

Prewencja incydentów sercowo-naczyniowych w terapii amlodypiną i peryndoprylem w porównaniu z leczeniem skojarzonym atenololem i bendroflumetiazylem w ramieniu hipotensyjnym badania ASCOT (ASCOT-BPLA) — wieloośrodkowe badanie randomizowane

Artur Radziemski

Opracowano na podstawie: 1. Poulter N., Sever P., Dahlöf B., Wedel H. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. History, results and implications for the management of high blood pressure. *Sherborne Gibbs Limited* 2005. 2. Poulter N., Sever P., Dahlöf B. i wsp. for the 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 multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 869–871.

Cel badania

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z głównych czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Ocena skuteczności leczenia hipotensyjnego już dawno przestała opierać się wyłącznie na stopniu redukcji wartości ciśnienia tętniczego. Ważniejsze stały się w ogólnym ujęciu czynniki, które od dawna stanowią punkty końcowe wielu dużych prób klinicznych: śmiertelność całkowita, śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych oraz incydenty sercowo-naczyniowe niezakończone zgonem. W tym kontekście w odniesieniu do powszechnie stosowanych leków hipotensyjnych ważne, poza samą zdolnością redukcji nadciśnienia, są ich właściwości farmakologiczne stanowiące o ich prewencyjnym działaniu w kontekście powikłań sercowo-naczyniowych.

W terapii nadciśnienia tętniczego stosuje się wiele grup leków, jednak obecnie niewątpliwie najważniejsze są β -adrenolityki, diuretyki, inhibitory konwertyazy angiotensyny i antagoniści wapnia.

Według aktualnie obowiązujących wytycznych *European Society of Hypertension* preparaty należące do każdej z powyższych grup mogą być lekami pierwszego rzutu w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym. Według 7 raportu *Joint National Committee* jako leki pierwszego rzutu preferuje się diuretyki tiazydowe.

Wytyczne obu towarzystw są natomiast zgodne w punkcie, iż większość pacjentów wymaga dwóch lub większej liczby leków hipotensyjnych. W świetle tych założeń szczególnie istotną kwestią pozostaje wybór spośród powszechnie stosowanych grup leków hipotensyjnych najskuteczniejszych w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych. W badaniu *Anglo-*

Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) przeciwstawiono terapię hipotensyjną lekami uznanymi powszechnie za preparaty starej generacji (diuretykami i β -adrenolitykami) preparatom nowszej generacji (inhibitorom konwertazy angiotensyny i antagonistom wapnia).

Metodyka badania

Do udziału w badaniu zakwalifikowano 19 257 pacjentów w wieku 40–79 lat. Kryteriami włączenia były nieleczone nadciśnienie tętnicze przy wartościach ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) ≥ 160 mm Hg i/lub ciśnienia rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) ≥ 100 mm Hg lub nadciśnienie leczone więcej niż jednym lekiem z SBP ≥ 140 mm Hg i/lub DBP ≥ 90 mm Hg, a ponadto obecność trzech lub więcej czynników ryzyka sercowo-naczyniowego spośród następujących: przerost lewej komory serca, cukrzyca typu 2, miażdżycę tętnic obwodowych, wystąpienie w przeszłości udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwiennego, płeć męska, wiek powyżej 55 lat, mikroalbuminuria lub proteinuria, palenie tytoniu, stosunek cholesterolu całkowitego do cholesterolu frakcji HDL ≥ 6 , dodatni wywiad rodzinny w kierunku choroby niedokrwiennej serca. Kryteriami wyłączenia były: nietolerancja któregośkolwiek z badanych preparatów, wcześniej przebyty zawał serca, aktualnie leczona dławica piersiowa, incydent naczyniowo-mózgowy w czasie 3 ostatnich miesięcy, stężenie triglicerydów na czczo powyżej 4,5 mmol/l, niewydolność serca II–IV według NYHA, niekontrolowana arytmia oraz inne klinicznie istotne zaburzenia hematologiczne i biochemiczne.

Chorzy zakwalifikowani do udziału w badaniu byli randomizowani do jednej z dwóch grup. W pierwszej z nich pacjenci rozpoczęli terapię hipotensyjną amlodypiną, a drugim lekiem włączanym w przypadku niezadowolających wartości ciśnienia tętniczego był peryndopryl. Pacjenci z drugiej grupy rozpoczęli leczenie atenololem, a drugi lek stanowił bendroflumetiazyd z dodatkową dawką potasu. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego wynosiły dla SBP poniżej 140 mm Hg i DBP poniżej 90 mm Hg u pacjentów bez współistniejącej cukrzycy oraz SBP poniżej 130 mm Hg i DBP poniżej 80 mm Hg u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą. Podczas kolejnych wizyt, po kontroli ciśnienia tętniczego weryfikowano, jeśli było to konieczne, dawkę stosowanego leku, zaczynając od zwiększenia dawki amlodypiny i atenololu poprzez dodanie odpowiednio peryndoprylu w grupie amlodypiny lub bendroflumetiazydu w grupie atenololu oraz podwojenie ich dawki

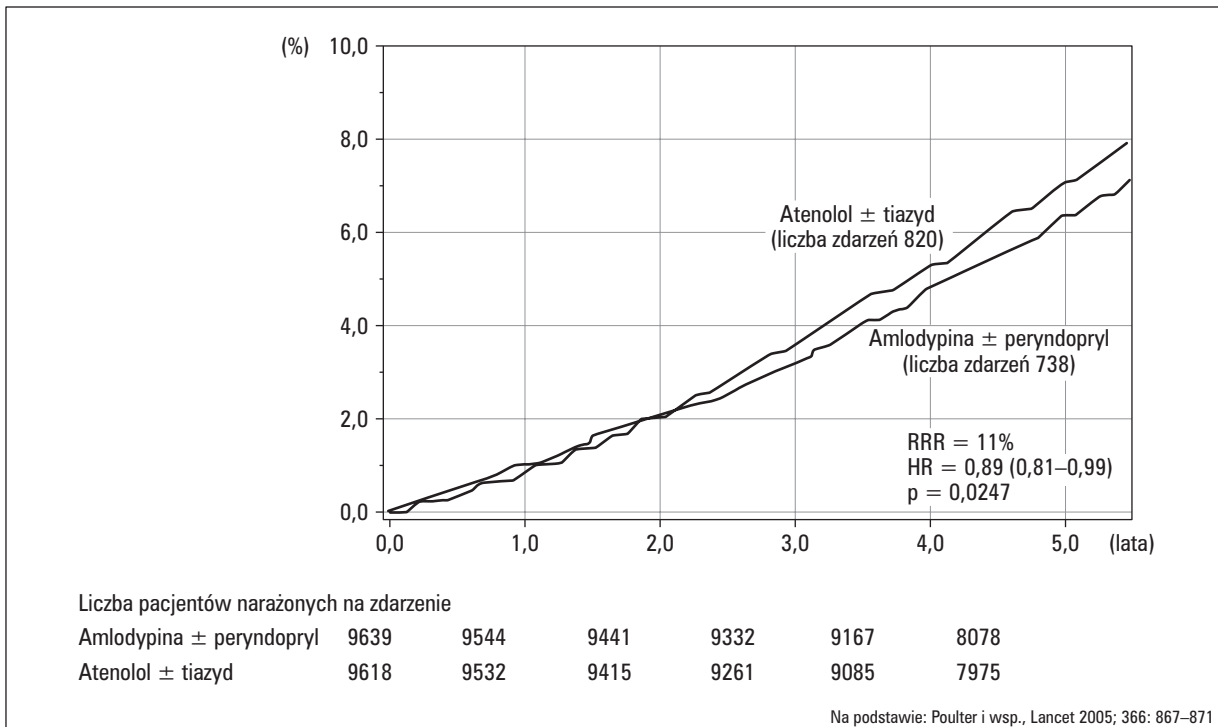
w czasie kolejnej wizyty, jeśli wyniki pomiarów ciśnienia nadal były niezadowolające. Jeżeli po zastosowaniu badanych substancji w pełnych planowanych dawkach nadal nie udało się osiągnąć dobrej kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów, wówczas do wymienionych leków dodawano doksazosynę GITS.

Głównym celem badania była ocena skutku obniżenia ciśnienia tętniczego na złożony punkt końcowy, jakim były zawały serca niezakończone śmiercią i zgony z powodów sercowo-naczyniowych. Drugorzędowe punkty końcowe stanowiły: śmiertelność całkowita, udary mózgu, pierwotne punkty końcowe bez niemych zawałów serca, wszystkie incydenty wieńcowe, wszystkie incydenty i interwencje sercowo-naczyniowe, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, epizody sercowe niezakończone zgonem i śmiertelne epizody sercowe.

Wyniki

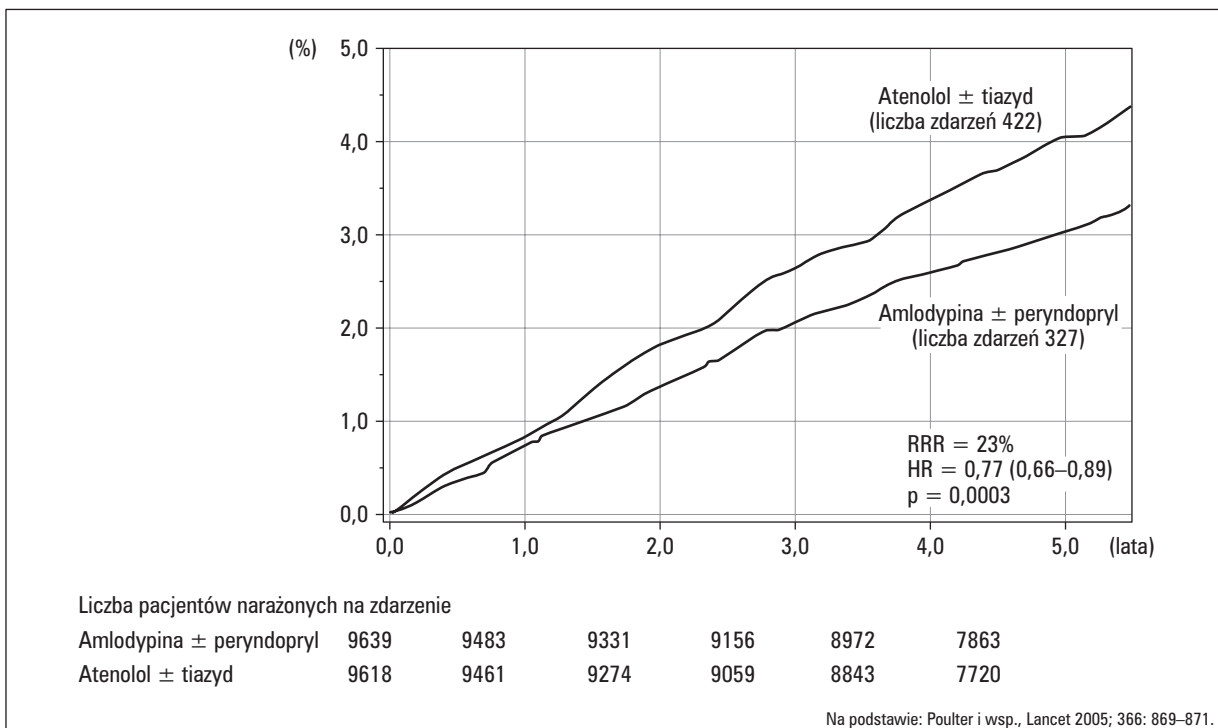
Na wniosek Komisji Etycznej badanie zakończono przed czasem, po 5,5 roku obserwacji, z powodu istotnie większych korzyści w zakresie redukcji śmiertelności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie chorych stosujących schemat leczenia amlodypina i peryndopryl (ryc. 1). Z 19 257 pacjentów, którzy ukończyli badanie, nieznacznie więcej było ich w grupie amlodypiny i peryndoprylu niż w grupie atenololu i bendroflumetiazydu (9639 vs. 9618). Na koniec badania 10 070 pacjentów (53%) osiągnęło docelowe wartości SBP i DBP. Porównując obie grupy, niższe wartości ciśnienia tętniczego uzyskano w grupie amlodypiny i peryndoprylu. Różnica ta jednak była najwyraźniejsza po 3 miesiącach terapii, a na koniec badania średnie wartości ciśnienia tętniczego wynosiły $136,1 \pm 15,4/77,4 \pm 9,5$ mm Hg w grupie amlodypiny i peryndoprylu oraz $137,7 \pm 17,9/79,2 \pm 10,0$ mm Hg w grupie atenololu i bendroflumetiazydu. Pod koniec badania zdecydowana większość pacjentów (78%) stosowała co najmniej dwa leki, a zaledwie 15% w grupie amlodypiny i peryndoprylu i 7% w grupie atenololu i bendroflumetiazydu pozostała przy monoterapii.

Pierwotny punkt końcowy, wystąpienie zawału niezakończonego śmiercią lub zgonu z powodów sercowo-naczyniowych był nieistotnie niższy o 10% w grupie amlodypiny i peryndoprylu w porównaniu z grupą atenololu i bendroflumetiazydu. Wykazano jednak istotną przewagę terapii amlodypiną i peryndoprylem w sześciu spośród siedmiu drugorzędowych punktów końcowych. Istotnie mniejsze wartości uzyskano w grupie amlodypiny i peryndoprylu w zakresie całkowitej umieralności (11%), wystąpienia udarów mózgu (23%) (ryc. 2),



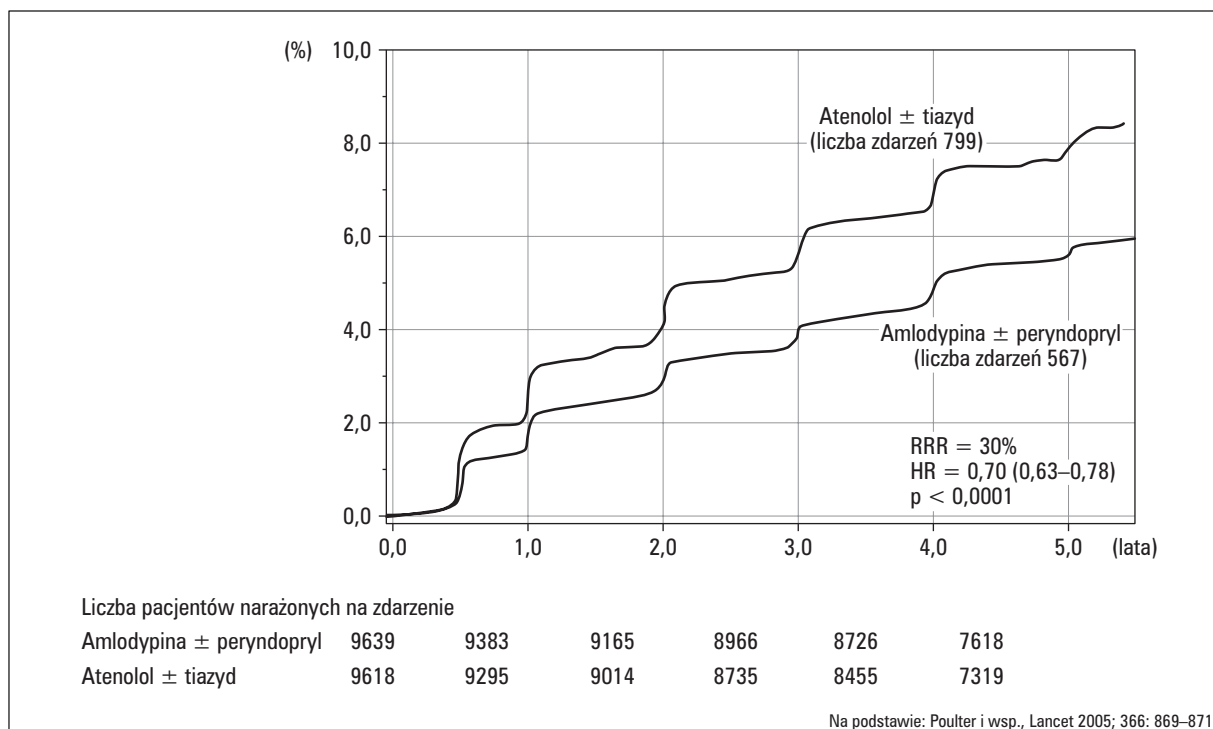
Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera w skumulowanej częstości zgonów z wszystkich przyczyn w badaniu ASCOT. RRR, *relative risk reduction*, względna redukcja ryzyka; HR, *hazard ratio*, iloraz szans

Figure 1. Kaplan-Meiers curves of cumulative incidence of total mortality in ASCOT study. RRR, *relative risk reduction*; HR, *hazard ratio*



Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera w skumulowanej częstości udaru mózgu zakończonym i niezakończonym zgonem w badaniu ASCOT

Figure 2. Kaplan-Meiers curves of cumulative incidence of fatal and non-fatal stroke in ASCOT study



Rycina 3. Krzywe Kaplana-Meiera w skumulowanej częstości nowych przypadków cukrzycy
Figure 3. Kaplan-Meiers curves of cumulative incidence of new onset diabetes

wszystkich incydentów wieńcowych (13%), wszystkich incydentów i interwencji sercowo-naczyniowych (16%), umieralności sercowo-naczyniowej (24%), epizodów sercowych niezakończonych zgonem i śmiertelnych epizodów sercowych (13%). Największa różnica uwidoczniła się w zakresie nowych zachorowań na cukrzycę typu 2, których było mniej o 30% w grupie amlodypiny i peryndoprylu (ryc. 3).

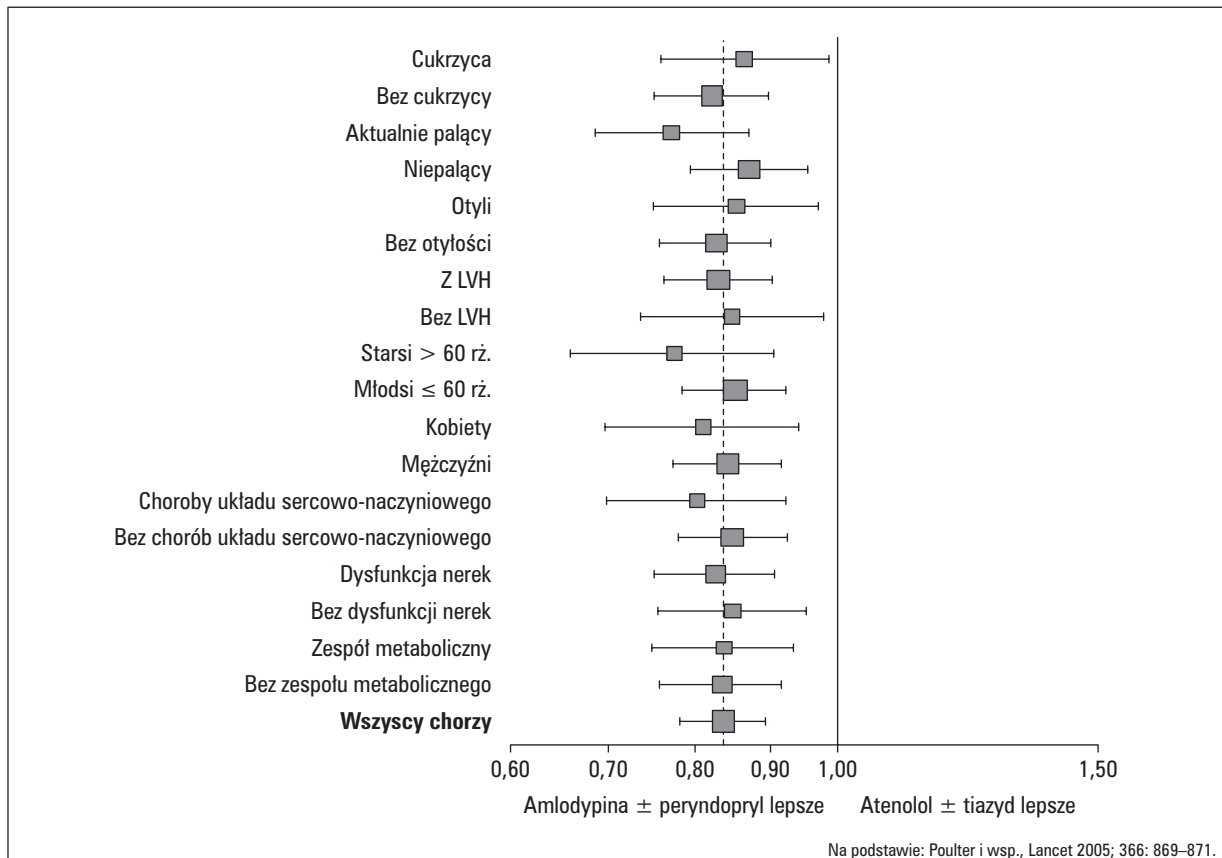
Dyskusja

Porównanie terapii hipotensyjnej przy użyciu preparatów z grup uznawanych za starsze, β -adrenolityków i diuretyków z preparatami z nowszych grup, antagonistów wapnia i inhibitorów konwertazy angiotensyny w zakresie pierwotnego punktu końcowego, wystąpienia niezakończonego śmiercią zawału serca lub zgonu z powodów wieńcowych w związku z wcześniejszym zakończeniem badania nie wykazało istotnych różnic. Jednak obecnie, w porównaniu z okresem planowania i początku badania ASCOT, interwencje naczyniowe wykonywane są częściej i na wcześniejszym etapie choroby. Dążąc więc do uaktualnienia pierwszorzędowych celów badania i dostosowania ich do aktualnej praktyki medycznej, należałoby rozważyć włączenie angioplastyki tętnic wieńcowych. Przy tak skonstruowanym pierwotnym punkcie

końcowym wyższość leków z grupy antagonistów wapnia i inhibitorów konwertazy angiotensyny osiągnęła swoją istotność statystyczną. Warto jednak podkreślić, że w wielu założonych w badaniu, istotnych klinicznie, dalszorzędowych punktach końcowych, obejmujących między innymi: umieralność całkowitą oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych, ryzyko udaru mózgu, rozwój niewydolności nerek czy całkowitą liczbę incydentów i procedur sercowo-naczyniowych, preparaty z nowszych grup — amlodypina i peryndopryl — wykazały istotną wyższość nad lekami starszymi — β -adrenolitykiem i diuretykiem. Szczególnie wyraźnie uwidoczniło się to w obrębie występowania nowych zachorowań na cukrzycę typu 2, gdzie różnica ta była najwyższa i wyniosła 30%.

Warto podkreślić, że większe korzyści z leczenia amlodypiną i peryndoprylem obserwowano w każdej zdefiniowanej podgrupie pacjentów, niezależnie od płci, wieku i chorób towarzyszących (ryc. 4).

Badanie ASCOT potwierdziło także konieczność stosowania terapii wielolekowej u większości chorych z nadciśnieniem. Ostatecznie 78% populacji pacjentów biorących udział w badaniu stosowało dwa lub więcej leków. Do niedawna najczęściej stosowanym zestawieniem leków był β -adrenolityk z diuretykiem. Wieloletnie doświadczenia kliniczne i dobrze udokumentowana skuteczność potwierdzona wynikami badań klinicznych oraz wytycznymi towarzystw nadciś-



Rycina 4. Wpływ leczenia na częstość wszystkich zdarzeń i interwencji sercowo-naczyniowych w podgrupach. LVH, *left ventricular hypertrophy*, przerost lewej komory

Figure 4. Effect of treatment on total cardiovascular events and procedures in subgroups

nieniowych zdawały się umacniać pozycję tych leków. Ponadto wyniki metaanalizy ponad 30 badań zebrane przez *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* sugerują, iż bardziej istotny wpływ na ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych ma wielkość redukcji ciśnienia tętniczego niż wybór poszczególnych leków hipotensyjnych. Opierając się na wspomnianej metaanalizie i różnicy w efektywności terapii hipotensyjnej w obu grupach, amlodypiny i peryndoprylu oraz atenololu i bendro-

flumetiazydu, należałoby się spodziewać mniejszych różnic w zakresie drugorzędowych punktów końcowych, takich jak incydenty wieńcowe i udary mózgu, niż te, które stwierdzono w badaniu ASCOT. Obserwowanej przewagi nowoczesnych leków nie tłumaczy pewne pogorszenie profilu metabolicznego u pacjentów w grupie atenololu i tiazylu. Istotną rolę mogą zatem odgrywać inne korzystne właściwości hemodynamiczne i narządowoprotekcyjne amlodypiny i peryndoprylu.

Adres do korespondencji: dr med. Artur Radziemski
Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego,
Chorób Naczyń 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

Nadciśnienie tętnicze — komentarz do badania ASCOT

Andrzej Tykarski, Tomasz Grodzicki

Mijają zaledwie dwa lata od czasu opublikowania wytycznych postępowania w nadciśnieniu tętniczym zarówno przez europejskie, jak i polskie towarzystwa nadciśnienia tętniczego. Wyniki zakończonego przed czasem badania *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT) prowadzonego u prawie 20 tysięcy chorych z nadciśnieniem wskazują, że konieczne będą zmiany w powyższych rekomendacjach.

Opublikowane w 2003 roku wytyczne Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) stanowią, że leczenie hipotensyjne niepowikłanego nadciśnienia tętniczego można rozpocząć od każdej z pięciu tak zwanych podstawowych grup leków przeciwnadciśnieniowych, to znaczy diuretyków tiazydowych, β -adrenolityków, antagonistów wapnia, inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów receptorów AT1 angiotensyny. Zakładają zatem, że korzyści osiągnane ze stosowania tych leków są równoważne. Rzeczywiście, wyniki większości dotychczasowych dużych prób klinicznych (*megatrials*) oceniających bezpośrednio korzyści z terapii hipotensyjnej różnymi lekami (*head to head trials*) sugerują brak istotnych różnic w zakresie redukcji ryzyka tak zwanych twardych punktów końcowych pomiędzy pięcioma podstawowymi grupami leków hipotensyjnych, zaś najistotniejszym czynnikiem redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego jest wielkość obniżenia ciśnienia tętniczego. Sporadycznie stwierdzane różnice między lekiem jednej grupy a lekiem drugiej grupy w zakresie pojedynczego punktu końcowego (LIFE [*Losartan Intervention for Endpoint Reduction*] — przewaga sartanu nad β -adrenolitykiem, ANBP-2 [*Second Australian National Blood Pressure Study*] — przewaga inhibitora konwertazy nad diuretykiem, ALLHAT [*Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*] — przewaga diuretyku nad inhi-

bitorem konwertazy angiotensyny i antagonistą wapnia) nie układały się w trwałą tendencję na korzyść którejś z grup, w szczególności w przypadku redukcji śmiertelności ogólnej i z przyczyn sercowo-naczyniowych. Potwierdziła to metaanaliza *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration*, opublikowana w piśmie *Lancet* w 2003 roku [1]. Ta słuszna w opinii autorów niniejszego komentarza zasada była jednak w wyraźnej opozycji do preferujących diuretyki tiazydowe wytycznych amerykańskich JNC 7 (*The Seventh Report of the Joint National Committee*), które były oparte na trudnym do przyjęcia za miarodajne dla populacji europejskiej badaniu ALLHAT oraz na argumentach natury ekonomicznej.

Większość dużych prób klinicznych dotyczących populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym i wykazujących równoważność różnych grup leków hipotensyjnych nastawiona była na porównanie monoterapii lub terapii skojarzonej opartej na odmiennym leku I rzutu, to znaczy w ich schemacie badawczym przewidziano te same leki hipotensyjne II rzutu. Takie podejście metodologiczne sprawiło, że do typowych ograniczeń takich badań utrudniających wykazanie różnic pomiędzy porównywanymi lekami (relatywnie krótki okres obserwacji, wymagana równoważność efektu hipotensyjnego — dominującego czynnika w korzyściach leczenia) dochodził — zacierający różnice — wpływ tych samych leków II rzutu. A około 2/3 pacjentów biorących udział w tych badaniach wymagało terapii skojarzonej.

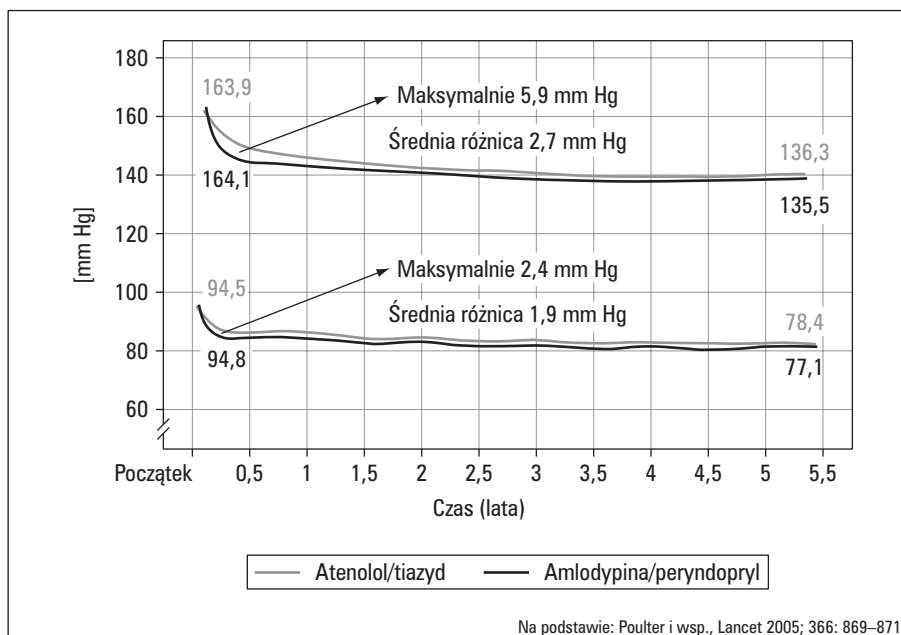
Brak różnic we wpływie podstawowych grup leków hipotensyjnych ocenianych w monoterapii na redukcję śmiertelności i ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych nakłada się na wywołujący frustrację fakt, że efekty prewencji sercowo-naczyniowej związane z terapią hipotensyjną są mniejsze niż oczekiwane na podstawie wyników badań epidemiologicznych nad znaczeniem prognostycznym wysokości ciśnienia tętniczego. Jednocześnie istnieją podstawy

do przypuszczeń, że „nowe” leki hipotensyjne (inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści wapnia) różnią się wpływem na protekcję zmian narządowych związanych z chorobą nadciśnieniową w porównaniu ze „starymi” lekami (diuretyki tiazydowe, β -adrenolityki). Te przesłanki teoretyczne legły u podstaw badania ASCOT, największego europejskiego badania dotyczącego chorych z nadciśnieniem tętniczym. Badanie ASCOT było drugą po badaniu *INternational VERapamil SR and Trandolapril Study* (INVEST) dużą próbą kliniczną porównującą dwie odrębne metody skojarzonej terapii hipotensyjnej oparte na zasadzie „stare” leki hipotensyjne *vs.* „nowe” i pierwszą, która przyniosła tak spektakularne wyniki. Do badania kwalifikowano pacjentów z co najmniej II stopniem nadciśnienia tętniczego, co zapewniało możliwość zastosowania terapii skojarzonej u większości pacjentów. Cele terapii były typowe, a więc obniżenie ciśnienia tętniczego poniżej wartości 140/90 mm Hg, a u pacjentów z cukrzycą poniżej 130/80 mm Hg. Warto podkreślić, że stosując leczenie skojarzone u 78% pacjentów (średnia liczba leków przekraczała 2 preparaty) zakładane cele udało się zrealizować u 60% chorych bez cukrzycy i u 32% badanych z cukrzycą. Pozostawiało to większy margines na ewentualne różnice między metodami leczenia niezwiązanymi z efektem hipotensyjnym. Zastosowanie leczenia opartego na amlodypinie i peryndoprylu przyniosło wyraźną korzyść w porównaniu z leczeniem opartym na atenololu i diuretyku tiazydowym. Zmniejszenie liczby udarów mózgu o 23%, wszystkich powikłań sercowo-naczyniowych o 22%, śmiertelności całkowitej o 11% i nowo wykrytej cukrzycy o 30% to wyniki, które stanowiły podstawę do przerwania badania ze względów etycznych, z uwagi na zdecydowane korzyści z terapii nowymi lekami. Co ciekawe, różnice ujawniły się mimo stosunkowo niedużego ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji badania ASCOT. Do badania kwalifikowano chorych na nadciśnienie tętnicze z trzema dodatkowymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, jednak w praktyce najczęściej tymi czynnikami obciążającymi były: wiek powyżej 55 lat, płeć męska i mikroalbuminuria, nie tak groźne, jak cukrzyca, przerost lewej komory czy przebyty incydent sercowo-naczyniowy. Analiza podgrup wykazała, że korzyści wynikające z leczenia nowymi lekami hipotensyjnymi, amlodypiną i peryndoprylem, w zakresie redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych dotyczą wszystkich pacjentów, niezależnie od obecności dodatkowych czynników obciążających, takich jak: cukrzyca, otyłość, palenie tytoniu, upośledzenie funkcji nerek, przerost lewej komory serca czy podeszły wiek.

W badaniu ASCOT po raz pierwszy wykazano istotną różnicę między różnymi metodami leczenia hipotensyjnego w zakresie śmiertelności ogólnej i z przyczyn sercowo-naczyniowych. Przewagi w zakresie tych najistotniejszych punktów końcowych nie udało się uzyskać nawet przy tak sprzyjającej sytuacji jak porównanie efektywnego w regresji masy lewej komory serca sartanu *vs.* β -adrenolityk w badaniu LIFE, gdzie u wszystkich pacjentów wykazano przerost lewej komory serca. Różnice w śmiertelności ogólnej i z przyczyn sercowo-naczyniowych są dość często wykazywane w porównaniach różnych metod leczenia u pacjentów z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, czyli w prewencji wtórnej, jednak u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niepowikłanym chorobą niedokrwienną serca — a taka była populacja badania ASCOT — uzyskane wyniki są przełomem, bowiem po raz pierwszy wykazano bezpośrednio, że efekt hipotensyjny nie jest jedynym warunkiem maksymalnie skutecznej w rozumieniu zasad *Evidence Based Medicine* terapii nadciśnienia tętniczego.

Trudno jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, jakie są przyczyny różnic w częstości powikłań między „starymi” i „nowymi” lekami hipotensyjnymi w badaniu ASCOT. Czy rzeczywiście cała korzyść wynikała z różnic między zastosowanymi lekami, czy też istotną rolę odegrały inne czynniki? Porównanie chorych randomizowanych do obu schematów leczenia wskazuje, że grupy były identyczne pod względem wieku, wysokości ciśnienia tętniczego, płci, wskaźników biochemicznych i częstości powikłań sercowo-naczyniowych. Równocześnie w trakcie obserwacji zanotowano istotne różnice w zakresie uzyskanego ciśnienia tętniczego. Średnia różnica w trakcie badania wyniosła 2,7/1,9 mm Hg na korzyść grupy otrzymującej amlodypinę + peryndopryl, a w pierwszym roku obserwacji dochodziła do 5,9/2,4 mm Hg. Należy przypomnieć, że w badaniu ALLHAT różnica efektu hipotensyjnego była prawdopodobną przyczyną słabszego wpływu inhibitora konwertazy angiotensyny w porównaniu z diuretykiem tiazydowym na redukcję ryzyka udaru mózgu u osób rasy czarnej, a w badaniu *Valsartan Antihypertensive long-term use evaluation* (VALUE) przyczyniła się do początkowej przewagi antagonisty wapnia nad sartanem (ryc. 1).

Także wielkość glikemii, stężenie cholesterolu frakcji HDL, triglicerydów, kreatyniny, potasu i przyrost masy ciała wykazywały takie różnice między grupami, które według ogólnej wiedzy mogły wpływać korzystnie na efekty leczenia w grupie amlodypina/peryndopryl [2]. W artykule opublikowanym równocześnie z głównymi wynikami Poulter i wsp. przeanalizowali wpływ różnicy obserwowanej w opi-



Rycina 1. Zmiany ciśnienia tętniczego w grupach w trakcie badania ASCOT

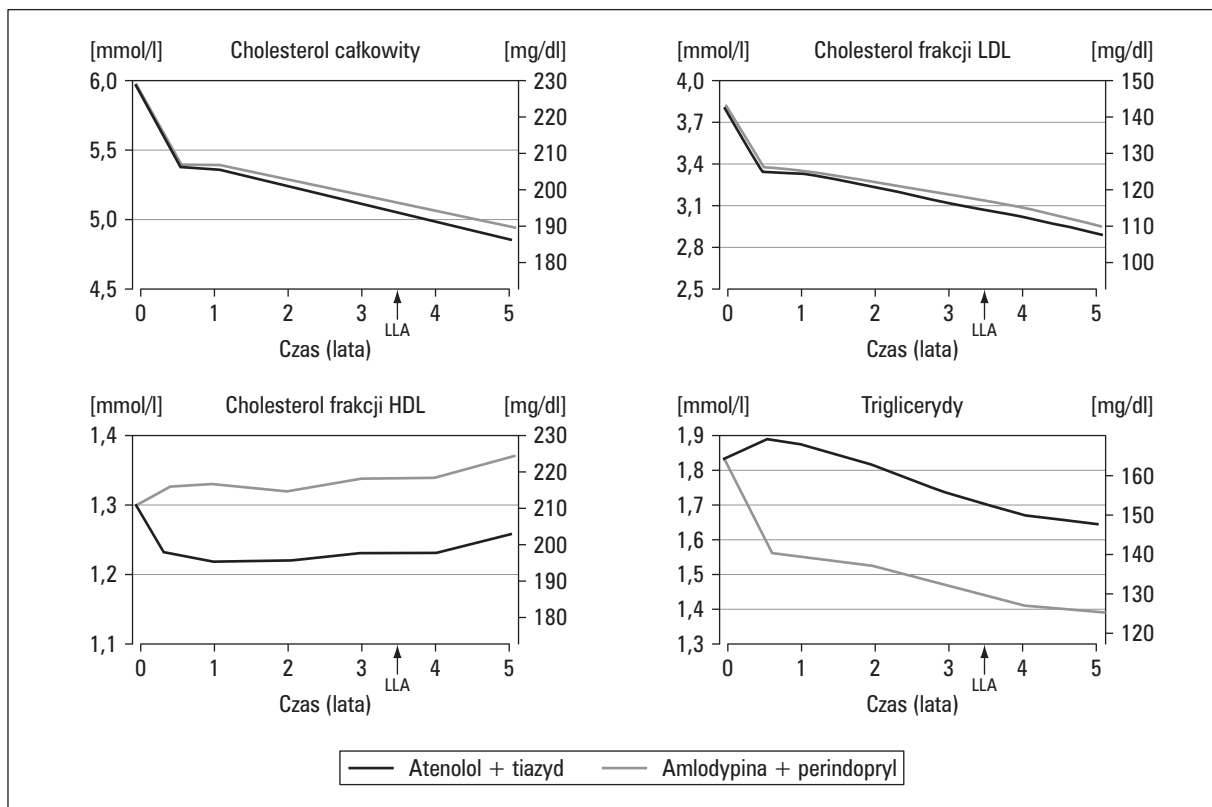
Figure 1. Changes of blood pressure between treatment groups through the period of ASCOT study

sanych powyżej wskaźnikach (z wyłączeniem stężenia kreatyniny) na różnice w zakresie redukcji powikłań sercowo-naczyniowych między dwoma metodami leczenia [3]. Wyniki tej analizy wykazały, że najistotniejszym czynnikiem wpływającym na redukcję powikłań wieńcowych była zmiana stężenia cholesterolu HDL, a w przypadku udarów mózgu — różnica w zakresie obserwowanego efektu hipotensyjnego (głównie zmiana ciśnienia tętna). W analizie wariancji około 50% różnicy w częstości powikłań sercowo-naczyniowych i około 40% różnicy w częstości udarów mózgu mogło zależeć od różnicy efektu hipotensyjnego, zmian masy ciała oraz parametrów biochemicznych, natomiast pozostała różnica wynikała prawdopodobnie z odmiennego mechanizmu działania, a w konsekwencji — odmiennego wpływu badanych leków, czyli amlodypiny i perindoprylu *vs.* atenololu i bendroflumetiazydu, na inne nieobjęte badaniem czynniki istotne dla ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (ryc. 2).

Nowe światło na kwestię przyczyny przewagi leczenia skojarzonego amlodypina + perindopryl nad leczeniem atenolol + diuretyk tiazydowy rzucają zaprezentowane w listopadzie 2005 roku na zjeździe *American Heart Association* w Dallas wyniki badania *Conduit Artery Function Evaluation (CAFE)*, które było jednym z badań towarzyszących badaniu ASCOT (populacja irlandzka tego badania). W badaniu CAFE uzyskano takie same korzyści z terapii amlodypina + perindopryl w porównaniu z terapią

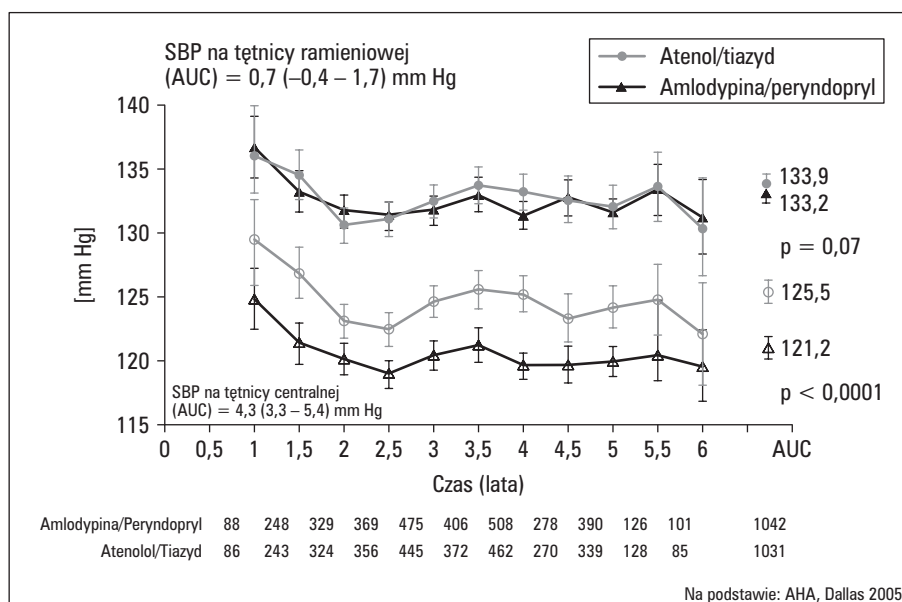
„starymi” lekami jak w badaniu ASCOT. Natomiast wartości ciśnienia skurczowego oraz ciśnienia tętna uzyskane w tradycyjnych pomiarach sfigmomanometrycznych na tętnicy ramieniowej nie były różne między grupami w badaniu CAFE w odróżnieniu od populacji badania ASCOT. W badaniu CAFE, oprócz poddania pacjentów wszystkim procedurom zastosowanym w badaniu ASCOT oceniano u nich również kilkakrotnie falę tętna na tętnicy promieniowej metodą tonometrii aplanacyjnej. Analiza tej fali pozwalała za pomocą aparatu Sphygmocor zmierzyć ciśnienie centralne w aorcie oraz jego składowe — falę napływu, wynikającą z rzutu serca i właściwości elastycznych aorty, oraz wskaźnik wzmocnienia, wynikający z obecności fali odbitej od układu naczyń oporowych, którego wielkość jest zależna od czasu jej powrotu, a więc szybkości fali tętna w dużych naczyniach tętniczych. Okazało się, że mimo porównywalnych wartości ciśnienia skurczowego i ciśnienia tętna na tętnicy ramieniowej, odpowiednie parametry ciśnienia centralnego w aorcie były istotnie niższe w grupie leczonej amlodypiną i perindoprylem (ryc. 3).

Dokładniejsza analiza wykazała, że przyczyną tego jest istotnie mniejszy wskaźnik wzmocnienia w przypadku leczenia nowymi lekami hipotensyjnymi. Zgodnie z wynikami wcześniejszych badań leki te zwalniały szybkość fali tętna w aorcie i w konsekwencji fala odbita ulegała opóźnieniu, przyczyniając się do dalszego obniżenia centralnego ciśnienia skurczowego i ciśnienia tętna. Co więcej, wykazano,



Rycina 2. Zmiany profilu lipidowego w grupach w trakcie badania ASCOT

Figure 2. Changes of lipid profile between treatment groups through the period of ASCOT study



Rycina 3. Zmiany ciśnienia skurczowego w tętnicy ramieniowej i w aorcie w trakcie badania CAFE. AUC, area under curve, pole pod krzywą

Figure 3. Changes in systolic blood pressure in brachial artery and aorta through the period of CAFE study

że w badaniu CAFE wysokość centralnego ciśnienia tętna najsilniej korelowała z uzyskanymi wynikami w zakresie twardych punktów końcowych.

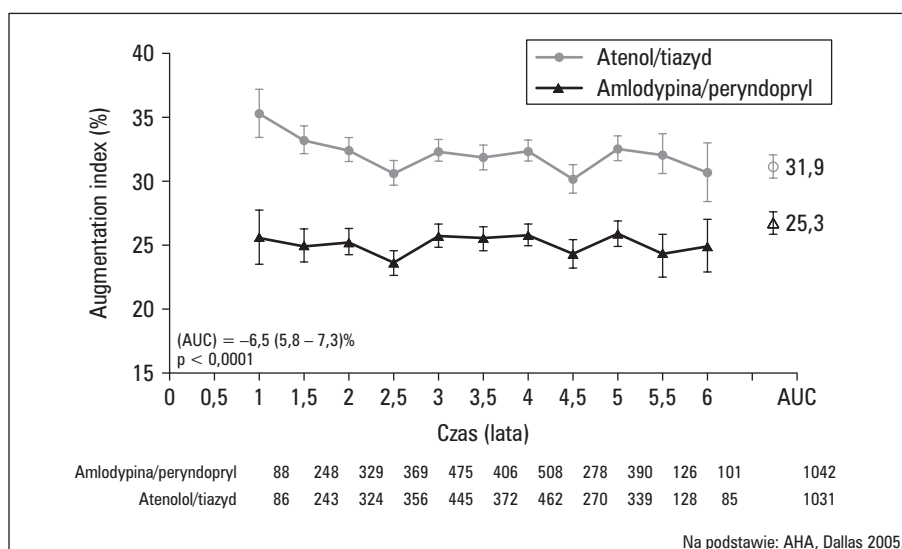
Z praktycznego punktu widzenia większa skuteczność hipotensyjna terapii amlodypiną i peryndoprylem w badaniu ASCOT stanowi istotną wskazówkę dla lekarzy klinicystów. O ile jednak korzyści związane z większym obniżeniem ciśnienia obwodowego nie przemawiają jednoznacznie za stosowaniem w pierwszej kolejności określonej terapii hipotensyjnej (terapię należy po prostu zintensyfikować), o tyle większy wpływ na ciśnienie centralne, wykazany w badaniu CAFE, stanowi istotny argument na korzyść badanych tutaj „nowych” leków hipotensyjnych, ponieważ parametr ten nie poddaje się prostej ocenie klinicznej (ryc. 4).

Z kolei podobna różnica ciśnień obwodowych pod koniec badania VALUE nie przełożyła się na większe korzyści kliniczne związane z leczeniem amlodypiną w porównaniu z walsartanem. To kolejny argument potwierdzający, że czynnikiem hemodynamicznym istotniejszym od wpływu badanych leków na wartości ciśnienia obwodowego mierzonego sfigmomanometrycznie, mogącym wpłynąć na uzyskane wyniki wydaje się korzystniejszy wpływ terapii skojarzonej antagonistą wapnia i inhibitorem konwertazy angiotensyny na ciśnienie centralne.

Innym czynnikiem mogącym tłumaczyć wyniki badania ASCOT jest korzystniejsze działanie „nowych” leków hipotensyjnych na poprawę dysfunkcji śród-błonka w nadciśnieniu tętniczym. Mechanizm ten nie był przedmiotem oceny w badaniu ASCOT, jednak

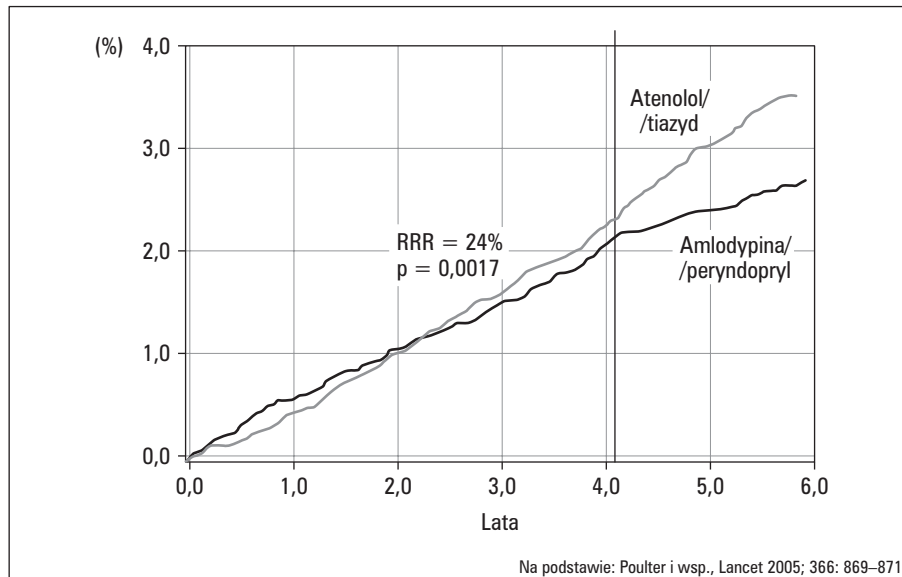
wiele prac opublikowanych w ostatnich latach wskazuje, że zależne od śród-błonka mechanizmy wazodylatacyjne poprawiają się, szczególnie pod wpływem tkankowych inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Nie można wykluczyć, że bardzo dobre wyniki badania ASCOT były w pewnej mierze efektem niekorzystnego wpływu atenololu, którego przydatność (podobnie jak metoprololu i propranololu) w długoletniej terapii nadciśnienia tętniczego jest ostatnio kwestionowana [4]. Należy jednak przypomnieć, że w badaniu INVEST, w którym również porównywano terapię skojarzoną atenololem i diuretykiem tiazydowym z terapią antagonistą wapnia i inhibitorem konwertazy angiotensyny (werapamil i trandolapryl) nie stwierdzono istotnych różnic między obydwoma metodami leczenia w zakresie redukcji śmiertelności i ryzyka poważnych powikłań sercowo-naczyniowych. Porównanie wyników badania ASCOT i INVEST jest argumentem, że trafny dobór „nowych” leków hipotensyjnych (amlodypina + peryndopryl) był jedną z przyczyn uzyskanej przewagi w tym schemacie leczenia w badaniu ASCOT. W badaniu INVEST skojarzenie werapamilu z trandolaprylem nie przyniosło bowiem takich korzystnych wyników. Oceniane w badaniu ASCOT leki z grupy antagonistów wapnia i inhibitorów konwertazy angiotensyny nie tylko należą do najdłużej działających w swoich klasach, ale wykazują bardzo korzystne działania narządowoprotekcyjne. Mogło to mieć wpływ na szczególne zachowanie się krzywych Kaplana-Meiera śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu ASCOT. Krzywe te roze-



Rycina 4. Zmiana wskaźnika wzmocnienia w tętnicy ramieniowej i w aorcie w trakcie badania CAFE. AUC, area under curve, pole pod krzywą

Figure 4. Changes in augmentation index in brachial artery and aorta through the period of CAFE study



Rycina 5. Krzywe Kaplana-Meiera w skumulowanej częstości ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu ASCOT. RRR, *relative risk reduction*, względna redukcja ryzyka

Figure 5. Kaplan-Meiers curves of cumulative incidence of cardiovascular mortality in ASCOT study

szły się na korzyść „nowych” leków hipotensyjnych dopiero po czterech latach obserwacji, mimo że różnica wartości ciśnienia ujawniła się już w pierwszym roku badania. To opóźnienie było zapewne konsekwencją kumulującego się wpływu narządoprotekcyjnego amlodypiny i peryndoprylu (ryc. 5).

Można podjąć próbę oceny, jaki wpływ na sukces badania ASCOT miała amlodypina, a jaki peryndopryl. Nie ulega wątpliwości, że amlodypina była lekiem I rzutu w schemacie tego badania, jednak aż 78% pacjentów w tym ramieniu badania otrzymywało leki w skojarzeniu, w tym większość amlodypinę z peryndoprylem, a 16% pacjentów zmieniło lek I rzutu z amlodypiny na peryndopryl.

Wyniki badania VALUE sugerują, że amlodypina miała istotny wpływ na korzystniejszy efekt hipotensyjny w grupie pacjentów leczonych „nowymi” preparatami hipotensyjnymi. Z kolei zauważony w badaniu CAFE korzystny wpływ na ciśnienie centralne należy w większym stopniu przypisać peryndoprylowi. Lek ten, co wykazano w badaniu Complior, zwalnia szybkość fali tętna w aortalnej, co prawdopodobnie przełożyło się na zmniejszenie wskaźnika wzmocnienia i centralnego ciśnienia skurczowego w stopniu większym niż spodziewany na podstawie obwodowego efektu hipotensyjnego. Również w zakresie innych elementów protekcji narządowej (poprawa funkcji śródbłonna, regresja przerostu lewej komory, redukcja mikroalbuminurii, zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy) inhibitory konwertazy angiotensyny uważane są za leki efektywniejsze niż antagoni-

ści wapnia. W tym roku została opublikowana w *Hypertension*, jeszcze przed ukazaniem się wyników badania ASCOT, metaanaliza Verdecchii i wsp. [5], porównująca udział inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów wapnia w prewencji zawału serca i udaru mózgu u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Niezależnymi czynnikami zmniejszającymi ryzyko choroby wieńcowej okazało się obniżenie ciśnienia skurczowego i stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, a dla redukcji ryzyka udaru mózgu obniżenie ciśnienia skurczowego i stosowanie antagonistów wapnia. Autorzy konkludują, że stosowanie kombinacji leków z tych dwóch klas mogłoby zapewnić szeroki zakres ochrony przed incydentami sercowo-naczyniowymi. Wyniki badania ASCOT potwierdziły wprost te teoretyczne wnioski. Norman Kaplan [6] w komentarzu do tej metaanalizy dodaje, że „ponad dwukrotnie większa częstość choroby wieńcowej niż udaru mózgu w wieku podeszłym przemawia za tym, że inhibitory konwertazy angiotensyny powinny być powszechnie stosowane w tej grupie wiekowej, mimo że nadciśnienie w wieku podeszłym wymieniane jest jako jednoznaczne wskazanie do stosowania antagonistów wapnia i diuretyków tiazydowych”.

Wydaje się, że wnioski płynące z tego badania spowodują weryfikację wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego obowiązujących w Europie. Zdaniem autorów niniejszej pracy, niezależnie od tego, czy wyniki badania ASCOT wynikały z różnicy skuteczności hipotensyjnej, wpływu na ciśnienie centralne czy

korzyści pozahipotensyjnych związanych ze stosowaniem amlodypiny i peryndoprylu, czy raczej były następstwem niekorzystnego wpływu β -adrenolityku, wydaje się, że w większości przypadków niepowikłanego nadciśnienia tętniczego terapię należy rozpoznać od antagonisty wapnia lub inhibitora konwertazy angiotensyny, dążąc w nadciśnieniu II^o do normalizacji ciśnienia za pomocą skojarzenia tych dwóch leków. Stosowanie takiej metody pozwala przypuszczać, że osiąga się optymalne korzyści dodatkowe (wpływ na ciśnienie centralne, protekcja narządowa). Konsekwencją odmiennych wyników badania ASCOT i INVEST powinno być preferowanie w obrębie klas leków hipotensyjnych tych preparatów, które charakteryzują się udowodnionym, korzystnym wpływem na zmniejszenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Diuretyki należy stosować przede wszystkim w przypadku braku skuteczności hipotensyjnej wspomnianych leków, uwzględniając fakt, że obniżenie ciśnienia skurczowego jest najsilniejszym predyktorem odległych korzyści leczenia nadciśnienia tętniczego. Zdaniem autorów, począwszy od osób w średnim wieku, β -adrenolityki powinno się stosować tylko u pacjentów z nadciśnieniem z jednoznaczными towarzyszącymi wskazaniami, takimi jak: niewydolność serca, stan po zawale serca, choroba niedokrwienna, zaburzenia rytmu serca, nadczynność tarczycy, lub jako element uzupełniającej terapię innymi lekami w ciężkim nadciśnieniu tętniczym opornym na leczenie.

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp. 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 multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
3. Poulter N.R., Wedel H., Dahlof B. i wsp. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366: 907–913.
4. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–1553.
5. Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F. i wsp. Angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46: 386–392.
6. Kaplan N.M. An updated meta-analysis with a few surprises. *Hypertension* 2005; 46: 257–258.

Andrzej Tykarski

Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego,
Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych,
Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Tomasz Grodzicki

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii,
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
w Krakowie

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Tykarski
Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego,
Chorób Naczyń 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