

Badanie CORAL

Łukasz Stryczyński

Opracowano na podstawie: Cooper C.J., Murphy T.P., Cutlip D.E. i wsp. *Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis*. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 13–22

Zwężenie tętnicy nerkowej (ZTN) jest częstym i ważnym problemem zdrowotnym. Ocenia się, że ZTN występuje u 1–5% populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, często w powiązaniu z chorobą wieńcową czy chorobą naczyń obwodowych. Częstość ta jest większa u osób starszych i w podeszłym wieku może wynosić aż 7%. Zwężenie tętnicy nerkowej powoduje między innymi nadciśnienie tętnicze i nefropatię wywołaną niedokrwieniem. W ostatnich 20 latach odnotowano znaczny wzrost liczby przeprowadzanych zabiegów angioplastyki tętnicy nerkowej i wszczepiania stentów, mimo braku dowodów pochodzących z randomizowanych badań klinicznych o przewadze takiego postępowania nad leczeniem zachowawczym, zarówno pod względem lepszej kontroli ciśnienia tętniczego, jak i funkcji nerek.

W styczniu 2014 na łamach prestiżowego „New England Journal of Medicine” opublikowano wyniki długo oczekiwanego badania *Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions* (CORAL). Jest to jak do tej pory największe randomizowane i pierwsze nakierowane na ocenę częstości istotnych zdarzeń klinicznych badanie przeprowadzone w grupie chorych z ZTN o etiologii miażdżycowej oraz nadciśnieniem tętniczym lub przewlekłą chorobą nerek, porównujące dwie strategii terapeutyczne: farmakoterapię (strategia zachowawcza) oraz farmakoterapię łącznie ze wszczepieniem stentu do tętnicy nerkowej (strategia interwencyjna). Badanie przeprowadzono łącznie w 109 ośrodkach na całym świecie, głównie w Stanach Zjednoczonych (82,9% zrandomizowanych pacjentów). W założeniach starano się nie powtórzyć słabych punktów dotychczasowych badań klinicznych porównujących leczenie interwencyjne i zachowawcze ZTN — planowana ilość badanych miała zapewnić odpowiednią moc statystyczną badaniu, pomiar średnicy zwężenia i jego znaczenia hemodynamicznego weryfikowane w ośrodku (*cathlab*) centralnym miało zapewnić włączenie do badania

tylko osób z istotnym klinicznie ZTN, „optymalna farmakoterapia” — prowadzona według jednolitego protokołu pod nadzorem wyznaczonego przez ośrodek hipertensjologa oraz bezpłatne leki hipotensyjne i hipolipemizujące dla uczestników badania miały pomóc zapewnić skuteczną redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego oraz dobry *compliance*. Badanie zostało sfinansowane i przeprowadzone pod nadzorem *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI). Leki oraz stenty zostały dostarczone przez ich producentów (nie mieli oni jednak wpływu na przebieg samego badania). Nabór do badania rozpoczęto w maju 2005 roku. Zabiegi wykonywane były przez lekarzy (radiologów, kardiologów lub chirurgów naczyniowych interwencyjnych) z doświadczeniem co najmniej 25 procedur angioplastyki tętnicy nerkowej z wszczepieniem stentu. Do badania kwalifikowano pacjentów (z powodu kłopotów z rekrutacją do badania w kolejnych wersjach protokołów łagodzone niektóre wymogi):

1. z udokumentowanym wywiadem nadciśnienia tętniczego wymagającego leczenia co najmniej 2 lekami hipotensyjnymi (w pierwotnym protokole skurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 155 mm Hg) i/lub przewlekłą chorobą nerek w stopniu co najmniej 3 (eGFR wyliczany ze zmodyfikowanego wzoru MDRD < 60 ml/min/1,73 cm²)

oraz

2. z miażdżycowym zwężeniem tętnicy nerkowej definiowanym jako: a) w angiografii: zwężenie w przedziale od < 80 do 100% [lub od < 60 do 80% pod warunkiem dodatkowego potwierdzenia obecności skurczowego gradientu ciśnień ≥ 20 mm Hg (warunek obecności gradientu przy zwężeniu od < 60 do 80% nie był wymagany w późniejszych protokołach)]; b) w USG dopler duplex tętnic nerkowych: szczytowy przepływ skurczowy (PSV) w miejscu zwężenia > 300 cm/s; c) w badaniach angio-CT lub angio-NMR: zwężenie $> 80\%$ (lub $> 70\%$ po spełnieniu dodatkowych warunków).

Do kryteriów wykluczających zaliczono między innymi: obecność zwężenia tętnicy nerkowej o innej etiologii niż miażdżycowa, przewlekłą chorobę nerek o etiologii innej niż nefropatia niedokrwien- na lub stężenie kreatyniny > 4 mg/dl ($354 \mu\text{mol/l}$), wielkość nerki zaopatrywanej przez zwężoną tętnicę < 7 cm, długość zwężenia > 18 mm, zwężenie tętnicy o średnicy $< 3,5$ mm lub > 8 mm, zwężenie tętnicy dodatkowej zaopatrującej mniej niż $\frac{1}{2}$ miąższu nerki.

Uczestnicy zostali przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do grupy leczonej wyłącznie farmakologicznie (grupa **tylko farmakoterapia**) albo do leczonej angioplastyką ze stentem i farmakologicznie (grupa **stent + farmakoterapia**). Farmakoterapia była ukierunkowana na kompleksowe zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych dzięki uzyskaniu docelowych wartości ciśnienia tętniczego, stężenia glukozy (w przypadku obecności cukrzycy) oraz lipidów. Zgodnie z protokołem badania pacjenci otrzymywali (bezpłatnie) wymienione niżej leki (pod warunkiem braku przeciwwskazań): antagonistę receptora AT1 (kandesartan — lek hipotensyjny pierwszego wyboru, dawka maksymalna w badaniu — 32 mg), diuretyk tiazydowy (hydrochlorotiazyd), antagonistę wapnia (amlodipinę) oraz statynę (atorwastatynę). Leki przeciwpłytkowe badani otrzymywali zgodnie z obowiązującymi zaleceniami. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego wyznaczono na poniżej 130/80 mm Hg u pacjentów z cukrzycą lub przewlekłą chorobą nerek oraz poniżej 140/90 mm Hg u pozostałych badanych. Liczba i dawki leków hipotensyjnych oraz hipolipemizujących były modyfikowane aż do momentu uzyskania zamierzonego celu terapeutycznego. Pomiar gabinetowy ciśnienia tętniczego przeprowadzano metodą oscylometryczną. W przypadku zwężenia więcej niż jednej tętnicy nerkowej stentowano (przy użyciu stentu Palmaz Genesis firmy Cordis) wszystkie tętnice ze zwężeniem $\geq 60\%$. Przy części zabiegów w celu zapobieżenia mikrozatorowości stosowano system protekcji dystalnej Angioguard. Przejście z ramienia leczonego zachowawczo do ramienia leczonego inwazyjnie wymagało zgody grupy nadzorującej, która była wyrażana w uzasadnionych przypadkach pod warunkiem osiągnięcia przez danego badanego pierwszorzędowego punktu końcowego lub: ostrej niewydolności nerek przebiegającej z bezmoczem, całkowitej niedrożności wszystkich tętnic nerkowych i z co najmniej jedną nerką o wymiarze ponad 8 cm w osi długiej. Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony i składały się na niego wystąpienie większego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub nerkowego: śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych, udaru mózgu, zawału serca, hospitalizacji z powodu zastoinowej niewydolności

serca (z koniecznością przyjmowania dożylnie diuretyków, leków działających wazodylatoryjnie lub inotropowo dodatnio), progresji niewydolności nerek (\downarrow eGFR o $\geq 30\%$ utrzymujące się ≥ 60 dni i niezwiązane z innymi przyczynami). Drugorzędowymi punktami końcowymi były osobno wszystkie składowe pierwszorzędowego punktu końcowego. Rekrutację przerwano w styczniu 2010 roku, a obserwację w sierpniu 2012 roku.

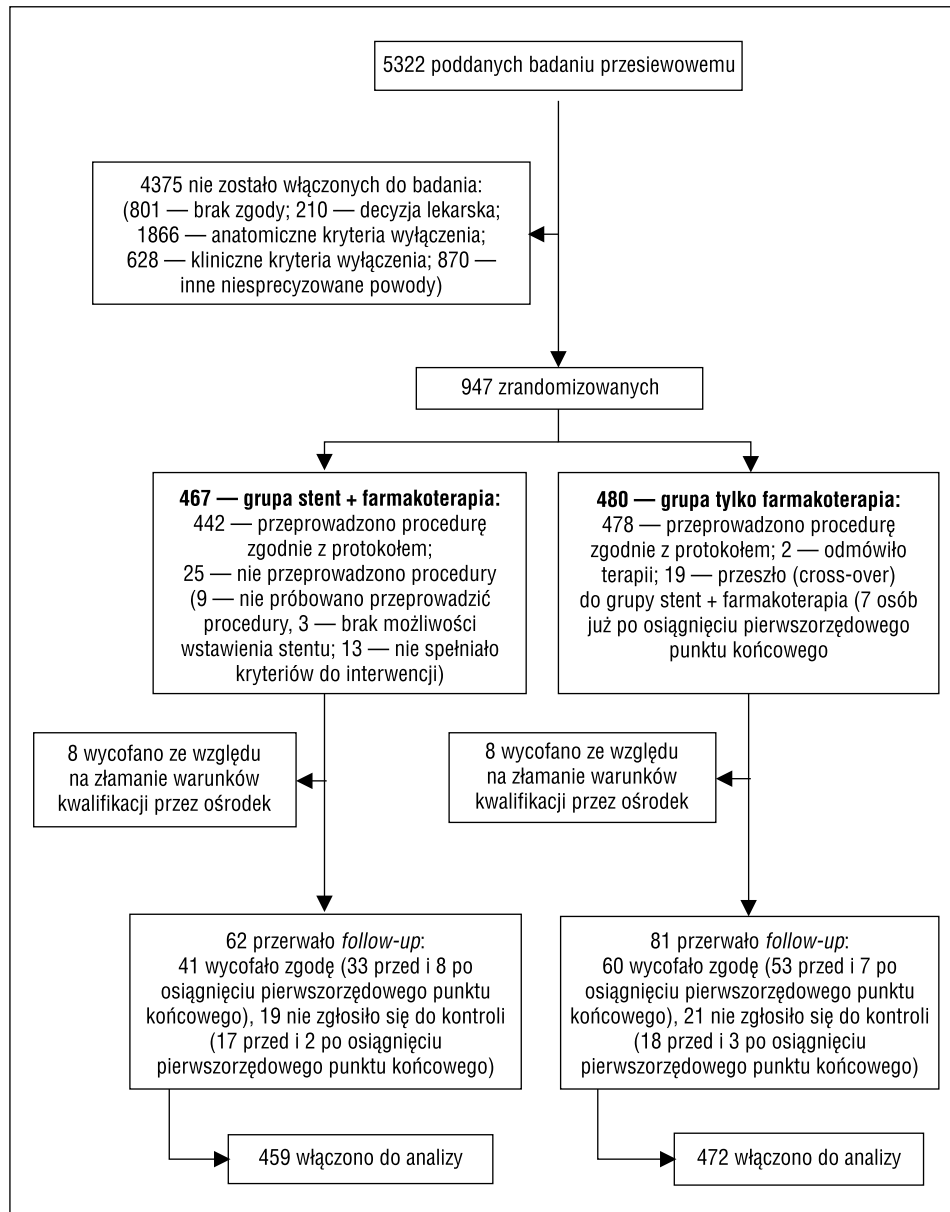
Wyniki

Ostatecznie do badania i ostatecznej analizy włączono 931 osób, którzy w sposób losowy zostali przydzieleni do grupy **stent + farmakoterapia** (459 osób) oraz grupy **tylko farmakoterapia** (472 osoby) (ryc. 1). Analizę przeprowadzono w grupach zgodnie z zaplanowanym leczeniem (analiza *intention-to-treat*). Ich charakterystykę wyjściową pokazano w tabeli I. Początkowo grupy nie różniły się istotnie w żadnym z porównywanych parametrów. Średni czas obserwacji (*follow-up*) wyniósł 43 miesiące (mediana). Spośród 472 osób z grupy leczonej zachowawczo, 19 zostało poddanych zabiegowi stentowania tętnicy nerkowej (*cross-over*), z czego 7 już po osiągnięciu pierwszorzędowego punktu końcowego.

W grupie **stent + farmakoterapia** zabieg wszczęcia stentu wykonano u 94,6% badanych (redukcja zwężenia z $68 \pm 11\%$ do $16 \pm 8\%$). Najczęstszym powikłaniem zabiegu była dyssekcja tętnicy nerkowej (u 11 osób). Żadna z osób w tej grupie nie wymagała dializ w pierwszych 30 dniach po randomizacji.

Porównując obie grupy, nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości osiągnięcia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego ($35,1\%$ *v.* $35,8\%$; $p = 0,58$) oraz jego składowych (drugorzędowy punkt końcowy) (tab. II). Nie zaobserwowano różnic między porównywanymi grupami także w wyodrębnionych subpopulacjach (płeć, rasa, obecność ogólnego niedokrwienia, cukrzyca, stopień zwężenia, wyjściowa funkcja nerek, wyjściowe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego) (tab. III).

Na początku badania osoby włączone do niego przyjmowały średnio $2,1 \pm 1,6$ leków hipotensyjnych. Pod jego koniec liczba ta wzrosła w obu grupach, jednak nie różniła się ona statystycznie między grupą lezoną interwencyjnie ($3,3 \pm 1,5$) i zachowawczo ($3,5 \pm 1,4$) ($p = 0,24$). W obu grupach zaobserwowano istotny spadek wartości skurczowego ciśnienia tętniczego ($16,6 \pm 21,2$ mm Hg *v.* $15,6 \pm 25,8$ mm Hg). Skurczowe ciśnienie tętnicze okazało się w ciągu badania (*longitudinal analysis*) niższe o 2,3 mm Hg (95% CI; 0,2–4,4 mm Hg; $p = 0,03$) w grupie **stent**



Rycina 1. Schematyczne przedstawienie faz przesiewowej, randomizacji i *follow-up*. Do analizy włączono wszystkie osoby poddane randomizacji z wyjątkiem 16 osób z jednego ośrodka, u których pojawiły się wątpliwości co do wyrażenia świadomej zgody przez badanych przed włączeniem do badania; 19 osób, które przeszły z grupy **tylko farmakoterapia** do grupy **stent + farmakoterapia** były analizowane w grupie **tylko farmakoterapia** (analiza ITT).

+ farmakoterapia i różnica ta utrzymywała się przez cały okres obserwacji.

Dyskusja

W dyskusji zawartej w artykule autorzy podsumowują wyniki prezentowanych badań stwierdzeniem, że w populacji chorych z miażdżycowym ZTN oraz nadciśnieniem tętniczym lub przewlekłą chorobą nerek zabieg angioplastyki tętnicy nerkowej ze stentem, dodany do kompleksowej, optymalnej

farmakoterapii nie wiąże się z dodatkowym zmniejszeniem ryzyka istotnych zdarzeń klinicznych. Dodatkowych korzyści nie zaobserwowano również w analizie żadnej w wyodrębnionych subpopulacji, między innymi z większym stopniem zwężenia czy przy obecności zwężenia obustronnego. Fakt niewielkiego, ale statycznie istotnego obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego (o 2 mm Hg) nie miał przełożenia na wyniki badania. Autorzy odnotowują znacznie niższą od spodziewanej w założeniach badania częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz nerkowych.

Tabela I. Charakterystyka początkowa grupy badanej

Charakterystyka	Stent + farmakoterapia (N = 459)	Tylko farmakoterapia (N = 472)
Wiek (lata)	69,3 ± 9,4	69,0 ± 9,0
Płeć męska (%)	51,0	48,9
Rasa czarna (%)	7,0	7,0
BMI	28,2 ± 5,3	28,7 ± 5,7
Skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) [mm Hg]	149,9 ± 23,2	150,4 ± 23,0
Badani z docelowymi wartościami SBP (%)	29,2	25,3
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	58,0 ± 23,4	57,4 ± 21,7
Przewlekła choroba nerek, stadium >/3 (%)	49,6	50,4
Metoda w której rozpoznano ZTN (%)		
— angiografia	68,4	68,6
— USG dopler duplex	25,5	24,2
— angio-CT	4,4	5,3
— angio-NMR	1,7	1,9
Choroby współistniejące i czynniki ryzyka		
— cukrzyca	32,4	34,3
— przebyty zawał serca	26,5	30,2
— niewydolność serca w wywiadzie	12,0	15,1
— nikotynizm w ostatnim roku	28,0	32,2
— hiperlipidemia	89,4	90,0
Ustalenia angiograficzne		
— ZTN (wg cathlabu centralnego) (%)	67,3 ± 11,4	66,9 ± 11,9
— ZTN (wg ośrodka) (%)	72,5 ± 14,6	74,3 ± 13,1
— ogólne niedokrwienie (%)	20,0	16,2
— obustronne zwężenie (%)	22,0	18,1

Wyniki przedstawiono jako średnią ± SD. Grupy nie różniły się istotnie żadnymi z wymienionych wyżej porównywanych parametrów. Docelowe wartości SBP poniżej 130/80 mm Hg dla chorych z cukrzycą lub z przewlekłą chorobą nerek oraz poniżej 140/90 mm Hg dla pozostałych. Dane angiograficzne: podane dla osób, u których wykonano angiografię; ogólne niedokrwienie: ZTN ≥ 60% wszystkich tętnic zaopatrujących obie nerki lub jedną funkcjonalną nerkę; obustronne zwężenie: ZTN ≥ 60% obustronnie co najmniej jednej z tętnic nerkowych

Tabela II. Kliniczne punkty końcowe

Punkt końcowy	Stent + farmakoterapia (N = 459)	Tylko farmakoterapia (N = 472)	HR (95% CI)	Wartość p
Pierwszorządowy punkt końcowy (wszystkie składowe wymienione poniżej)	161 (35,1%)	169 (35,8%)	0,94 (0,76–1,17)	0,58
Śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych	20 (4,4%)	20 (4,2%)		
Udar mózgu	12 (2,6%)	16 (3,4%)		
Zawał serca	30 (6,5%)	27 (5,7%)		
Hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca	27 (5,9%)	26 (5,5%)		
Postępująca niewydolność nerek	68 (14,8%)	77 (16,3%)		
Konieczność trwałego leczenia nerkozastępczego	4 (0,9%)	3 (0,6%)		
Drugorzędowe punkty końcowe				
Śmierć z jakiegokolwiek przyczyny	63 (13,7%)	76 (16,1%)	0,80 (0,58–1,12)	0,20
Śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych	41 (8,9%)	45 (9,5%)	0,89 (0,58–1,36)	0,60
Śmierć z przyczyn nerkowych	2 (0,4%)	1 (0,2%)	1,89 (0,17–20,85)	0,60
Udar mózgu	16 (3,5%)	23 (4,9%)	0,68 (0,36–1,28)	0,23
Zawał serca	40 (8,7%)	37 (7,8%)	1,09 (0,70–1,71)	0,70
Hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca	39 (8,5%)	39 (8,3%)	1,00 (0,64–1,56)	0,99
Postępująca niewydolność nerek	77 (16,8%)	89 (18,9%)	0,86 (0,64–1,17)	0,34
Konieczność trwałego leczenia nerkozastępczego	16 (3,5%)	8 (1,7%)	1,98 (0,85–4,62)	0,11

Tylko pierwsze zdarzenie kliniczne u osoby badanej zawarte jest w pierwszorządowym punkcie końcowym i analizie jego składowych. Tylko pierwszy epizod danego zdarzenia klinicznego u osoby badanej jest zawarty w drugorzędowym punkcie końcowym.

Tabela III. Porównanie efektów klinicznych w obu ramieniach terapeutycznych (stent + farmakoterapia v. tylko farmakoterapia) w analizowanych podgrupach

Podgrupa	Stent + + farmakoterapia	Tylko farmakoterapia	Hazard względny (95% CI)		Wartość p dla interakcji
	Liczba pacjentów/całkowita liczba (%)				
Wszyscy pacjenci	161/459 (35,1%)	169/472 (35,8%)		0,94 (0,76–1,17)	
Kreatynina					0,09
> 1,6 mg/dl	43/84 (51,2%)	34/87 (39,1%)		1,35 (0,86–2,11)	
≤ 1,6 mg/dl	112/352 (31,8%)	128/367 (34,9%)		0,87 (0,67–1,12)	
eGFR					0,80
> 45 ml/min/1,73 m ²	91/288 (31,6%)	105/311 (33,8%)		0,93 (0,70–1,23)	
≤ 45 ml/min/1,73 m ²	64/148 (43,2%)	57/143 (39,9%)		0,98 (0,68–1,40)	
Cukrzyca					0,17
Tak	69/148 (46,6%)	66/162 (40,7%)		1,15 (0,82–1,61)	
Nie	92/309 (29,8%)	103/310 (33,2%)		0,84 (0,64–1,12)	
Płeć					0,64
Męska	75/234 (32,1%)	78/231 (33,8%)		0,89 (0,65–1,22)	
Żeńska	86/225 (38,2%)	91/241 (37,8%)		0,99 (0,74–1,33)	
Ogólne niedokrwienie					0,32
Tak	39/89 (43,8%)	20/51 (39,2%)		1,07 (0,62–1,83)	
Nie	119/356 (33,4%)	106/264 (40,2%)		0,78 (0,60–1,01)	
Rasa					0,62
Czarna	11/29 (37,9%)	10/30 (33,3%)		1,01 (0,42–2,43)	
Inne	126/356 (35,4%)	136/357 (38,1%)		0,88 (0,69–1,13)	
Wyjściowe SBP					0,55
> 160 mm Hg	66/148 (44,6%)	58/139 (41,7%)		1,02 (0,71–1,45)	
≤ 160 mm Hg	95/309 (30,7%)	108/328 (32,9%)		0,90 (0,68–1,18)	
Wiek					0,56
> 70 lat	91/226 (40,3%)	94/220 (42,7%)		0,87 (0,65–1,16)	
≤ 70 lat	70/233 (30,0%)	75/252 (29,8%)		1,00 (0,72–1,39)	
Ośrodek ze Stanów Zjednoczonych					0,38
Tak	137/385 (35,6%)	146/387 (37,7%)		0,90 (0,71–1,14)	
Nie	24/74 (32,4%)	23/85 (27,1%)		1,22 (0,69–2,16)	
Średnica ZTN					0,66
> 80%	77/198 (38,9%)	64/166 (38,6%)		0,93 (0,67–1,30)	
≤ 80%	77/231 (33,3%)	79/208 (38,0%)		0,84 (0,61–1,14)	

Według autorów zabieg stentowania tętnicy nerkowej pozostaje ważną procedurą dostępną we współczesnej praktyce klinicznej. Biorąc jednak pod uwagę wyniki omawianego badania CORAL, wydaje się jednak oczywiste, że większość chorych z miażdżycowym ZTN powinno być leczonych zgodnie z przedstawioną w badaniu strategią zachowawczą, która znacząco poprawia rokowanie odległe.

Autorzy badania są świadomi pewnych słabości i ograniczeń badania, które należy wziąć pod uwagę przy jego interpretacji. Po pierwsze, do badania były włączane osoby ze ZTN ≥ 60%. Nie są to kryteria

powszechnie przyjęte jako wartość dyskryminująca, uprawiedliwiająca każdorazowo przeprowadzenie interwencji, niemniej autorzy zaznaczają, że w subanalizie nie znaleziono dodatkowych korzyści klinicznych także w podgrupie ze ZTN ≥ 80%. Po drugie, nie można przekładać wniosków badania na sposób leczenia chorych ze ZTN o etiologii innej niż miażdżycowa. Szczególnie dotyczy to chorych z dysplazją włóknisto-mięśniową, u których angioplastyka wiąże się z istotnie wyższą skutecznością niż w miażdżycowym ZTN w uzyskaniu poprawy kontroli ciśnienia, a nawet szansą wyleczenia

z nadciśnienia tętniczego. Po trzecie, autorzy zdają sobie sprawę, że część chorych ze ZTN, którzy spełniali kryteria włączenia do badania, nie zostali do niego z różnych przyczyn włączeni, w tym ze względu na preferencje lekarskie. Zastrzeżenie to autorzy odpierają, stwierdzając znamienne podo-

bieństwa w charakterystyce początkowej (w tym średnicy ZTN), jak i w zaobserwowanym wpływie na wartości ciśnienia tętniczego w badaniu CORAL oraz w nierandomizowanych badaniach stentowych przeprowadzonych pod kontrolą *Food and Drug Administration* (FDA).

KOMENTARZ

Andrzej Januszewicz, Aleksander Prejbisz

Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii w Warszawie

W przeprowadzonych na przestrzeni ostatnich dwóch dekad badaniach klinicznych nie wykazano jednoznacznie korzystnego wpływu zabiegu rewaskularyzacji zwężenia tętnicy nerkowej (ZTN) na kontrolę ciśnienia tętniczego, poprawę funkcji nerek czy zmniejszenie śmiertelności pacjentów z miażdżycowym ZTN.

W opublikowanym w 2009 roku badaniu znanym pod akronimem ASTRAL (*Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions*) nie stwierdzono różnic między grupą poddaną rewaskularyzacji (i leczeniu farmakologicznemu) a grupą leczoną wyłącznie zachowawczo pod względem głównego punktu końcowego, jaki stanowiła ocena funkcji nerek. Nie obserwowano ponadto różnic pod względem wpływu na drugorzędowe punkty końcowe — wysokość ciśnienia tętniczego, częstość powikłań nerkowych, zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz częstości zgonów. W ocenianej grupie nie uwzględniono jednak chorych, którzy mogą odnieść szczególne korzyści z zabiegu implantacji stentu nerkowego.

Dlatego z tak dużym zainteresowaniem należy przyjąć przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych pod auspicjami Narodowego Instytutu Zdrowia badanie znane pod akronimem CORAL, a którego wyniki opublikowano na początku 2014 roku na łamach czasopisma „*New England Journal of Medicine*”.

Jest ono największym randomizowanym badaniem porównującym wpływ leczenia farmakologicznego z leczeniem obejmującym zarówno zabieg

rewaskularyzacji, jak i leczenie zachowawcze. Do programu włączono 947 chorych w średnim wieku 69 lat z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym — u wysokiego odsetka chorych współistniała bowiem cukrzyca (32%), choroba wieńcowa (26%), niewydolność serca (12%) czy zaburzenia lipidowe (89%).

W podsumowaniu wyników badania CORAL stwierdzono, że u chorych z miażdżycowym ZTN zabieg rewaskularyzacji nie wiązał się z dodatkową korzyścią w odniesieniu do zmniejszenia częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych, zdarzeń sercowo-naczyniowych, poprawy funkcji nerek i obniżenia częstości powikłań nerkowych w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie farmakologicznie. Zaznaczono, że uzyskany w grupie leczonej interwencyjnie bardziej wyrażony efekt hipotensyjny nie miał klinicznego odzwierciedlenia w zmniejszeniu częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Interpretując wyniki badania CORAL, należy jednak brać pod uwagę jego pewne ograniczenia, które podkreślają sami autorzy. Odnosząc wyniki badania CORAL do praktyki klinicznej, trzeba podkreślić, że dotyczą one przede wszystkim starszych wiekowo chorych ze ZTN i skurczowym nadciśnieniem tętniczym lub upośledzoną funkcją nerek i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Autorzy badania zaznaczają, że do programu nie włączano chorych z ZTN o etiologii dysplazji włóknisto-mięśniowej w młodszych dekadach wiekowych, a u których zabieg rewaskularyzacji może wiązać się z potencjalnie bardziej wyrażonymi klinicznymi korzyściami.

Ponadto kryteria włączenia do badania zmieniały się w trakcie jego trwania, do badania włączono także mniejszą liczbę pacjentów niż pierwotnie zakładano, co spowodowało wydłużenie czasu obserwacji dla zachowania przyjętych założeń statystycznych. Brak również informacji na temat długości trwania nadciśnienia tętniczego.

Należy podkreślić, że w obydwu grupach po włączeniu do badania modyfikowano i intensyfikowano stosowane leczenie farmakologiczne — schemat założony protokołem obejmował stosowanie antagonisty receptora angiotensyny II (kandesartan) z hydrochlorotiazdem lub bez niego, antagonisty wapnia (amlodipina) i statyny (atorwastatyna). Średnie obniżenie ciśnienia tętniczego w toku całego badania wynosiło 16–17 mm Hg i już po 3 miesiącach od włączenia do badania średnie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego w porównywanych grupach wynosiły mniej niż 140 mm Hg.

W ograniczeniach do badania CORAL zwrócono uwagę, że decyzję o wykonaniu zabiegu rewaskularyzacji przed randomizacją pozostawiono indywidualnej decyzji lekarza prowadzącego. W ocenianej grupie — podobnie jak w badaniu ASTRAL — nie

wyodrębniono zatem chorych, którzy mogą odnieść szczególne, ujęte we współczesnych wytycznych, korzyści z zabiegu implantacji stentu nerkowego. Dotyczy to zwłaszcza chorych z ciężkim opornym nadciśnieniem tętniczym, nagłym pojawieniem się niewydolności nerek czy wreszcie z zespołem Pickeringa, obejmującego w obrazie klinicznym między innymi epizodyczne, nawracające obrzęki płuc u chorych z ZTN. Ponadto badanie CORAL nie pozwala również na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków odnośnie wpływu rewaskularyzacji dla stopnia zwężenia tętnicy nerkowej powyżej 80%.

Podsumowując, badanie CORAL należy zaliczyć do największego i dobrze zaplanowanego badania klinicznego wskazującego, że przy kwalifikacji chorego do zabiegu rewaskularyzacji decyzja odnośnie sposobu leczenia powinna być podejmowana zawsze indywidualnie, na podstawie dotychczasowego obrazu klinicznego i przebiegu choroby. Wyniki badania CORAL podkreślają — niezależnie od decyzji odnośnie rewaskularyzacji — niewątpliwie korzyści z intensywnego leczenia hipotensyjnego i hipolipemizującego u chorych obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym z miażdżycowym ZTN.

Adres do korespondencji: dr n. med. Aleksander Prejbisz
Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii w Warszawie
ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa
tel.: (022) 34-34-339, faks: (022) 34-34-517
e-mail: aprejbisz@ikard.pl

