

Terapia opornego nadciśnienia tętniczego — badanie PATHWAY-2, czyli spironolakton kontratakuje

Management of resistant hypertension. PATHWAY-2 trial
— spironolactone strikes back

Krzysztof Narkiewicz

Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze definiuje się jako oporne, gdy terapia oparta na diuretyku i dwóch innych lekach, należących do różnych klas leków hipotensyjnych, nie prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego do wartości poniżej 140/90 mm Hg. Celem pracy jest przypomnienie zasad terapii nadciśnienia opornego zawartych w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2015 roku oraz omówienie najważniejszych wyników opublikowanych w ostatnim czasie badań PATHWAY-2 i SPRINT. W badaniu PATHWAY-2 wykazano, że spironolakton jest najskuteczniejszym lekiem czwartego rzutu w terapii chorych z nadciśnieniem opornym. W badaniu SPRINT dążenie do wartości ciśnienia skurczowego poniżej 120 mm Hg, w porównaniu z celem terapii wynoszącym mniej niż 140 mm Hg, prowadziło do zmniejszenia chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej. Wyniki tych badań z pewnością wpłyną na kształt przyszłych zaleceń dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (6), 341–346

Słowa kluczowe: oporne nadciśnienie tętnicze, spironolakton, antagoniści aldosteronu, randomizowane badania kliniczne

ABSTRACT

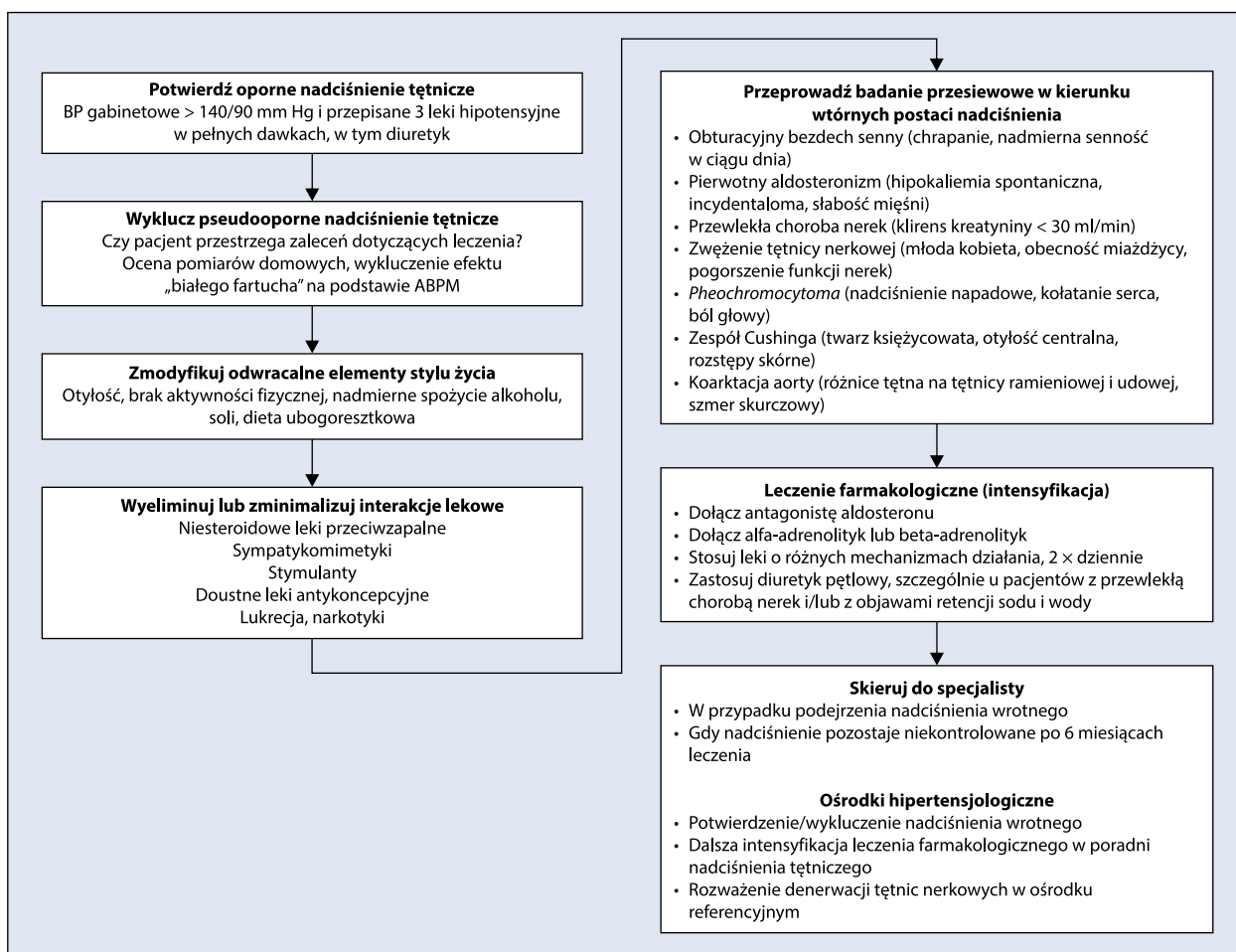
Hypertension is defined as resistant to treatment when a therapy including a diuretic and two other antihypertensive drugs belonging to different classes fails to lower blood pressure to values below 140/90 mm Hg. This review summarizes the current recommendations of the Polish Society of Hypertension regarding management of resistant hypertension. Furthermore, it presents the key results of two recently completed randomized studies: PATHWAY-2 and SPRINT. The PATHWAY-2 study has shown that spironolactone is the most effective add-on drug for the treatment of resistant hypertension. In the SPRINT trial, targeting systolic blood pressure of less than 120 mm Hg, as compared with less than 140 mm Hg, resulted in lower rates of fatal and nonfatal major cardiovascular events. The results of these trials will certainly influence future hypertension guidelines.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (6), 341–346

Key words: resistant arterial hypertension, spironolactone, aldosterone antagonists, randomized clinical trials

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz
Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7c, 80–952 Gdańsk
tel./faks 58 349 25 03
e-mail: knark@gumed.edu.pl



Rycina 1. Algorytm postępowania w opornym nadciśnieniu tętniczym (przedrukowano za zgodą z [1]); BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze; ABPM (*ambulatory blood pressure monitoring*) — ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego

WPROWADZENIE

Oporne nadciśnienie tętnicze definiuje się tradycyjnie jako wartość ciśnienia 140/90 mm Hg lub wyższą w przypadku stosowania trzech leków hipotensyjnych (w tym diuretyku), właściwie skojarzonych i w maksymalnych tolerowanych dawkach [1]. Szacuje się, że na podstawie tak sformułowanej definicji dalszej diagnostyki nadciśnienia opornego wymaga 10–20% ogólnej populacji chorych [2, 3]. Chorzy z opornym nadciśnieniem tętniczym charakteryzują się wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym niż chorzy z dobrze kontrolowanym ciśnieniem tętniczym [4].

Od czasu opublikowania najnowszych zaleceń Polskiego Towar-

zystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) w maju 2015 roku zakończono dwa bardzo ważne badania dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego — badanie PATHWAY-2 [5] dokumentujące przewagę spironolaktonu nad alfa-adrenolitykami i beta-adrenolitykami w terapii chorych z nadciśnieniem opornym oraz badanie SPRINT [6] wskazujące na korzyści z intensywnej (docelowe skurczowe ciśnienie tętnicze [SBP, *systolic blood pressure*] < 120 mm Hg) terapii hipotensyjnej. Celem niniejszego omówienia jest przypomnienie zasad terapii nadciśnienia opornego zawartych w zaleceniach PTNT 2015, omówienie najważniejszych wyników badań PATHWAY-2 i SPRINT

oraz przedstawienie implikacji tych badań dla codziennej praktyki klinicznej.

ZASADY TERAPII NADCIŚNIENIA OPORNEGO W ZALECENIACH PTNT 2015

Ogólne zasady postępowania w tej grupie chorych przedstawiono na rycinie 1 oraz w tabeli 1.

W zaleceniach PTNT podkreślono, że najczęściej obserwuje się pozorną oporność nadciśnienia tętniczego na leczenie z powodu nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych [7]. Wśród innych ważnych przyczyn pozornej oporności należy wymienić niewłaściwe leczenie (m.in. zbyt małe dawki leków i brak diuretyku w tera-

Tabela 1. Podstawowe zasady terapii hipotensyjnej u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym (przedrukowano za zgodą z [1])

Przed wdrożeniem dodatkowej terapii należy wykluczyć pozorną oporność i wyeliminować usuwalne przyczyny oporności

U pacjentów nieskutecznie leczonych lekiem blokującym układ RAA, diuretykiem oraz antagonistą wapnia w maksymalnych dawkach należy dołączyć antagonistę aldosteronu

W kolejnym kroku należy dołączyć alfa-adrenolityk (doksazosyna) lub beta-adrenolityk (preferowane wazodylatacyjne)

W kolejnym kroku należy zamienić diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny na pętlowy, w szczególności przy znacznym upośledzeniu funkcji nerek

W kolejnym kroku należy rozważyć dołączenie leku bezpośrednio rozszerzającego tętniczkę (dihydralazyna) lub działającego ośrodkowo (klonidyna)

W wyjątkowych przypadkach rzeczywistego opornego nadciśnienia tętniczego, po wyczerpaniu wszystkich powyższych zaleceń farmakoterapii, można rozważyć procedury inwazyjne (denerwację nerek)

Kwalifikację do ewentualnego zabiegu denerwacji nerek pozostawia się hipertensjologom, a wykonanie kardiologom inwazyjnym w wyspecjalizowanych ośrodkach

RAA — renina–angiotensyna–aldosteron

pii skojarzonej) oraz wzrost ciśnienia mierzonego w warunkach klinicznych (efekt „białego fartucha”).

Za najczęstsze, w wielu przypadkach możliwe do usunięcia, przyczyny oporności na leczenie uznaje się:

- 1) brak modyfikacji stylu życia, w tym zwiększenie masy ciała i nadużywanie alkoholu;
- 2) przyjmowanie leków i substancji powodujących wzrost ciśnienia tętniczego;
- 3) nierozpoznana wtórna postać nadciśnienia tętniczego (m.in. obturacyjny bezdech senny, choroby nerek, pierwotny hiperaldosteronizm oraz zwężenie tętnicy nerkowej);
- 4) przeciążenie objętościowe (spowodowane nieodpowiednim leczeniem diuretykami, postępującą dysfunkcją nerek, znacznym spożyciem sodu);
- 5) zaawansowane i nieodwracalne uszkodzenia naczyń.

Zalecanym i skutecznym schematem trójlekowej terapii hipotensyjnej są 1) lek hamujący układ renina–angiotensyna, 2) diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny oraz 3) antagonist

wapnia. U części chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym zamiana dotychczas stosowanych leków na ten schemat trójlekowy może prowadzić do normalizacji ciśnienia tętniczego.

W zaleceniach PTNT zaznaczono, że w przypadku braku skuteczności terapii trójlekowej w kolejnym kroku należy zastosować antagonistę aldosteronu (tab. 1). Należy zwrócić uwagę, że zalecenia PTNT różnią się pod tym względem od zaleceń *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC) z 2013 roku [8], w których antagonistów aldosteronu stawiano na równi z innymi lekami czwartego rzutu (m.in. alfa-adrenolitykami). W obu dokumentach zwrócono uwagę, że leczenie inwazyjne można rozważyć dopiero po wyczerpaniu wszystkich wyżej wymienionych metod farmakologicznych.

WĄTPLIWOŚCI DOTYCZĄCE SPIRONOLAKTONU PRZED BADANIEM PATHWAY-2

Dobry efekt hipotensyjny antagonistów aldosteronu (zwłaszcza

spironolaktonu), nawet w małych dawkach (25–50 mg/d.), u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym był znany od blisko 10 lat [9, 10]. Należy podkreślić, że efekt ten jest szczególnie silnie wyrażony u chorych, u których wartości ciśnienia tętniczego są wysokie, ale jest niezależny od wieku chorych ani stężenia potasu (tab. 2) [11].

Koronnym argumentem sceptyków szerokiego stosowania spironolaktonu w tej grupie chorych było pojawienie się na rynku eplerenonu — selektywnego antagonisty aldosteronu o ugruntowanej pozycji w terapii niewydolności serca [12] i niskim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych [13, 14]. Wprawdzie we wcześniejszych pracach wskazywano, że obniżenie ciśnienia tętniczego może być większe w wyniku stosowania spironolaktonu niż eplerenonu (tab. 2) [11], ale wiele pytań dotyczących spironolaktonu pozostawało bez odpowiedzi. W opublikowanych badaniach porównywano spironolakton na tle placebo, a nie innych leków hipotensyjnych. Za najważniejsze można było uznać następujące wątpliwości:

- 1) czy obniżenie ciśnienia tętniczego w wyniku stosowania spironolaktonu, jako leku czwartego rzutu u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, jest większe niż w wyniku stosowania alfa- i beta-adrenolityków?
- 2) czy korzystny efekt hipotensyjny spironolaktonu obserwuje się u wszystkich chorych i nie jest ograniczony do przypadków nadciśnienia niskoreninowego?
- 3) jak wygląda tolerancja leczenia spironolaktonem na tle leków sympatykolytycznych?

Odpowiedź na te pytania była celem badania PATHWAY-2, którego

Tabela 2. Obniżenie ciśnienia tętniczego w trakcie terapii antagonistami aldosteronu — wyniki metaanalizy Liu G i wsp. (na podstawie [11])

Zmienna	Liczba badań	SBP [mm Hg]		DBP [mm Hg]	
		Spadek (95% CI)	p (między grupami)	Spadek (95% CI)	p (między grupami)
Wyjściowe SBP [mm Hg]					
> 150	5	-23 (-25, -21)	0,002	-	-
≤ 150	5	-15 (-20, -11)		-	-
Zastosowany lek					
spironolakton	10	-21 (-24, -19)	0,11	-8 (-10, -6)	0,18
eplerenon	2	-11 (-24, 2)		-5 (-9, -2)	
Wiek chorych (lata)					
> 62	6	-21 (-27, -15)	0,38	-9 (-11, -7)	0,55
≤ 62	7	-18 (-23, -12)		-7 (-11, -4)	
Stężenie potasu [mmol/l]					
> 4	5	-21 (-27, -15)	0,37	-7 (-11, -4)	0,89
≤ 4	6	-16 (-25, -8)		-8 (-11, -4)	

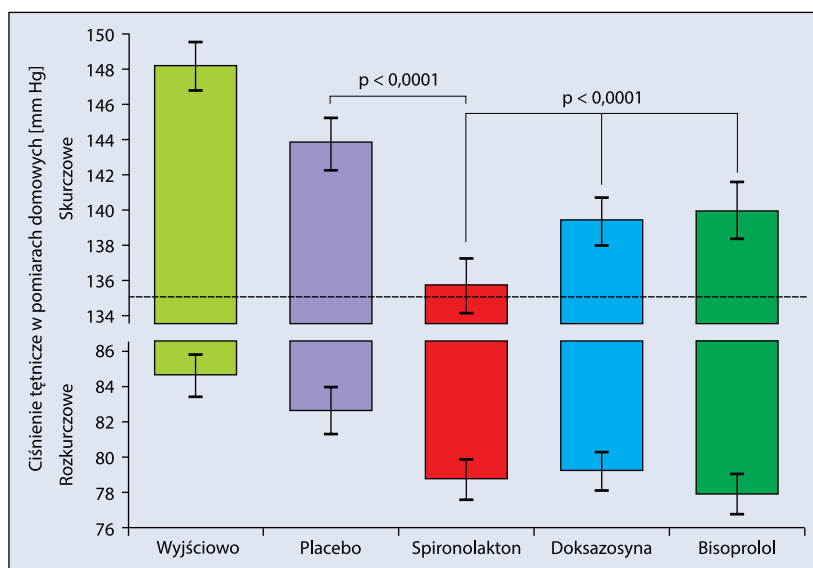
SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; CI (confidence interval) — przedział ufności

wyniki zostały przedstawione pod koniec sierpnia 2015 roku na kongresie ESC w Londynie, a następnie opublikowane w czasopiśmie „Lancet” [5].

WYNIKI BADANIA PATHWAY-2

Badaniem objęto 335 chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym (średnia wieku 61 ± 10 lat), u których mimo stosowania terapii trójlekowej (inhibitor konwertazy angiotensyny lub sartan + antagonist wapnia + + diuretyk tiazydopodobny) nie uzyskano normalizacji ciśnienia tętniczego. Podczas trwającej rok obserwacji do dotychczasowego leczenia dodawano w sposób randomizowany spironolakton (25–50 mg), bisoprolol (5–10 mg), doksazosynę (4–8 mg) lub placebo. Każdy z tych leków oraz placebo stosowano 12 tygodni. W analizie uwzględniono nie tylko pomiary ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim, ale również pomiary domowe.

Na rycinie 2 przedstawiono kluczowe dane dotyczące zmian ciśnienia tętniczego w pomiarach do-



Rycina 2. Ciśnienie tętnicze (pomiary domowe) w badaniu PATHWAY-2 (opracowano na podstawie [5])

możnych. Okazało się, że obniżenie ciśnienia tętniczego w wyniku stosowania spironolaktonu był znacznie większy ($p < 0,001$) niż w trakcie leczenia doksazosyną i bisoprololem.

Zgodnie z oczekiwaniami efekt hipotensyjny spironolaktonu ujemnie korelował z aktywnością reninową osocza. Największy spadek ciśnienia tętniczego obserwowano u chorych z nadciśnieniem nisko-

reninowym. W tej podgrupie chorych przewaga spironolaktonu nad alfa- i beta-adrenolitykami była szczególnie wyraźna. Należy jednak podkreślić, że nawet w przypadku wysokiego stężenia reniny, które występuje u relatywnie niewielkiego odsetka chorych z trudnym do leczenia nadciśnieniem tętniczym, efekt spironolaktonu był porównywalny z efektem doksazosyny i bisoprololu.

Tabela 3. Działania niepożądane oraz zaprzestanie terapii w badaniu PATHWAY-2 (na podstawie [5])

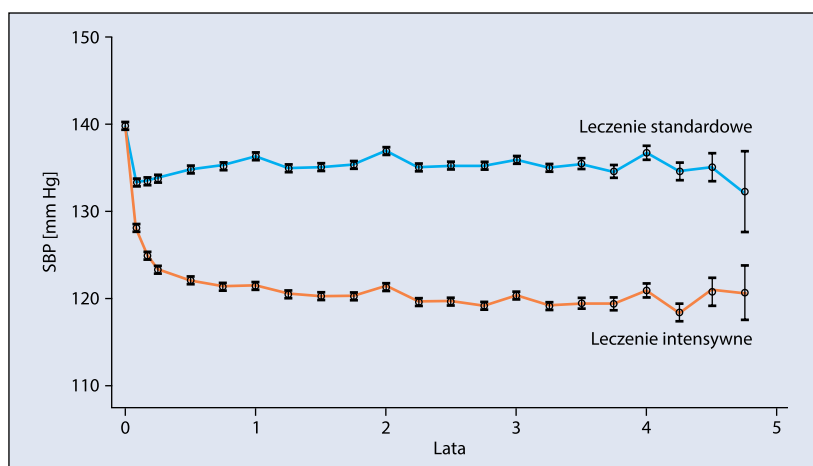
	Spironolakton	Doksazosyna	Bisoprolol	Placebo	p
Poważne działania niepożądane (%)	2	2	3	2	0,83
Jakiegokolwiek działania niepożądane (%)	19	23	23	15	0,04
Odstawienie leku z powodu działań niepożądanych (%)	1	3	1	1	0,28

Przewaga spironolaktonu w zakresie kontroli ciśnienia tętniczego nie wiązała się z gorszą tolerancją leczenia (tab. 3). Liczba działań niepożądanych oraz konieczność zaprzestania terapii były porównywalne w odniesieniu do trzech badanych leków.

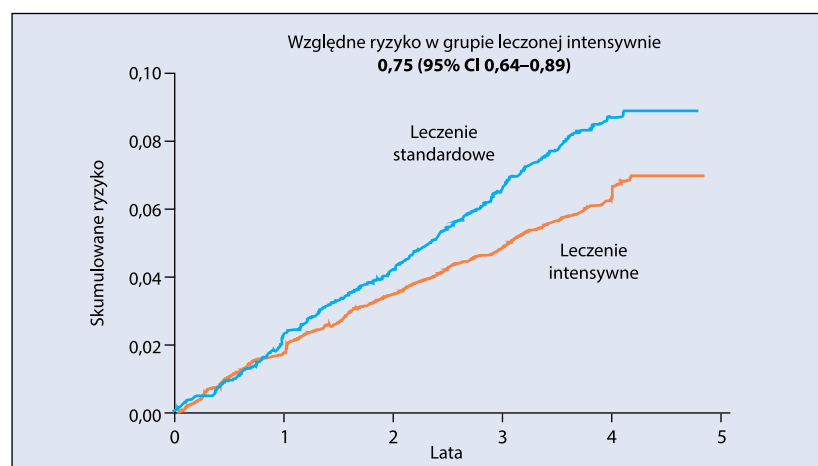
BADANIE SPRINT

Wyniki badania SPRINT zostały przedstawione w listopadzie 2015 roku na kongresie *American Heart Association* i jednocześnie opublikowane w czasopiśmie „*New England Journal of Medicine*” [6]. Celem tego randomizowanego badania klinicznego było porównanie dwóch strategii leczenia: „konwencjonalnej” — zgodnej z aktualnymi zaleceniami (cel terapii SBP < 140 mm Hg) oraz „intensywnej” (cel terapii SBP < 120 mm Hg). Do badania włączono 9361 chorych (średnia wieku 68 lat) obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, ale bez cukrzycy. Badanie przerwano ze względu na ewidentne korzyści wynikające z intensyfikacji leczenia. Mediana okresu leczenia wynosiła trochę powyżej 3 lat (zamiast 5 lat założonych pierwotnie w protokole).

Po roku leczenia średnie SBP wynosiło 121,4 mm Hg w grupie leczonej intensywnie i 136,2 mm Hg w grupie leczonej standardowo (ryc. 3). Skumulowane ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu końcowego (zawał serca, udar mózgu, niewydolność krążenia lub zgon z przyczyn sercowo-



Rycina 3. Skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, *systolic blood pressure*) w grupie chorych leczonych tradycyjnie (cel terapii SBP < 140 mm Hg) oraz intensywnie (cel terapii SBP < 120 mm Hg) w badaniu SPRINT (opracowano na podstawie [6])



Rycina 4. Skumulowane ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu końcowego (zawał serca, udar mózgu, niewydolność krążenia lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) w grupie chorych leczonych tradycyjnie (cel terapii SBP < 140 mm Hg) oraz intensywnie (cel terapii SBP < 120 mm Hg) w badaniu SPRINT (opracowano na podstawie [6]); SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

wo-naczyniowych) w grupie leczonej intensywnie było o 25% niższe ($p < 0,001$) niż w grupie leczonej standardowo (ryc. 4). W grupie leczonej

intensywnie śmiertelność całkowita była mniejsza aż o 27% ($p < 0,001$). W tej grupie częściej występowały hipotonia (2,4% *v.* 1,4%) i omdlenia

(2,3% v. 1,7%), ale nie przełożyło się to na wzrost liczby urazów związanych z upadkami.

W najbliższych miesiącach są planowane kolejne analizy badania SPRINT. Warto wspomnieć, że jednym z drugorzędowych celów badania była ocena wpływu stopnia intensywności leczenia na funkcje poznawcze.

PODSUMOWANIE

Badanie PATHWAY-2 przyniosło bardzo przekonujące dowody wskazujące na przydatność kliniczną spironolaktonu. Lek ten wykazuje przewagę nad innymi lekami czwartego rzutu — silniej obniża ciśnienie tętnicze i jest tak samo dobrze tolerowany. Trwa zatem dobra passa dla „starego dobrego” spironolaktonu, który przeżywa renesans w terapii nadciśnienia tętniczego.

Znaczenie spironolaktonu może się jeszcze zwiększyć w świetle wyników badania SPRINT, w którym stwierdzono korzyści wynikające z intensywnego leczenia nadciśnienia tętniczego. Badania SPRINT

i PATHWAY-2 z pewnością wpłyną na przyszłe zalecenia. Jeżeli zgodnie z oczekiwaniami dojdzie do obniżenia docelowego ciśnienia tętniczego, to stosowanie spironolaktonu będzie rozważane coraz częściej. Lek o marginalnym przez wiele lat znaczeniu jako diuretyk oszczędzający potas staje się zatem kluczowym elementem terapii chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym.

PIŚMIENNICTWO

1. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. i wsp. (red.). Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciś. Tętn. Prakt.* 2015; 1: 1–70.
2. Williams B. Resistant hypertension: an unmet treatment need. *Lancet* 2009; 374: 1296–1298.
3. Achelrod D., Wenzel U., Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am. J. Hypertens.* 2015; 28: 355–361.
4. Calhoun D.A., Jones D., Textor S. i wsp. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 51: 1403–1419.
5. Williams B., MacDonald T.M., Morant S. i wsp.; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; pii: S0140-6736(15)00257-3.
6. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N. Engl. J. Med.* 2015 Nov 9 [złożone do druku].
7. Burnier M., Wuerzner G., Struijker-Boudier H., Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension* 2013; 62: 218–225.
8. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. *Blood Press.* 2013; 22: 193–278.
9. Liu G., Zheng X.X., Xu Y.L. i wsp. Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis. *J. Hum. Hypertens.* 2015; 29: 159–166.
10. Capuano A., Scavone C., Vitale C. i wsp. Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). *Int. J. Cardiol.* 2015; 200: 15–19.
11. Lainscak M., Pelliccia F., Rosano G. i wsp. Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: spironolactone and eplerenone. *Int. J. Cardiol.* 2015; 200: 25–29.
12. Seferovic P.M., Pelliccia F., Zivkovic I. i wsp. Mineralocorticoid receptor antagonists, a class beyond spironolactone — focus on the special pharmacologic properties of eplerenone. *Int. J. Cardiol.* 2015; 200: 3–7.