

Algorytm wyboru terapii hipotensyjnej — krajobraz po badaniu ASCOT-BPLA

Marcin Grabowski, Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie

WSTĘP

Z jednej strony, nadciśnienie tętnicze jest jednym z ważniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka przedwczesnych zgonów w krajach rozwiniętych. Z drugiej strony, leczenie hipotensyjne umożliwia skuteczne zmniejszenie ryzyka zgonu i rozwoju schorzeń układu sercowo-naczyniowego jako powikłań nadciśnienia tętniczego. Mimo udowodnionego wpływu skutecznej kontroli ciśnienia tętniczego na poprawę rokowania pacjentów, nadal pozostają pytania dotyczące strategii wyboru początkowej terapii oraz algorytmu doboru kolejnych leków stosowanych w politerapii.

Na część pytań w tym zakresie miały odpowiedzieć wyniki ostatnio opublikowanego badania *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes in the Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA). Jego celem było porównanie skuteczności dwóch strategii terapeutycznych: „starszej” — polegającej na stosowaniu leku β -adrenolitycznego w skojarzeniu z diuretykiem (atenolol i diuretyk tiazydowy) i „nowszej” — w ramach której podawano antago-

nistę wapnia i inhibitor konwertazy angiotensyny (amlodipinę i perindopril) w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez udokumentowanej choroby wieńcowej.

PROTOKÓŁ BADANIA

Badanie ASCOT-BPLA było prospektywnym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniem klinicznym, w którym uczestniczyli chorzy w wieku 40–79 lat z nadciśnieniem tętniczym. W kryteriach włączenia pacjentów do tychczas nieleczonych hipotensyjnie uwzględniano wartości ciśnienia większe lub równe 160/100 mm Hg, natomiast pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipotensyjny — większe lub równe 140/90 mm Hg. Dodatkowo u każdej z osób włączanych do badania występowały co najmniej trzy inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego spośród takich, jak: cechy przerostu lewej komory, nieprawidłowy elektrokardiogram, cukrzyca typu 2, choroba naczyń obwodowych, przebyte zdarzenie mózgowie (udar lub przejściowy epizod niedokrwienne), płęć męska, wiek co najmniej 55 lat, mikroalbuminuria lub proteinuria, palenie tytoniu, stosunek stężeń cholesterolu całkowitego do cholesterolu frakcji HDL wynoszący ponad 6, dodatni wywiad rodzinny, inne schorzenia naczyniowe.

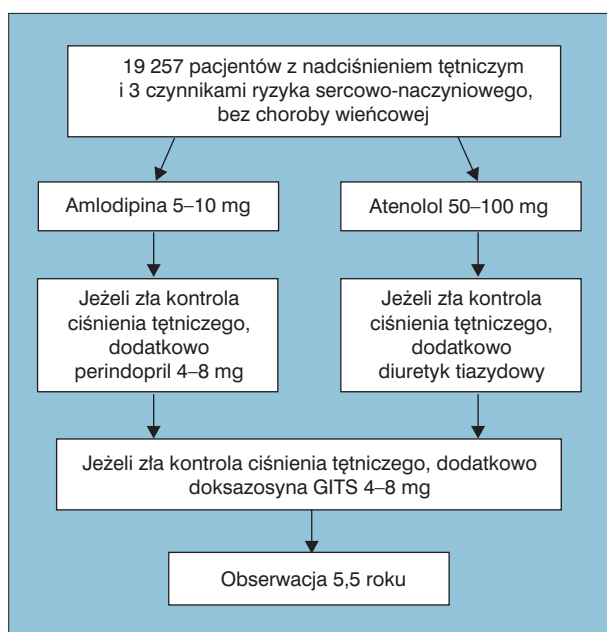
Do badania **nie włączano** pacjentów po przebytym zawale serca, ak-

tualnie leczonych z powodu choroby wieńcowej, po zdarzeniu naczyniowo-mózgowym w okresie ostatnich 3 miesięcy, ze stężeniem triglicerydów powyżej 4,5 mmol/l, z niewydolnością serca, ze źle kontrolowanymi zaburzeniami rytmu czy innymi poważnymi zaburzeniami biochemicznymi lub hematologicznymi.

Pacjentów losowo przydzielono do grup objętych dwoma strategiami terapeutycznymi: stosowaniem amlodipiny (5–10 mg) z możliwością dołączenia perindoprilu (4–8 mg) w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego (**terapia z zastosowaniem amlodipiny**) lub leczeniem atenololem (50–100 mg) z możliwością dołączenia diuretyku tiazydowego (bendroflumetazydu 1,25–2,5 mg z suplementacją potasu) w przypadku złej kontroli ciśnienia tętniczego (**terapia z zastosowaniem atenololu**). Lekiem hipotensyjnym trzeciego wyboru w obu grupach była doksazosyna GITS w dawce 4–8 mg. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego określono jako ciśnienie poniżej 130/80 mm Hg u chorych na cukrzycę i poniżej 140/90 mm Hg u pozostałych osób. Początkowo zaplanowane na dłuższy czas obserwacji badanie, na wniosek komitetu nadzorującego bezpieczeństwo, zakończono wcześniej, ze względu na możliwy gorszy efekt stosowania atenololu z tiazydem w porówna-

Adres do korespondencji:

dr med. Marcin Grabowski
I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa
e-mail: marcin.grabowski@amwaw.edu.pl



Rycina 1. Schemat badania *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes in the Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA)*

niu z terapią, w ramach której podawano amlodipinę. W konsekwencji analizowany okres obserwacji wynosił ponad 5 lat. Schemat badania przedstawiono na rycinie 1.

PUNKTY KOŃCOWE BADANIA

Za **pierwszorzędowy punkt końcowy** badania przejęto wpływ długotrwałego stosowania poszczególnych strategii terapeutycznych na ryzyko wystąpienia zawału serca (z uwzględnieniem tzw. niemych zawałów) lub zgonu z powodu choroby wieńcowej. **Drugorzędowe punkty końcowe** uwzględniały wszystkie zgony, udary mózgu, zawały serca (bez tzw. niemych zawałów), wszystkie zdarzenia wieńcowe, wszystkie zdarzenia i procedury sercowo-naczyniowe oraz wystąpienie niewydolności serca. **Trzeciorzędowe punkty końcowe** obejmowały: nieme zawały serca, niestabilną chorobę wieńcową, stabilną chorobę wieńcową, chorobę naczyń obwodowych, groźne dla życia zaburzenia rytmu serca, cukrzycę *de novo* oraz upośledzenie funkcji nerek.

CHARAKTERYSTYKA BADANEJ GRUPY

W sumie do badania włączono 19 257 pacjentów w średnim wieku 63 lat; 95% z nich były to osoby rasy białej, przy czym 77% stanowili mężczyźni. U 11% pacjentów stwierdzono w wywiadzie przebyte zdarzenie mózgowo, u 27% — cukrzycę, u 22% — cechy przestroju lewej komory, a u 6% — chorobę naczyń obwodowych. Wyjściowe średnie ciśnienie tętnicze wynosiło 164/95 mm Hg; ponad 80% pacjentów stosowało wcześniej leczenie hipotensyjne, a 36% przyjmowało co najmniej dwa leki.

DOŁĄCZENIE DRUGIEGO LEKU HIPOTENSYJNEGO

W przypadku niezadowalającej kontroli ciśnienia tętniczego protokół badania obligował do dołączenia drugiego leku hipotensyjnego: w grupie przyjmującej amlodipinę — **perindoprilu**, a w grupie otrzymującej atenolol — **diuretyku tiazydowego**. Przez cały okres badania średnio połowa chorych z grupy stosującej amlodipinę i 55% pacjentów z grupy leczonej atenolem otrzymywało dodatkowo odpowiednio perindopril

lub diuretyk tiazydowy, w celu prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego. Pod koniec badania 78% pacjentów otrzymywało co najmniej dwa leki hipotensyjne, a monoterapię stosowało zaledwie 15% pacjentów w grupie leczonej amlodipiną i 9% w grupie przyjmującej atenolol.

WPŁYW NA „MIĘKKIE” PUNKTY KOŃCOWE

Efekt hipotensyjny

W obu grupach terapeutycznych osiągnięto istotną redukcję ciśnienia tętniczego — obserwowano spadek wyjściowego średniego ciśnienia równego 164/95 mm Hg do średniego ciśnienia tętniczego pod koniec badania wynoszącego 137/78 mm Hg (obniżenie o 27/17 mm Hg). Pod koniec badania ponad 50% pacjentów (32% w grupie chorych na cukrzycę i 60% osób bez cukrzycy) osiągnęło docelowe wartości ciśnienia tętniczego.

W grupie stosującej amlodipinę osiągnięto jednak istotnie silniejszy efekt hipotensyjny niż w grupie leczonej atenolem (śr. różnica 2,7/1,9 mm Hg), a największą różnicę obserwowano po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii (śr. różnica 5,9/2,4 mm Hg).

Profil metaboliczny

Pacjenci leczeni amlodipiną w porównaniu z otrzymującymi atenolol pod koniec badania wykazywali istotnie korzystniejszy profil metaboliczny, charakteryzujący się wyższym stężeniem cholesterolu frakcji HDL (śr. o 0,1 mmol/l) oraz niższym wskaźnikiem masy ciała (śr. o 0,3 kg/m²), stężeniem triglicerydów (śr. o 0,3 mmol/l), kreatyniny (śr. o 5,3 μmol/l) i glukozy (śr. o 0,2 mmol/l).

WPŁYW NA „TWARDE” PUNKTY KOŃCOWE

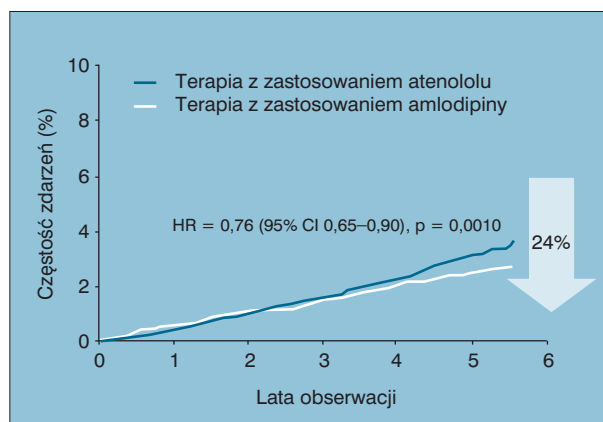
Analizując wpływ na pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon z powo-

du choroby wieńcowej, zawał serca, włącznie z niemym zawałem), osiągnięto 10-procentowe zmniejszenie ryzyka w grupie leczonej amlodipiną, jednak wynik ten nie uzyskał istotności statystycznej. Wykazano natomiast istotny statystycznie wpływ amlodipiny na wszystkie (z wyjątkiem niewydolności serca) drugorzędowe punkty końcowe: 13-procentową redukcję złożonego punktu końcowego (zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca, bez niemych zawałów), 13-procentowe ograniczenie liczby zdarzeń wieńcowych, 24-procentowe zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (ryc. 2), 16-procentową redukcję liczby zdarzeń i procedur sercowo-naczyniowych (ryc. 3), 11-procentowe ograniczenie śmiertelności całkowitej oraz 23-procentowe zmniejszenie liczby udarów mózgu.

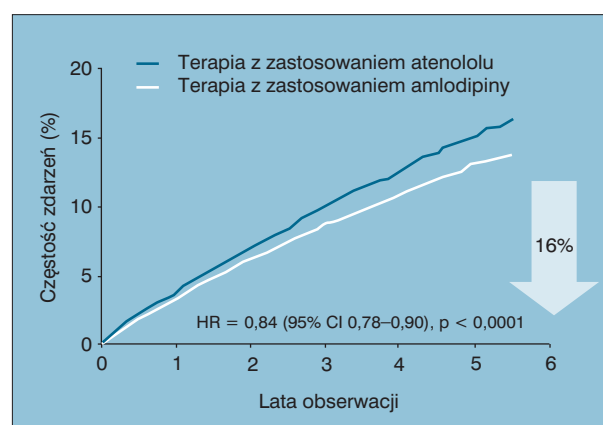
Analiza retrospektywna wykazała również istotną, 16-procentową redukcję złożonego punktu końcowego, obejmującego śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu, i 14-procentową redukcję złożonego punktu końcowego, składającego się z pierwotnego punktu końcowego lub rewaskularyzacji wieńcowej.

Analizując wpływ na trzeciorzędowe punkty końcowe, w grupie terapii z zastosowaniem amlodipiny zaobserwowano istotne statystycznie 32-procentowe zmniejszenie występowania niestabilnej choroby wieńcowej, 35-procentowe obniżenie częstości choroby naczyń obwodowych, 30-procentową redukcję ryzyka rozwoju cukrzycy *de novo* (ryc. 4) oraz 15-procentowe ograniczenie upośledzenia funkcji nerek w porównaniu z grupą leczoną atenololem.

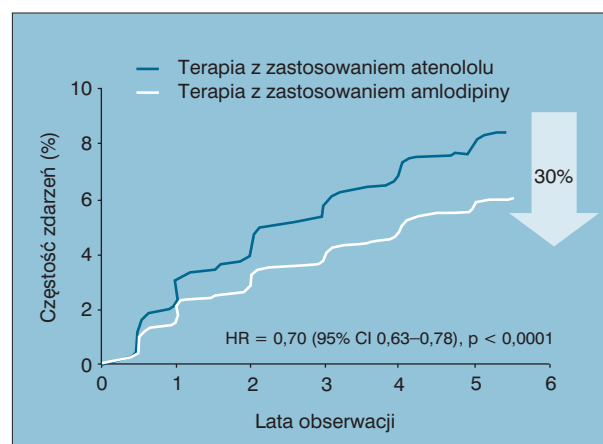
Podsumowanie wyników wpływu terapii na punkty końcowe przedstawiono w tabeli 1.



Rycina 2. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w zależności od grupy terapeutycznej; obserwowano 24-procentowe zmniejszenie ryzyka na korzyść terapii z zastosowaniem amlodipiny



Rycina 3. Częstość zdarzeń i procedur sercowo-naczyniowych w zależności od grupy terapeutycznej; obserwowano 16-procentowe zmniejszenie ryzyka na korzyść terapii z zastosowaniem amlodipiny



Rycina 4. Występowanie cukrzycy *de novo* w zależności od grupy terapeutycznej; obserwowano 30-procentowe zmniejszenie ryzyka na korzyść terapii z zastosowaniem amlodipiny

TOLERANCJA TERAPII

Obie terapie były porównywalnie tolerowane. W trakcie badania około

25% uczestników zaprzestało leczenia z powodu działań niepożądanych (bez różnic między grupami). Obserwowa-

Tabela 1. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia punktów końcowych na korzyść terapii z zastosowaniem amlodipiny w porównaniu z terapią atenololem (wszystkie wyniki istotne statystycznie, z wyjątkiem*)

Punkt końcowy	Zmniejszenie ryzyka (%) na korzyść terapii z użyciem amlodipiny
Pierwszorzędowy punkt końcowy	
Zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca, włącznie z niemymi zawałami	10%*
Drugorzędowe punkty końcowe	
Zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca, bez niemych zawałów	13%
Zdarzenia wieńcowe	13%
Zdarzenia i procedury sercowo-naczyniowe	16%
Śmiertelność całkowita	11%
Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych	24%
Udar mózgu	23%
Niewydolność serca	16%*
Trzeciorzędowe punkty końcowe	
Niestabilna choroba wieńcowa	32%
Choroba naczyń obwodowych	35%
Cukrzyca <i>de novo</i>	30%
Upośledzona funkcja nerek	15%
Analiza <i>post hoc</i>	
Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu	16%
Zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca, włącznie z niemymi zawałami, lub rewaskularyzacja wieńcowa	14%

no jednak istotnie statystycznie częstsze poważne zdarzenia niepożądane u pacjentów z grupy przyjmującej atenolol w porównaniu z otrzymującymi amlodipinę (3% vs. 2%; $p < 0,0001$).

INTERPRETACJA WYNIKÓW

W badaniu ASCOT-BPLA wykazano, że łączna terapia **antagonistą wapnia i inhibitorem konwertazy angiotensyny** w porównaniu z terapią **lekiem β -adrenolitycznym i diuretykiem tiazydowym** zapewniała lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego przy mniejszej liczbie działań niepożądanych i rzadszej konieczności włączania kolejnych leków hipotensyjnych, ale — co jest najważniejsze — zmniejszała śmiertelność i zachorowalność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Stosowanie „**nowszej**” strategii terapeutycznej z użyciem antagonisty wapnia i inhibitora konwertazy angiotensyny wiązało się z istotnym statystycznie 10–24-procentowym zmniejszeniem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Warto zaznaczyć, że korzystny efekt redukcji liczby zdarzeń i procedur sercowo-naczyniowych w grupie poddanej terapii amlodipiną obserwowano we wszystkich podgrupach pod względem wieku, płci, faktu palenia tytoniu, występowania cukrzycy, otyłości, przerostu lewej komory serca, choroby naczyniowej, dysfunkcji nerek czy zespołu metabolicznego.

Spośród większości badań obejmujących pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ASCOT-BPLA wyróżnia się osiągniętą znaczną redukcją ciśnienia tętniczego w porównaniu z wartościami wyjściowymi (śr. spadek o 27/17 mm Hg). Co więcej, mimo wysokich wartości wyjściowych (śr. 164/95 mm Hg), u ponad 50% pacjentów pod koniec badania uzyskano docelowe wartości ciśnienia tętniczego. Osiągnięty efekt hipotensyjny wskazuje na dużą skuteczność algorytmów leczenia, zgodnie z którymi w przypadku niezadowolającej kontroli ciśnienia tętniczego zaleca się zwiększanie dawek i dołączanie kolejnych leków hipotensyjnych. Średnia liczba przyjmowanych przez pacjentów preparatów hipotensyjnych w badaniu wyniosła 2,2; około 40% chorych przyjmowało również inne leki hipotensyjne, a 8% osób otrzymywało co najmniej cztery leki. Potwierdza to, że badanie w istocie przebiegło tak, jak autorzy pierwotnie zaplanowali i w większości przypadków dotyczyło skojarzonej terapii hipotensyjnej z wykorzystaniem różnych strategii.

Na zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych z pewnością istotnie wpływała większa skuteczność amlodipiny/perindoprilu w obniżaniu ciśnienia tętniczego. Jednak większa redukcja ciśnienia skurczowego o średnio 2,7 mm Hg spowodowałaby mniejszy spodziewany efekt redukcji ryzyka (4–8% dla zdarzeń wieńcowych i 11% dla udarów) niż obserwowany w badaniu ASCOT-BPLA. Efekt ten można częściowo tłumaczyć osiągniętą poprawą „profilu metabolicznego” w grupie poddanej terapii antagonistą wapnia i inhibitorem konwertazy angiotensyny, przejawiającą się obniżeniem wskaźnika masy ciała, stężenia triglicerydów, kreatyniny i glukozy oraz podwyższeniem stężenia cholesterolu frakcji HDL.

Również zmniejszona częstość cukrzycy *de novo* mogła wpłynąć na poprawę rokowania w tej grupie pacjentów — zastosowanie strategii z użyciem amlodipiny o prawie 1/3 zmniejszyło ryzyko wystąpienia cukrzycy.

Wydaje się, że osiągnięty lepszy efekt hipotensyjny i redukcja liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych mogą nie tyle wiązać się z rodzajem zastosowanej początkowo terapii (antagonista wapnia lub lek β -adrenolityczny), ale raczej być spowodowane różnicą w zakresie skuteczności dwóch strategii politerapii i korzystniejszym skojarzeniem dwóch leków: antagonisty wapnia i inhibitora konwertazy angiotensyny w porównaniu z terapią skojarzoną atenololem i diuretykiem tiazydowym. Leczenie skojarzone prowadzono przez większość okresu badania. W grupie stosującej amlodipinę już w pierwszym roku badania 46% pacjentów otrzymywało perindopril, a pod koniec badania odsetek ten wzrósł do 64%. Podobnie w grupie leczonej atenololem dla diuretyku tiazydowego odsetek ten wynosił odpowiednio 57% i 69%.

Mimo trendu w kierunku redukcji pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z powodu choroby wieńcowej lub zawał serca, włącznie z niemymi zawałami), w grupie przyjmującej amlodipinę/perindopril efekt ten nie uzyskał istotności statystycznej. Można próbować to wyjaśnić, po pierwsze, przedwczesnym zakończeniem badania, co spowodowało

mniejszą całkowitą liczbę zdarzeń, które wystąpiły w trakcie obserwacji. Po drugie, należy zauważyć, że w trakcie badania istotnie wzrosła częstość leczenia przyczynowego choroby wieńcowej za pomocą rewaskularyzacji naczyniowej, co również wpłynęło na mniejszą częstość zdarzeń w całej badanej grupie.

Pewien niepokój budzi jednak fakt występowania istotnie większego tętna u pacjentów w grupie leczonej amlodipiną w porównaniu ze stosującą atenolol (śr. więcej o 11 uderzeń/min). Mogło to wynikać z bezpośredniego działania leku β -adrenolitycznego, ale może również wskazywać na pewne odruchowe przyspieszenie czynności serca obserwowane po zażyciu antagonisty wapnia. W populacji badania ASCOT-BPLA dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez choroby wieńcowej nie miało to znaczenia, ale w grupie pacjentów z udokumentowaną chorobą wieńcową mogłoby spowodować zmniejszenie lub nawet zniesienie korzystnego wpływu terapii na zdarzenia wieńcowe.

Podsumowując, wyniki badania ASCOT-BPLA mogą się przełożyć na zmianę dotychczasowej praktyki klinicznej, sugerując indywidualny dobór początkowej terapii hipotensyjnej. Zapewne znajdą swój oddźwięk w kolejnych aktualizacjach standardów leczenia nadciśnienia tętniczego. Dla przypomnienia, w zaleceniach *Joint National Committee 7 (JNC 7)*

w obecnej wersji jako pierwszy wybór rekomenduje się diuretyk tiazydowy, a zalecenia brytyjskie wskazują na lek β -adrenolityczny. Tym bardziej, że badanie ASCOT, z udziałem głównie pacjentów rasy białej, jest bardziej reprezentatywne dla populacji europejskiej niż badanie *Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*, w którym istotny odsetek stanowili pacjenci rasy czarnej, a to właśnie głównie na podstawie wyników tego badania zaproponowano w nadciśnieniu tętniczym początkową terapię lekiem diuretycznym.

Na zakończenie trzeba wspomnieć, że w badaniu równoległe prowadzono tak zwane ramię statynowe, w którym badano wpływ stosowania atorwastatyny. Łączna analiza danych wskazuje na 48-procentowe zmniejszenie ryzyka zawału serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz 44-procentowe obniżenie ryzyka udaru w grupie pacjentów otrzymujących amlodipinę/perindopril i atorwastatynę w porównaniu z pacjentami przyjmującymi atenolol/diuretyk tiazydowy i placebo.

PIŚMIENNICTWO

1. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp. 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 (9489): 895–906.