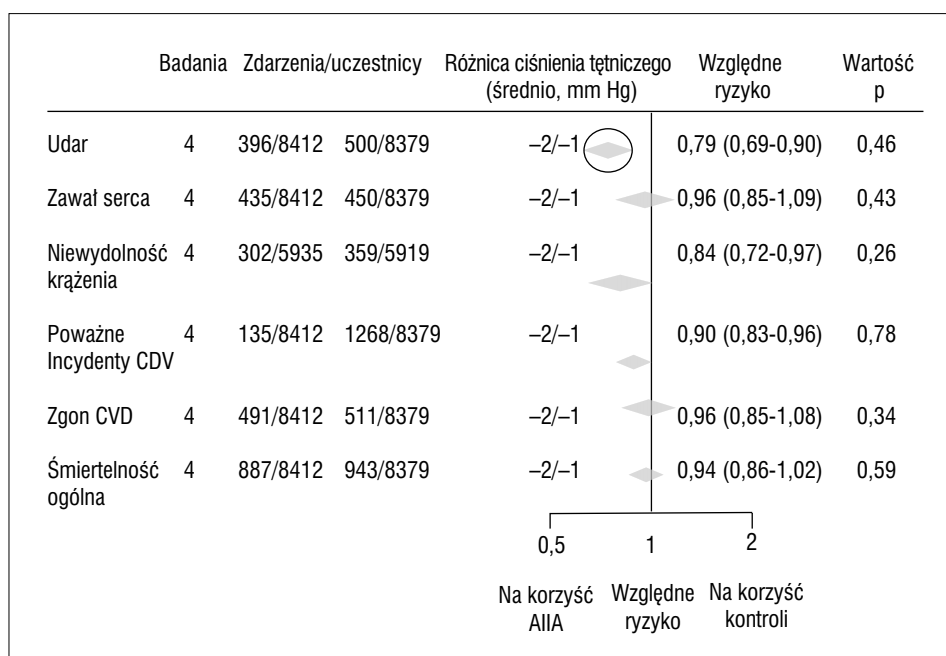
i z podwyższonym ciśnieniem tętniczym w pierwotnej oraz wtórnej prewencji udaru mózgu (tab. I).

Jednak w kolejnych badaniach porównawczych poddano w wątpliwość zalety inhibitorów konwertazy angiotensyny na tle innych leków hipotensyjnych w odniesieniu do obniżania ryzyka udaru mózgu. W badaniu *Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) diuretyk tiazydowy uzyskał przewagę nad inhibitorem konwertazy angiotensyny, ale nie nad antagonistą wapnia, w zakresie redukcji ryzyka udaru mózgu [6]. W analizie podgrup sytuacja ta dotyczyła jednak pacjentów rasy czarnej. Z kolei analiza badania PROGRESS na tle wcześniejszego badania *Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study* (PATS) [7], dotyczącego korzyści stosowania indapamidem w prewencji wtórnej udaru mózgu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, sugeruje, że istotne korzyści zaobserwowane w badaniu PROGRESS wiązały się z terapią skojarzoną i w znacznej mierze należy je przypisać podawaniu indapamidem (ryc. 1) [8]. Najbardziej potwierdza to znana metaanaliza europejska *Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration* (BP LTTCL), w której zarówno antagoniści wapnia, jak i diuretyki tiazydowe wykazywały przewagę nad inhibitorami konwertazy angiotensyny w zakresie wpływu na zmniejszenie ryzyka udaru mózgu [9].

Jednocześnie w badaniach dotyczących innej grupy leków blokujących układ renina–angiotensyna — sartanów wykazano ich korzystny wpływ neuroprotekcijny. W badaniu LIFE stosowanie losartanu zmniejszało o 25% ryzyko udaru mózgu w porównaniu z atenololem [10]. W badaniu *Scientific Committee on Problems of the Environment (France)* (SCOPE) leczenie kandesartanem spowodowało obniżenie ryzyka udaru mózgu niezakończony zgonem o 27,8% w porównaniu z inną terapią hipotensyjną zależną od wyboru lekarza prowadzącego [11]. W konsekwencji we wspomnianej metaanalizie BP LTTCL [9] leczenie sartanem było o 21% korzystniejsze w odniesieniu do ryzyka udaru mózgu niż inne typy terapii hipotensyjnej (ryc. 2).



**Rycina 1.** Porównanie redukcji ryzyka wtórnego udaru mózgu — inhibitor ACE i diuretyk. Opracowano na podstawie [8]  
**Figure 1.** Risk of stroke reduction — comparison between ACE inhibitor and diuretic (adapted from [8])



**Rycina 2.** BP Lowering Treatment Trialists Collaboration; porównanie sartany versus inne leki — metaanaliza. Opracowano na podstawie [9]; CVD — sercowo-naczyniowe  
**Figure 2.** BP Lowering Treatment Trialists Collaboration; comparison between angiotensin receptor blockers and other drugs – a metaanalysis (adapted from [9]). CVD — cardiovascular

Wspomniane badania nad sartanami nie dotyczyły jednak prewencji wtórnej udaru mózgu. W badaniu MOSES, jako w pierwszym badaniu, w którym porównywano dwa leki hipotensyjne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przebyłym udarem mózgu, wykazano przewagę eprosartanu, antagonisty receptora AT<sub>1</sub>

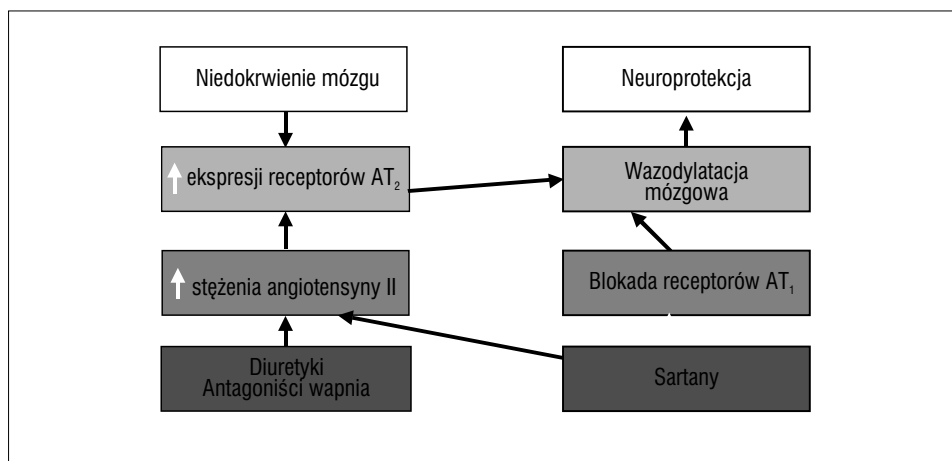
angiotensyny II o dodatkowych właściwościach sympatykolitycznych, nad nitrendipiną, a więc antagonistą wapnia o ustalonych w badaniu Syst-Eur korzyściach w zakresie prewencji pierwotnej udaru mózgu [12]. Zwraca również uwagę bardzo dobra kontrola ciśnienia w obu grupach w badaniu MOSES (> 70%) przy

stosunkowo częściej monoterapii (> 30%) i stosowaniu dwóch leków (jako drugi lek najczęściej diuretyk tiazydowy) u kolejnych 30% pacjentów. Porównanie leków z tych samych grup w prewencji pierwotnej udaru mózgu w badaniu VALUE (walsartan *vs.* amlodipina) nie wykazało istotnych różnic, jednak mogło to być związane z istotnie gorszą kontrolą ciśnienia w grupie leczonej walsartanem (4,0/2,1 mm Hg) w pierwszych 6 miesiącach badania [13]. Z kolei korzystniejsze działanie eprosartanu ujawniło się mimo podobnego efektu hipotensyjnego, co sugeruje poza-hipotensyjny efekt neuroprotekcyny tego sartanu. Potwierdza to również analiza krzywych Kaplana-Meiera dla incydentów mózgowo-naczyniowych w badaniu MOSES. Krzywe te uległy istotnej separacji na korzyść eprosartanu dopiero po 1,5 roku, a nie natychmiast, jak w badaniach lek *vs.* placebo, w których dochodzi do różnicy wysokości ciśnienia tętniczego.

Wyniki badania MOSES, wykazujące przewagę eprosartanu nad nitrendipiną w prewencji wtórnej udaru mózgu, wymagają postawienia dwóch pytań:

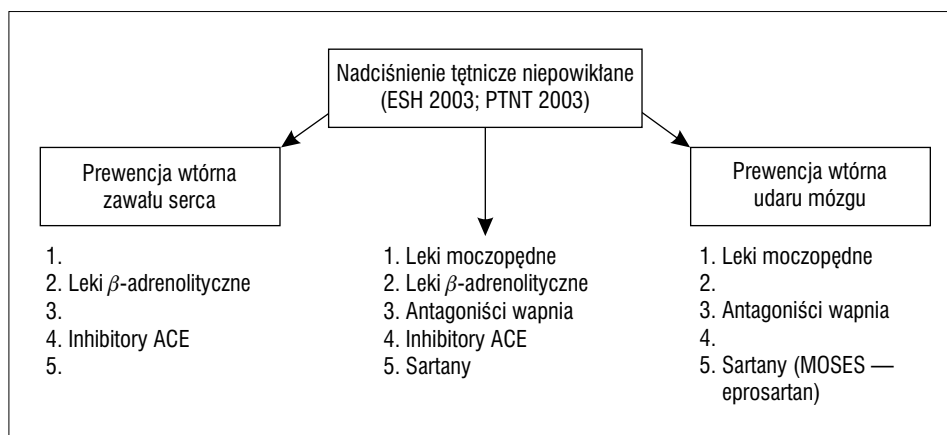
**1. Dlaczego stosować preferencyjnie sartany w tym wskazaniu, skoro istnieją wątpliwości co do ich wpływu na ryzyko zawału serca?** Pomijając fakt, że wyniki ostatnich metaanaliz opublikowanych w „Circulation”, oceniających wpływ sartanów na ryzyko zawału serca, prowadzą do odmiennych wniosków, w badaniu MOSES nie potwierdzono tych podejrzeń. Ryzyko wystąpienia wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca, było mniejsze w grupie przyjmującej eprosartan. Ponadto wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że u pacjentów z przebyłym udarem mózgu ryzyko ponownego udaru wynosi 40–50% w ciągu 3 lat i jest 3-krotnie większe niż ryzyko zawału serca, z czego wynika konieczność szczególnie skutecznej prewencji tego powikłania;

**2. Jak wyjaśnić ewentualny korzystniejszy wpływ neuroprotekcyny sartanów w porównaniu z inhibitorami konwertazy angiotensyny?** Wydaje się, że mechanizm bradykininowy, który odgrywa rolę w kardioprotekcyjnym działaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny, nie ma takiego znaczenia w przypadku krążenia mózgowego. Przewagę antagonistów receptora angiotensyny II może tłumaczyć hipoteza Fourniera zakładająca, że efekt neuroprotekcyny jest związany nie tylko z ograniczeniem działania angiotensyny II na receptor  $AT_1$ , ale w dużym stopniu również z pobudzeniem receptorów  $AT_2$  [14]. Ekspresja receptora  $AT_2$ , nieistotna w warunkach fizjologicznych, ulega znacznemu zwiększeniu w tkance mózgowej w warunkach niedokrwienia. Pobudzenie receptorów  $AT_2$  przez angiotensynę II może prowadzić do poprawy funkcji śródblonka naczyń mózgowych, wazodylatacji, ograniczenia włóknienia i stanu zapalnego w obrębie naczyń oraz ich korzystnej przebudowy. Messerli i Chiadika [8] zauważają, że koncepcja ta wyjaśniałaby również, znane z badań klinicznych, korzystne działanie w prewencji udaru mózgu diuretyków tiazydowych i antagonistów wapnia, a więc leków, które zwiększają stężenie angiotensyny II podobnie jak sartany. Z kolei inhibitory konwertazy angiotensyny i leki  $\beta$ -adrenolityczne zmniejszają stężenie angiotensyny II. Oczywiście przewaga sartanów w zakresie prewencji wtórnej udaru mózgu wiązałaby się z podwójnym działaniem — blokadą efektów pobudzenia receptora  $AT_1$  i wspomnianym pobudzeniem receptora  $AT_2$  przez nadmiar angiotensyny II (ryc. 3). Konsekwencją potwierdzenia tej hipotezy w dalszych badaniach klinicznych byłby klarowny podział wskazań do stosowania pięciu podstawowych klas leków hipotensyjnych w przypadku



**Rycina 3.** Hipoteza Fourniera i Messerliego neuroprotekcynnego działania leków hipotensyjnych. Opracowano na podstawie [8].

**Figure 3.** Fournier and Messerli's hypothesis over the neuroprotective effect of hypotensive drugs (based on [8])



**Rycina 4.** Koncepcja podziału wskazań do podstawowych grup leków hipotensyjnych w prewencji wtórnej powikłań sercowo-naczyniowych; ACE — konwertaza angiotensyny

**Figure 4.** Differentiation of indications for basic groups of drugs in antihypertensive treatment in secondary prevention of cardiovascular complications. ACE — angiotensin converting enzyme

zaistnienia jednego z dwóch głównych ostrych powikłań u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym: w prewencji wtórnej zawału serca — leków  $\beta$ -adrenolitycznych i inhibitorów konwertazy angiotensyny, a w prewencji wtórnej udaru mózgu — diuretyków tiazydowych, antagonistów wapnia i antagonistów receptora  $AT_1$  angiotensyny II, a w świetle wyników badania MOSES — szczególnie eprosartanu (ryc. 4).

## Piśmiennictwo

1. The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
2. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. i wsp. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–764.
3. Farrell B., Godwin J., Richards S., Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1991; 54: 1044–1054.
4. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE) Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
5. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
6. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.

7. PATS Collaborating Group. Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study. *Chin. Med. J.* 1995; 108: 710–717.
8. Messerli F.H., Chiadika S.M. Stroke prevention: not all antihypertensive drugs are created equal. *JRAAS* 2005; 6 (supl. 1): S4–S7.
9. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–1535.
10. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
11. Lithell H., Hansson L., Skoog I. i wsp. SCOPE Study Group. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE) — principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J. Hypertens.* 2003; 21: 875–886.
12. Schrader J., Luders S., Kulszewski A. i wsp. Morbidity and Mortality after Stroke — Eprosartan Compared With Nitrendypine for Secondary Prevention (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218–1226.
13. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. i wsp. VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
14. Fournier A., Messerli F., Achard J., Fernandez L. Cerebroprotection mediated by angiotensin II: a hypothesis supported by recent randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1343–1347.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Tykarski  
Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych  
Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań  
tel.: 061 854–91–82, faks: 061 854–90–86  
e-mail: tykarski@o2.pl