

Nowe próby kliniczne

Nadciśnienie Tętnicze 1999, tom 3, nr 4, strony 265–269.

New Trials

Arterial Hypertension 1999, vol. 3, no 4, pages 265–269.

Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Death from Cardiovascular Causes, Myocardial Infarction, and Stroke in High-Risk Patients

Wpływ inhibitora enzymu konwertującego, ramiprylu na śmiertelność sercowo-naczyniową, zawały serca i udary mózgu u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka

The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators *N. Engl. J. Med.* 2000.

Celem badania HOPE była analiza wpływu stosowania inhibitora enzymu konwertującego na rokowanie u chorych z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, z prawidłową funkcją lewej komory serca.

Metody

Badaniami objęto grupę 10576 pacjentów w wieku powyżej 55 lat, u których stwierdzono obecność w wywiadzie choroby niedokrwiennej serca, udaru, choroby naczyń obwodowych lub cukrzycy oraz przynajmniej jednego czynnika ryzyka (nadciśnienie, hipercholesterolemia, palenie, mikroalbuminuria). Nie kwalifikowano chorych z objawową niewydolnością krążenia, frakcją wyrzutową poniżej 40%, niekontrolowanym nadciśnieniem lub jawną nefropatią, zawałem serca bądź udarem przeżytych w ciągu poprzedzających 4 tygodni.

W trakcie okresu wstępnego wyeliminowano 1035 osób z powodu złej współpracy. Pozostałych 9541 badanych randomizowano do grupy otrzymującej placebo (4652 osób), ramipryl w dawce 10 mg dziennie (4645) i ramipryl w niskiej dawce 2,5 mg dziennie (244 osoby). Równocześnie pacjenci otrzymywali witaminę E (400 j.m.) lub placebo.

Wyniki

W badanej grupie 9297 osób było 2480 (26,7%) kobiet, 5128 (55,2%) osób przekroczyło 65 rok życia, u 4355 (46,8%) występowało nadciśnienie, a u 3578 (38,5%) — cukrzyca. Wyjściowe ciśnienie tętnicze było identyczne w obu grupach (139/79 mm Hg), a na zakończenie programu w grupie otrzymującej placebo wynosiło 139/77 mm Hg, a w grupie stosującej ramipryl — 137/76 mm Hg.

Liczba powikłań była znacząco niższa w grupie osób leczonych ramiprylem w stosunku do grupy otrzymującej placebo: zawał serca (460 vs 567, RR 0,80, $p < 0,001$), udar (157 vs 226, RR = 0,69, $p < 0,001$), zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (282 vs 375, RR = 0,75, $p < 0,001$), wszystkie zgony (RR = 0,84, $p = 0,006$). Ponadto wśród pacjentów otrzymujących inhibitor ACE rzadziej wykonywano zabiegi rewaskularyzacyjne (RR = 0,84, $p < 0,001$), obserwowano mniej epizodów zatrzymania krążenia (RR = 0,63, $p < 0,03$), pogorszenia choroby wieńcowej (RR = 0,89, $p = 0,003$), przypadków niewydolności krążenia (RR = 0,77, $p < 0,001$), nowo rozpoznanej cukrzycy (RR = 0,68, $p < 0,002$), komplikacji związanych z cukrzycą (RR = 0,83, $p = 0,03$).

Korzyści związane z zażywaniem ramiprylu utrzymywały się niezależnie od wieku i płci chorych, innych zażywanych leków, obecności lub nie nadciśnienia, obecności choroby niedokrwiennej serca.

Wnioski

Stosowanie ramiprylu znacząco zmniejsza ryzyko zgonu z przyczyn sercowych oraz zawału serca i udaru mózgu u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z prawidłową frakcją wyrzutową.

Adres do korespondencji:
dr hab. med. Tomasz Grodzicki
Katedra Gerontologii i Medycyny Rodzinnej,
Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
ul. Wielicka 267, 30–663 Kraków
tel.: (012) 658–50–20, faks: (012) 658–77–41

Komentarz

Badania HOPE nie bez powodu zostały uznane przez Redakcję *New England Journal of Medicine* za bardzo istotne. Do czasu ich publikacji inhibitory konwertazy były uznawane za leki z wyboru w leczeniu chorych z niewydolnością krążenia, cukrzycą i po zawale serca. Rok 2000 rozpoczyna się od prawdziwej rewolucji w leczeniu pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Klasyczne do tej pory postępowanie, polegające na korekcy wszystkich czyn-

ników ryzyka, zostaje uzupełnione o „lek uniwersalny” — korzystny u wszystkich chorych — inhibitor enzymu konwertującego. Najlepszym komentarzem do tych badań jest wypowiedź Profesora P. Sleighta, koordynatora wielu największych programów kardio-logicznych: „Prowadzę badania kliniczne od 25 lat i mogę powiedzieć, że te wyniki są niezwykle”.

Ze względu na potencjalne ogromne znaczenie terapeutyczne praca została udostępniona przed publikacją, planowaną w New England Journal of Medicine 20. 01. 2000 roku.

Randomised Trial of Old and New Antihypertensive Drugs in Elderly Patients: Cardiovascular Mortality and Morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study

Porównanie starych i nowych leków hipotensyjnych u starszych pacjentów. Drugie szwedzkie badanie nad śmiertelnością i zachorowalnością z przyczyn sercowo-naczyniowych u starszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

L. Hansson i wsp.: *Lancet*, 1999, 354, 1751–1756.

Badanie, będące kontynuacją zakończonego w roku 1991 programu *STOP-Hypertension*, miało na celu porównanie skuteczności starych leków (diuretyki i β -blokery) z nowymi (inhibitory ACE i antagoniści wapnia) w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych u starszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Metody

Obserwacją prospektywną, randomizowaną i otwartą objęto 6614 chorych w wieku 70–84 lat z ciśnieniem skurczowym > 180 i/lub rozkurczowym > 105 mm Hg. U zakwalifikowanych pacjentów losowo stosowano leczenie konwencjonalne ($n = 2213$; atenolol 50 mg lub metoprolol 100 mg, lub pindolol 5 mg, lub hydrochlo-rotiazyd 25mg + + amiloryd 2,5mg), inhibitor enzymu konwertującego ($n = 2205$, enalapryl 10 mg lub lizyno-ryl 10 mg) lub antagonistę wapnia ($n = 2196$, felody-pina 2,5 mg lub izradypina 2,5 mg). W razie nieskuteczności monoterapii (jeśli wartości ciśnienia po 2 miesią-cach przekraczały 160/95 mm Hg) u pacjentów otrzymujących β -blokery lub inhibitory-ACE dołącza-no diuretyk, u zażywających diuretyk lub lek z grupy antagonistów wapnia — β -bloker. Okres obserwacji trwał średnio około 5 lat.

Wyniki

W trakcie obserwacji we wszystkich grupach uzyskano podobne wartości ciśnienia, a u 46% badanych istniała

konieczność stosowania leczenia skojarzonego. W gru-pie leczonej konwencjonalnie odnotowano 221 śmier-telnych powikłań sercowo-naczyniowych (udar, zawał lub inne), to znaczy 19,8 zgonów na 1000 pacjentolat. W grupie leczonej nowymi lekami odnotowano 438 zgonów spowodowanych chorobami układu krąże-nia (19,8 na 1000 pacjentolat). Również analiza wszyst-kich powikłań sercowo-naczyniowych (zakończonych zgonem lub nie) wykazała podobną częstość wśród pa-cjentów leczonych konwencjonalnie bądź nowymi le-kami — 460 vs 887 [RR = 0,96 (0,86–1,08), $p = 0,49$].

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli I.

Analiza powikłań w grupie osób z cukrzycą nie wykazała różnic pomiędzy osobami leczonymi kon-wencjonalnie i nowymi lekami.

Wnioski

Leczenie oparte na starych lekach (diuretyki i β -blo-kery) i nowych grupach leków (inhibitory ACE i antagoniści wapnia) w podobnym stopniu zmniejsza zagrożenie powikłaniami sercowo-naczyniowymi u starszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Komentarz

Wnioski płynące z pierwszej analizy wyników pro-gramu *STOP-Hypertension-2* wskazują na podobną

Tabela I Charakterystyka badanych i podstawowe wyniki badania STOP-Hypertension-2
Table I Patients' characteristics and principal results of the STOP-Hypertension-2 Trial

	Diuretyk lub β -bloker	Inhibitor ACE	Antagonista wapnia
Pacjenci otrzymujący początkowe leczenie (%)	62,3%	61,3%	66,2%
Spadek ciśnienia (SBP/DBP)	34,8/16,6	34,5/16,2	34,5/17,5
Całkowita śmiertelność*	33,1	34,4	32,8
Śmiertelność sercowo-naczyniowa*	19,8	20,5	19,2
Zgony w wyniku zawału*	4,9	4,3	5,3
Zgony z powodu udaru*	4,6	4,5	4,2
Wszystkie zawały serca*	14,1	12,8	16,7 [#]
Wszystkie udary*	22,2	20,2	19,5
Powikłania sercowo-naczyniowe*	44,1	41,9	43,6
Niewydolność krążenia*	16,4	13,9	17,5 [#]

* na 1000 pacjentolat

[#] $p < 0,05$ w stosunku do grupy otrzymującej inhibitory ACE

skuteczność starszych i nowszych leków hipotensyjnych w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych. Niewielkie różnice pomiędzy antagonistami wapnia i inhibitorami ACE, co podkreślają również autorzy programu, mogą wynikać z błędu statystycznego (przeprowadzono 48 analiz statystycznych).

Podstawowe ograniczenie programu wynika z faktu, że jedynie 2 na 3 chorych otrzymywało pod koniec badania leki z grupy do której zostali początkowo randomizowani. Ponadto około połowy chorych zażywało 2 lub więcej leków według schematu przedstawionego szczegółowo powyżej. Należy w związ-

ku z tym przypuszczać, że znaczna część osób z grupy leczonej antagonistą wapnia otrzymywała jako drugi lek — β -bloker, a chorzy randomizowani do inhibitora ACE — diuretyk. W rezultacie zdecydowana większość chorych uczestniczących w programie otrzymywała leki starsze jako pierwszy lub drugi rzut. Możemy dziś jedynie wyrazić żal, iż rozpoczynając program, nie uwzględniono konieczności stosowania terapii skojarzonej: stare *versus* nowe leki. Z analizy wynika, że nowe leki są równie skuteczne jak starsze w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych, lecz nie wiadomo, czy są lepsze.

Hypertension as a Risk Factor for Cardiovascular Morbidity and Mortality in an Elderly German Population

Nadciśnienie tętnicze jako czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji starych mieszkańców Niemiec

Trenkwalder P. i wsp.: Eur. Heart J. 1999, 20, 1752–1756.

Program STEPHY II (*Starnberg Study on Epidemiology of Parkinsonism and Hypertension in the Elderly*) jest kontynuacją zakończonych w 1992 roku badania STEPHY I, oceniającego częstość i świadomość nadciśnienia tętniczego w populacji starych mieszkańców (982 osoby: 394 mężczyzn i 588 kobiet) południowych Niemiec. W ramach trwającego 3 lata programu badano prospektywnie zależność pomiędzy ciśnieniem tętniczym a powikłaniami sercowo-naczyniowymi.

W trakcie obserwacji (2,7 lat) w badanej grupie zmarło 55 mężczyzn i 64 kobiety (12% populacji). Śmiertelność była nieco wyższa wśród mężczyzn (14%) niż kobiet (11%). Ryzyko zgonu nie różniło się znacząco dla osób z nadciśnieniem w stosunku do badanych bez nadciśnienia (RR = 0,92 dla mężczyzn i 1,36 dla kobiet). Równocześnie wśród osób z nadciśnieniem, które przeżyły oceniany okres, znacznie częściej obserwowano zawały serca (RR = 5,5; $p < 0,001$). Liczba wszystkich niezakończonych zgonem powikłań

sercowo-naczyniowych była również wyższa wśród osób z nadciśnieniem (RR = 1,44, $p < 0,03$), lecz zjawisko to występowało jedynie u badanych w wieku 65–75 lat (RR = 1,77, $p < 0,03$). Wśród starszych osób, to znaczy powyżej 75 roku życia, ryzyko powikłań nie zależało od obecności nadciśnienia (RR = 1,0). Obok płci w analizie statystycznej uwzględniono wpływ wieku, palenia tytoniu i cukrzycy.

Komentarz

Badanie STEPHY jest jednym z nielicznych badań oceniających częstość i ryzyko związane z nadciśnieniem wśród starszych mieszkańców Środkowej Europy. Choć całkowita śmiertelność była podobna wśród osób z nadciśnieniem i bez, to jednak ci pierwsi byli bardziej narażeni na wystąpienie ostrych epizodów sercowo-naczyniowych. Zgodnie z obserwacjami z innych programów ryzyko zgonu u starszych osób w większym stopniu niż u młodszych zależy od chorób nowotworowych, urazów, infekcji (zapalenia płuc). Z tego powodu maleje względne znaczenie czynnika ryzyka, jakim jest nadciśnienie. Równocześnie badania przeprowadzone u osób starych są obciążone większym błędem niż te prowa-

dzone w młodszych grupach wiekowych, ze względu na gorszą współpracę (w STEPHY ostateczne dane dotyczące zachorowalności uzyskano jedynie u 83% badanych). Podstawową słabością opracowania jest jednak diagnoza nadciśnienia (nadciśnienie rozpoznawano, jeśli średnia z 2 pomiarów w trakcie jednej wizyty przekraczała 160 lub 95 mm Hg, lub pacjent zażywał leki przeciwnadciśnieniowe). W analizie wyników nie uwzględniano faktu leczenia i w związku z tym osoba z ciśnieniem 190/100 mm Hg i badany leczony z ciśnieniem 130/80 mm Hg były zaliczone do tej samej grupy. Nie wiadomo też, czy brak istotnej zależności pomiędzy faktem występowania nadciśnienia a całkowitą śmiertelnością, ilością udarów, niewydolności krążenia wynikał z faktu badania starszej populacji (jak sugerują autorzy), czy też był rezultatem skutecznego leczenia, zbyt krótkiej obserwacji (tylko 3 lata) czy trudności z właściwą diagnozą. Niezależnie od tych ograniczeń należy podkreślić, iż otrzymane wyniki różnią się dla tak zwanych młodych starych i bardzo starych. U tych ostatnich obecność nadciśnienia nie wpływała bowiem na ryzyko powikłań. Wyniki omawianej pracy nie mogą jednak dać odpowiedzi, czy wynika to z mniejszego znaczenia nadciśnienia powyżej 75 roku życia czy lepszej kontroli ciśnienia w tej grupie wiekowej.

Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials

Farmakoterapia przeciwnadciśnieniowa u bardzo starych pacjentów. Metaanaliza podgrup randomizowanych badań klinicznych

Gueyffier i wsp.: *Lancet* 1999, 353, 793–796.

Wyniki badań poświęconych nadciśnieniu tętniczemu u ludzi w wieku średnim oraz w populacji powyżej 60 roku życia wskazują na korzystny wpływ farmakoterapii na zmniejszenie częstości jego powikłań, takich jak udary czy poważne epizody sercowo-naczyniowe rozważane wspólnie. Aby ocenić wpływ leczenia przeciwnadciśnieniowego na rokowanie u osób bardzo starych, Gueyffier i wsp. podjęli się metaanalizy danych pochodzących z podgrup wiekowych (powyżej 80 rż.) 5 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych (EWPHE, SHEP-P, SHEP, STOP, Syst-Eur) oraz 2 badań otwartych (CASTEL, Coope and Warrender).

Metody

Bazy danych SHEP-P, SHEP, STOP, Coope and Warrender oraz EWPHE włączone są do bazy danych INDANA.

Dane Syst-Eur i CASTEL uzyskano, kontaktując się z głównymi badaczami. Analiza polegała na obliczeniu ryzyka względnego dla wszystkich zdefiniowanych elementów oceny końcowej w każdym z badań. Następnie wyliczono sumaryczne ryzyko względne.

Analiza czułości, polegająca na wykluczeniu badań otwartych z analizy, potwierdziła wyniki uzyskane z całego materiału.

Wyniki

Ryzyko względne wystąpienia głównego elementu oceny końcowej, to znaczy udaru mózgu (śmiertelnego bądź nie; z wyłączeniem przejściowych udarów niedokrwiennych), było w grupie leczonej aktywnie o 34% (95% CI 8–52) mniejsze w porównaniu z grupą kontrolną. Podobnie, ryzyko połączonych powikłań sercowo-naczynio-

wych oraz przewlekłej niewydolności serca było statystycznie istotnie zmniejszone odpowiednio o 22% i 39%. Nie zaobserwowano natomiast statystycznie istotnego wpływu leczenia na ryzyko śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz całkowitej. Odnotowano statystycznie nieistotną tendencję do wzrostu ryzyka względnego śmiertelności całkowitej w grupie leczonej w porównaniu do grupy kontrolnej (+6% 95% CI -5-18).

Wnioski

W chwili obecnej u osób dorosłych nie jest uzasadnione przyjmowanie progu wiekowego przy włączaniu leczenia przeciwnadciśnieniowego.

Komentarz

Dane zaprezentowane przez Gueyffiera i wsp. stanowią ważny przyczynek do naszej wiedzy na temat celowości i skuteczności leczenia nadciśnienia tętnicze-

go u osób powyżej 80 roku życia. Pozytywne wyniki w odniesieniu do udaru czy niewydolności krążenia nie przekładają się na zmniejszenie śmiertelności. Dane te potwierdzają wyniki analizy dokonanej przez Staessena i współpracowników (Arch. Intern. Med. 1998, 158, 1681-1691), gdzie opierając się na danych z badania Syst-Eur, oceniano między innymi wpływ wieku jako zmiennej ciągłej na korzyści płynące z leczenia. W analizie regresji według Coxa, standaryzowanej do płci, wcześniejszych powikłań sercowo-naczyniowych, miejsca pochodzenia oraz palenia tytoniu, ochronny efekt leczenia na ryzyko względne zgonu z jakichkolwiek przyczyn był istotnie zmienny z wiekiem i zmniejszał się wraz z jego zaawansowaniem. Brak takiej tendencji stwierdzono w odniesieniu do śmiertelności sercowo-naczyniowej, udaru oraz połączonych powikłań sercowo-naczyniowych.

Przyjmując wnioski zaprezentowanej analizy, oczekujemy na wyniki badania HYVET, które być może je potwierdzą.