

# Przegląd Doniesień Naukowych

## Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego



<http://www.ptkardio.pl/>

Nr 1, styczeń 2012

### Kiedy ponownie włączyć leczenie przeciwzakrzepowe u chorych po krwawieniu śródczaszkowym?

na [www.ptkardio.pl](http://www.ptkardio.pl) od 2011-01-24

#### Źródło informacji:

Majeed A, Kim YK, Roberts RS et al. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke*, 2010; 41: 2860–2866

#### Autor doniesienia:

Tomasz Rywik

Krwawienie wewnątrzczaszkowe jest najgroźniejszym powikłaniem stosowania antagonistów witaminy K. Ocenia się, że ryzyko wystąpienia tego typu krwawienia wynosi ok. 0,2% w trakcie rocznego leczenia. W takiej sytuacji konieczne jest przerwanie terapii antykoagulacyjnej, nawet u chorych o zwiększonym ryzyku powikłań zakrzepowo-zatorowych przewlekłe stosujących antagonistów witaminy K. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych związane z odstawieniem antykoagulacji zależy od wskazań do leczenia przeciwzakrzepowego i szacuje się, że dla sztucznej zastawki dwupłatkowej (St. Jude Medical) wynosi 12–22%, a w migotaniu przedsionków (AF; z co najmniej 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka powikłań) — 4–18% i 10% rocznie dla osób z nawracającym zakrzepowym zapaleniem żył. Decyzja o czasie ponownego włączenia antykoagulacji wymaga wyważenia między ryzykiem związanym z ponownym krwawieniem a ryzykiem zakrzepowo-zatorowym. Nie ma jednoznacznej opinii co do optymalnego terminu ponownego włączenia terapii. Obecnie obowiązujące zalecenia amerykańskie sugerują ponowne rozpoczęcie terapii po ok. 7–14 dniach od krwawienia śródczaszkowego. Celem omawianej pracy była próba odpowiedzi na pytanie, jaki jest optymalny czas na

rozpoczęcie terapii, przy uwzględnieniu ryzyka zarówno krwawienia, jak i udaru niedokrwiennego.

Było to badanie retrospektywne, a analizą objęto 234 osoby z wyjściowej liczby 2869 chorych po przebytym (w okresie 6 lat poprzedzających badanie) krwawieniu śródczaszkowym leczonych w szpitalach specjalistycznych. Oceniano dzienne ryzyko krwawienia lub udaru niedokrwiennego u chorych, zarówno u tych, u których rozpoczęto leczenie warfaryną, jak i u tych, u których nie rozpoczęto tej terapii. Główną grupą badaną były osoby, które przeżyły 1 tydzień od incydentu i u których istniały kardiologiczne wskazania do antykoagulacji lub które przebyły w przeszłości udar. Celem analizy statystycznej była ocena ryzyka obu powikłań w zależności od czasu ponownego rozpoczęcia terapii warfaryną. Średni wiek badanej populacji wynosił 76 lat, 61% stanowili mężczyźni, zastawki mechaniczne miało 10% osób. Obie grupy (z warfaryną i bez warfaryny) różniły się jedynie wiekiem, grupa bez warfaryny była starsza (78 v. 70 lat;  $p < 0,001$ ). Terapię antykoagulacyjną włączono ponownie u 22% chorych z AF, 27% z zapaleniem zakrzepowym żył, 79% z zastawką mechaniczną w pozycji aortalnej i 77% z zastawką w pozycji mitralnej. Mediana od czasu incydentu do ponownego włączenia leku wynosiła 4,4 tygodnia (2,3–14 tygodni), przy czym była równa 9,2 tygodnia w grupie z AF, 4,6 tygodnia dla pacjentów z zastawkami mechanicznymi aortalnymi, 3,1 z zastawkami mitralnymi, a 2,3 u osób z zakrzepowym zapaleniem żył. Ponowne krwawienie śródczaszkowe stwierdzono u 18 (10%) pacjentów, z czego 2 osoby otrzymywały ponownie rozpoczętą terapię warfaryną, a 12 (16%) chorych spośród osób z przebytym

Dodatek do *Kardiologii Polskiej*

#### Rada redakcyjna:

Tomasz Pasierski — redaktor naczelny

Jarosław Drożdż

Marcin Grabowski

Witold Pikto-Pietkiewicz

„Via Medica sp. z o.o.” sp.k.

ul. Świętokrzyska 73

80–180 Gdańsk

tel. 58 320 94 94

faks 58 320 94 60

[www.viamedica.pl](http://www.viamedica.pl)

krwawieniem podtwardówkowym (4 ponownie stosujących warfarynę) i 6 (7%) pacjentów z krwawieniem mózgowym (4 ponownie stosujących warfarynę) doświadczyło ponownego krwotoku śródczaszkowego. Na podstawie analizy przeżywalności stwierdzono trend dla zwiększonego ryzyka nawrotu powikłań krwotocznych u osób po przebytych krwawieniach podtwardówkowych w porównaniu z osobami po krwawieniach mózgowych ( $p = 0,07$ ). Natomiast powikłania zatorowo-zakrzepowe stwierdzono u 21 chorych, z czego udary mózgu zarejestrowano u 18 osób. Udar wystąpił u 12 (12%) pacjentów z AF, u 4 (14%) chorych z mechanicznymi protezami zastawkowymi, u 1 (3%) osoby z zakrzepowym zapaleniem żył i u 1 (6%) chorego z innymi wskazaniami do stosowania warfaryny. Analiza przeżywalności wykazała wyższe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych po przeby-

tym udarze mózgu (28% v. 8,6%;  $p = 0,004$ ). Współczynnik hazardu dla ponownego krwawienia śródczaszkowego związanego z ponownym włączeniem warfaryny wynosiło 5,6 (95% CI 1,8–17,2), a ryzyka udaru niedokrwiennego — 0,11 (95% CI 0,014–0,89). Łączne ryzyko ponownego krwawienia śródczaszkowego lub udaru niedokrwiennego osiągnęło najniższy poziom, jeżeli terapia warfaryną została ponownie włączona między 10. a 30. tygodniem od incydentu krwotocznego. Wyniki obecnego badania są sprzeczne z obowiązującymi aktualnie zaleceniami. Jednak zadaniem autorów, biorąc pod uwagę większą liczbę pacjentów, dłuższy okres obserwacji, a także wykonane modelowanie statystyczne, umożliwiły precyzyjniejszą ocenę całkowitego ryzyka poważnych powikłań uwzględniającego czas, w którym możliwe jest ponowne włączenie warfaryny.

## Czy azotany są skuteczne w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej? Metaanaliza badań klinicznych z randomizacją

na [www.ptkardio.pl](http://www.ptkardio.pl) od 2011-02-07

### Źródło informacji:

Wei J, Wu T, Yang Q et al. Nitrates for stable angina: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Inter J Cardiol*, 2011; 146: 4–12

### Autor doniesienia:

Agnieszka Narkun

Leczenie stabilnej dławicy piersiowej obejmuje redukcję ryzyka sercowego i poprawę jakości życia. Optymalne schematy terapeutyczne, w skład których wchodzi leki przeciwplatekcyjne, leki obniżające stężenie cholesterolu oraz inhibitory konwertazy angiotensyny mają udokumentowany wpływ na redukcję występowania zdarzeń sercowych. Natomiast beta-adrenolityki zmniejszają częstość zgonów i powtórznego zawału serca, przede wszystkim wśród pacjentów z niewydolnością serca. Inne leki, takie jak azotany i antagoniści wapnia, stosuje się głównie w profilaktyce bólów dławicowych oraz w celu zwiększenia tolerancji wysiłku.

Organiczne azotany są przepisywane pacjentom ze stabilną dławicą piersiową od ponad 100 lat i wciąż są powszechnie stosowane. Poprawiają one tolerancję wysiłku, wydłużają czas do wystąpienia objawów dławicowych i czas do wystąpienia obniżenia odcinka ST podczas testu wysiłkowego na bieżni u pacjentów z wysiłkową dławicą piersiową. Dodatkowo korzystne działanie azotanów w profilaktyce dławicy zostało potwierdzone w wielu badaniach klinicznych. Odnotowano również działania niepożądane tej grupy leków. Głównym problemem w długoterminowym stosowaniu długodziałających azotanów jest rozwój tolerancji. Mimo że w niektórych badaniach klinicznych przerywana terapia wydaje się obiecującą strategią w zapobieganiu rozwojowi tolerancji azotanów i wykazuje wyższość nad terapią ciągłą, wciąż pozostają problemy, takie jak możliwy

związek z niedokrwieniem mięśnia sercowego z odbicia podczas okresów niepodawania azotanów i zdarzenia niepożądane podczas wykonywania testu wysiłkowego na bieżni w okresie wycofania azotanów. Inne objawy uboczne to bóle głowy, hipotensja, zasłabnięcia i utraty przytomności, a także nieznaczne dolegliwości ze strony układu pokarmowego.

Aby ocenić korzyści i działania niepożądane azotanów w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej, porównywano różne schematy terapeutyczne: podawanie samych azotanów, w połączeniu z innymi lekami przeciwdławicowymi (w tym beta-adrenolitykami, antagonistami wapnia) lub przyjmowanie placebo. Oceniono także stosowanie różnych dawek azotanów i różny schemat ich podawania.

Przeanalizowano łącznie 51 badań klinicznych, w których uczestniczyło 3595 pacjentów (od 8 do 562 uczestników). U wszystkich chorych rozpoznano stabilną dławicę piersiową przynajmniej 3 miesiące przed badaniem. Większość osób miała udokumentowany wywiad w kierunku choroby wieńcowej z jednym z poniższych czynników: zawał serca, koronarografia, zmiany w EKG w trakcie testu wysiłkowego lub scyntygrafia. Z badań wykluczono chorych po przebytych w ciągu 3 miesięcy przed badaniem zawałem serca, niestabilną dławicą i niewydolnością serca.

W analizowanych badaniach klinicznych podawano azotany raz dziennie, aby określić ich wpływ na tolerancję wysiłku, którą oceniano za pomocą czasu trwania wysiłku, czasu do pojawienia się objawów dławicowych lub wystąpienia obniżenia odcinka ST. Prawie wszystkie dostępne rodzaje azotanów były porównywane z placebo. Sugerowano, że azotany korzystnie wpływają na poprawę tolerancji wysiłku.

W trakcie leczenia, trwającego od 1 do kilku tygodni, oceniano długofalowy wpływ azotanów na częstość występowania objawów dławicy piersiowej, jakość życia i tolerancję wysiłku. Zarówno terapia ciągła

gła (azotany o przedłużonym działaniu podawane w dawce podzielonej), jak i przerywana (rozumiana jako podawanie azotanów o przedłużonym działaniu raz dziennie) miała korzystny wpływ na poprawę tolerancji wysiłku, zmniejszenie liczby ataków dławicy piersiowej (o 2,45 epizodu/tydzień) oraz zmniejszenie częstości stosowania nitrogliceryny podjęzykowo. Dodatkowo, schemat przerywany był bardziej skuteczny w poprawie tolerancji wysiłku (wydłużenie czasu trwania wysiłku o 53 s w porównaniu z 31 s w schemacie ciągłym). Jednak ten korzystny wpływ na tolerancję wysiłku może się odnosić jedynie do pierwszych kilku godzin po podaniu leku. W miarę upływu czasu od podania leku wpływ ten stopniowo zanika i jest niezauważalny 7–12 godzin po otrzymaniu ostatniej dawki. W odróżnieniu od schematu ciągłego w schemacie przerywanym zaobserwowano działania niepożądane określane jako efekt godziny zero. Ponieważ stwierdzono efekt godziny zero, schemat przerywany może być szkodliwy, mimo że może do pewnego stopnia zapobiegać rozwojowi tolerancji azotanów.

Wysokie dawki azotanów były mniej skuteczne niż niskie, jeżeli podawano je w schemacie ciągłym. Natomiast w schemacie przerywanym wysokie dawki azotanów były bardziej skuteczne.

Jakość życia pacjentów stosujących ciągłą terapię plastrami z azotanami nie uległa poprawie w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo. W badaniach obejmujących łącznie 427 pacjentów ataki dławicy i częstość stosowania nitrogliceryny podjęzykowo zmniejszyły się zarówno w jednej, jak i drugiej grupie, jednak nie zaobserwowano między nimi istotnych różnic. Dodatkowo występujące w trakcie leczenia bóle głowy (stwierdzone u 51,6% pacjentów) mogą negatywnie wpływać na jakość życia. W innym badaniu, obejmującym 85 pacjentów, przerywany schemat leczenia był porównywany ze schematem ciągłym i obydwa miały taki sam wpływ na jakość życia chorych.

Podsumowując, azotany są nadal skutecznymi lekami w stabilnej chorobie wieńcowej; zarówno schemat ciągły, jak i przerywany ich podawania poprawiają tolerancję wysiłku i redukują częstość występowania ataków dławicy piersiowej. Mimo to nie wpływają one znacząco na poprawę jakości życia pacjentów. Terapia przerywana może do pewnego stopnia zapobiegać rozwojowi tolerancji azotanów, ale powoduje efekt godziny zero. Ciągła terapia niskimi dawkami azotanów może zapewniać utrzymujący się efekt, a zwiększanie dawki nie przynosi dalszych korzyści. Ból głowy jest wciąż głównym i najczęstszym efektem niepożądanym tej grupy leków. Hipotensja ortostatyczna i omdlenia występują rzadko.

## Brak dowodów przemawiających za stosowaniem hydrochlorotiazidu jako leku pierwszego rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego: metaanaliza 19 randomizowanych badań

na [www.ptkardio.pl](http://www.ptkardio.pl) od 2011-02-07

### Źródło informacji:

Messerli FH, Makani H, Benjo A et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 590–600

### Autor doniesienia:

Judyta Samul

Hydrochlorotiazyd (HCTZ), dostępny już od przeszło pół wieku, pozostaje najczęściej przepisywanym lekiem hipotensyjnym na świecie. W 2008 r. w samych tylko Stanach Zjednoczonych wystawiono na ten lek ponad 134 mln recept. Ponad 1/3 z nich (47,5 mln) dotyczyła monoterapii, natomiast pozostała część stałego połączenia, najczęściej z blokerami RAS. Dobowe dawki HCTZ wynosiły prawie wyłącznie (> 97%) 12,5–25 mg, a nadciśnienie tętnicze pozostawało najczęstszym wskazaniem do stosowania leku.

W ciągu ostatnich 30 lat wpływ na stałą tendencję do przepisywania HCTZ miały raporty Narodowego Komitetu Zapobiegania, Wykrywania, Oceny i Leczenia Nadciśnienia (*Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*), które zalecały stosowanie diuretyków tiazydowych jako leków pierwszego rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego.

Jednak mimo powszechnego stosowania istnieje niewiele dowodów na temat skuteczności i bezpieczeństwa HCTZ w leczeniu nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza w dawkach 12,5–25 mg. Celem omawianej pracy była ocena skuteczności hipotensyjnego działania HCTZ za pomocą ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia krwi (ABPM).

Autorzy metaanalizy przeszukali zawartość baz biomedycznych PubMed, Embase i Rejestr Badań Klinicznych Cochrane pod kątem interesującego ich problemu, przy użyciu wybranych słów kluczowych. Wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją, których wyniki ukazały się w recenzowanych czasopismach w okresie od 1966 r. do marca 2010 r. Kryteria włączenia do analizy dla pierwotnych badań obejmowały: 1) randomizowane badania z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, objętych dobowym ABPM, porównujące hipotensyjną skuteczność HCTZ z lekami innych klas, 2) stosowanie HCTZ w monoterapii, 3) czas badania wynoszący co najmniej 4 tygodnie. Przegląd badań przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration oraz QUORUM.

Analizą objęto 19 badań, w których wzięło udział łącznie 1463 pacjentów (średni wiek 58 lat, 54% mężczyzn). W 14 badaniach (1234 pacjentów) dobowe dawki HCTZ wynosiły 12,5–25 mg (w tym: 4 badania — dawka 12,5 mg; 1 badanie — dawka 12,5–25 mg; 9 badań

— dawka 25 mg). W pozostałych 5 (229 pacjentów) dawka wynosiła 50 mg.

W grupie pacjentów przyjmujących dawki 12,5–25 mg wyjściowa średnia wartość ciśnienia wynosiła  $148 \pm 7,5/92 \pm 5,6$  mm Hg. Po zastosowanej farmakoterapii, której średni czas trwania wynosił 17 tygodni, wartość skurczowego ABP obniżyła się o 6,5 mm Hg (95% CI 5,3–7,7 mm Hg), a rozkurczowego ABP o 4,5 mm Hg (95% CI 3,1–6,0 mm Hg).

Należy zaznaczyć, że inne leki hipotensyjne, takie jak inhibitory ACE, ARBs, beta-adrenolityki czy antagoniści wapnia (CCBs) okazały się bardziej skuteczne niż HCTZ, zarówno w obniżaniu ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego.

Autorzy porównali też wyniki osiągnięte metodą ABPM (wyjściowa wartość:  $149 \pm 7,4/89 \pm 3,6$  mm Hg) z tradycyjnym pomiarami ciśnienia (wyjściowa wartość:  $163 \pm 7,5/98 \pm 6,5$  mm Hg). Powyższe dane uzyskali z 8 badań (488 pacjentów) dotyczących stosowania HCTZ w dawkach 12,5–25 mg, w których obserwacji dokonano po średnio 8 tygodniach leczenia. W przypadku tradycyjnych pomiarów redukcja skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego wynosiła odpowiednio: 12,4 mm Hg (95% CI 8,1–16,6 mm Hg) oraz 6,5 mm Hg (95% CI 3,9–9,2 mm Hg). Na uwagę zasługuje fakt, że wyniki te były lepsze o 4,9 mm Hg dla SBP ( $p = 0,02$ ) oraz o 2,5 mm Hg dla DBP ( $p = 0,002$ ) w porównaniu z wartościami uzyskanymi podczas ABPM.

W wybranych badaniach redukcja średniego ciśnienia tętniczego (MAP) nie odbiegała znacząco od uzyskanej podczas stosowania inhibitorów ACE, ARBs, beta-adrenolityków czy CCBs.

Autorzy metaanalizy podkreślają znaczenie 24-godzinnego pomiaru ciśnienia krwi. Jest to, według nich, najbardziej dokładny i obiektywny sposób oceny skuteczności hipotensyjnej, ponieważ pozwala na ocenę ciśnienia i jego zmian w czasie normalnej aktywności pacjenta. Wyniki zawarte w omawianej pracy wskazują, że HCTZ obniża ciśnienie w ciągu dnia, podczas wizyty pacjenta w gabinecie lekarskim, ale wywiera mniejszy wpływ w nocy i wczesnym rankiem. Wynik uzyskany metodą tradycyjnego pomiaru podczas terapii HCTZ może wprowadzać zatem w błąd zarówno lekarza, jak i pacjenta, a przez to dawać fałszywe poczucie bezpieczeństwa.

W publikacji zwrócono uwagę na fakt zaistnienia znamiennej różnicy w odniesieniu do redukcji SBP między stosowaniem HCTZ w dawce 50 i 25 mg ( $p = 0,04$ ). Skuteczność HCTZ w dobowej dawce 50 mg była porównywalna ze skutecznością leków innych klas, ale jej stosowanie wiązało się z wystąpieniem istotnych klinicznie działań niepożądanych, takich jak: hipokaliemia, hiponatremia czy insulinooporność. Ponadto, wraz ze stosowaniem dawki przekraczającej 25 mg wzrastało ryzyko nagłej śmierci sercowej.

Podjęta przez autorów analiza literatury przedmiotu wykazała, że brakuje dowodów przemawiających za skutecznością małych dawek HCTZ w zmniejszaniu chorobowości i śmiertelności w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Wszystkie badania zostały przeprowadzone z zastosowaniem dawek większych niż 12,5–25 mg lub przy użyciu leków tiazydopodobnych, takich jak chlortalidon lub indapamid.

Mimo że przedstawione dane przemawiają za tym, że HCTZ nie jest optymalnym lekiem hipotensyjnym, nie powinno to powstrzymywać od stosowania go w terapii skojarzonej z blokerami RAS. W licznych badaniach wykazano, że już małe dawki HCTZ w takim połączeniu skutkują wyraźnie postępującym spadkiem ciśnienia. Jednak dane zawarte w badaniu ACCOMPLISH sugerują, że nawet w połączeniu z blokerami RAS stosowanie HCTZ powoduje gorsze wyniki niż amlodypina. Dodatkowo wg wiarygodnych danych, chlortalidon powoduje większe obniżenie ciśnienia skurczowego niż HCTZ, przy porównywalnym wpływie na stężenie potasu. Przemawia to za stosowaniem chlortalidonu lub indapamidu jako leków pierwszego rzutu, jeśli istnieją wskazania do terapii tiazydami.

Podsumowując, autorzy stwierdzają na podstawie przeanalizowanych danych, że HCTZ w stosowanych powszechnie dobowych dawkach wynoszących 12,5–25 mg obniża ciśnienie znacznie mniej efektywnie niż leki innych klas. Ze względu na niewielką skuteczność hipotensyjną lekarze powinni się powstrzymać od przepisывania HCTZ jako leku pierwszego rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego.

## Statyny w prewencji pierwotnej chorób układu sercowo-naczyniowego: przegląd systematyczny Cochrane

na [www.ptkardio.pl](http://www.ptkardio.pl) od 2011-02-10

### Źródło informacji:

Taylor F, Ward K, Moore THM et al. *Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011: DOI: 10.1002/14651858.CD004816.pub4*

### Autor doniesienia:

Marcin Konopka

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD) to pojęcie obejmujące wiele schorzeń, wśród których można wyróżnić: chorobę niedokrwinną serca, chorobę wieńcową

i jej powikłania, udar mózgu, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca. Rozpatrywane łącznie co roku odpowiadają za ok. 17 mln zgonów na całym świecie i są uznawane za najczęstszą przyczynę umieralności. Spośród wspomnianych 17 mln za 7,6 mln zgonów bezpośrednio odpowiada zawał serca, a za 5,7 mln udar mózgu. Nie tylko aktualne dane, ale również prognozy na przyszłość nie są optymistyczne i szacuje się, że w latach 1990–2020 wzrost częstości występowania choroby niedokrwiennej serca wyniesie 29% u mężczyzn i 48% u kobiet (kraje rozwinięte). W krajach rozwijających się odsetek będzie jeszcze większy i wyniesie 120% u kobiet i 127% u mężczyzn.

Obniżanie stężenia cholesterolu LDL (LDL-C), którego wysokie wartości są poważnym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca, to jeden z podstawowych celów współczesnej farmakoterapii, a statyny są lekami z wyboru. Jak dowodzą badania, ich zastosowanie w ramach prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych przynosi wiele korzyści i obecnie nie budzi wątpliwości. W przeciwieństwie do tego, dane z badań dotyczących stosowania statyn w ramach prewencji pierwotnej nie dostarczają już tak jednoznacznych dowodów. Ponadto istnieją pewne wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa stosowania statyn, gdyż oprócz danych na temat ryzyka uszkodzenia wątroby lub miopatii postatynowej istnieją również obawy, że zbyt niskie wartości cholesterolu mogą zwiększać ryzyko zgonu z innych powodów niż przyczyny wieńcowe. Wśród tych zagrożeń wymienia się zwiększenie ryzyka nowotworów, chorób układu oddechowego, chorób wątroby. Może to być jednak tylko zbieżność obserwacji, w której statyny wykazywały tendencję do hipocholesterolemii wynikającej z choroby pierwotnej, a nie z działania leku.

Uwzględniając powyższe informacje, autorzy postanowili wykonać przegląd systematyczny dotychczas przeprowadzonych badań i ocenić bezpieczeństwo oraz korzyści, jakie można odnieść ze stosowania statyn u osób bez rozpoznanej CVD, czyli w ramach tzw. prewencji pierwotnej.

Przeszukano następujące bazy danych: Cochrane Central Register of Controlled Trials; MEDLINE (2001–2007), EMBASE (2003–2007). W przeglądzie uwzględniono tylko kontrolne badania randomizowane, w których leczenie statyną trwało nie krócej niż 12 miesięcy, a okres *follow-up* wynosił co najmniej 6 miesięcy. Kwalifikowano prace, które porównywały interwencję statynę v. placebo lub standardową terapię. Do próby włączono kobiety i mężczyzn powyżej 18. rż., a odsetek osób z rozpoznaniem choroby wieńcowej w tych badaniach nie przekraczał 10%.

W przeglądzie oceniono wpływ leczenia statynami na poszczególne punkty końcowe: (1) zgon z jakiegokolwiek przyczyny; (2) zdarzenia wieńcowe zakończone lub niezakończone zgonem; (3) poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe zakończone lub niezakończone zgonem; (4) udar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem; (5) złożony punkt końcowy obejmujący zakończone lub niezakończone zgonem zdarzenie wieńcowe, inne zdarzenie sercowo-naczyniowe lub udar mózgu, (6) zmiany stężenia cholesterolu, (7) konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji; (8) działania niepożądane związane z przyjmowaniem leku; (9) ocena jakości życia; (10) koszt leczenia.

Autorzy przeglądu dokonali analizy 14 badań (16 ramion interwencji), opublikowanych w latach 1994–2006 (dodatkowo 1 badanie opublikowane w 2008 r. — JUPITER), obejmujących łącznie dane od 34 272 pacjentów, w których okres obserwacji oceniający wystąpienie punktu końcowego wynosił 1–5,3 roku. Liczba osób włączonych do poszczególnych badań wynosiła 47–8009 pacjentów. Porównywano interwencję statyną v. placebo (9 badań oceniało prawastatynę w dawce 10–40 mg/d.; 1 atorwastatynę 10 mg/d.; 2 fluwastatynę 40–80 mg/d.; 2 lowastatynę 20–40 mg/d., pozostałe simwastatynę 40 mg/d.). W 5 badaniach interwencja obejmowała również zalecenia behawioralne (zdrowe odżywianie, rzucanie palenia, promowanie aktywności fizycznej). Oceniano podane w dalszej części opracowania punkty końcowe. **Zgon z jakiegokolwiek przyczyny.** Danych na temat

śmiertelności ogólnej dostarczyło 8 badań obejmujących łącznie 28 161 pacjentów, spośród których 794 (2,8%) badanych zmarło. Autorzy stwierdzają, że żadne z badań rozpatrywanych indywidualnie nie przedstawia silnych dowodów na redukcję śmiertelności w grupie przyjmującej statynę. Dopiero analiza zbiorcza pokazuje, że względna redukcja ryzyka (RRR) w grupie otrzymującej statynę wyniosła 17%, a współczynnik ryzyka względnego (RR) — 0,83 (95% CI 0,75–0,95). **Zdarzenia wieńcowe zakończone lub niezakończone zgonem.** Informacje na temat omawianego, złożonego punktu końcowego znaleziono w 9 badaniach (10 ramion) obejmujących 27 969 pacjentów. Spośród nich w 4 badaniach stwierdzono redukcję punktu końcowego w grupie otrzymującej statynę i potwierdzono to również w analizie zbiorczej (RR 0,72; 95% CI 0,65–0,79). Trzeba jednak zauważyć, że powyższe dane opierają się na grupie obejmującej mniej niż 55% pacjentów włączonych do wszystkich badań. Rozpatrując składowe złożonego punktu końcowego oddzielnie, nie stwierdzono istotnej redukcji zgonów z powodu zdarzeń wieńcowych [85/8823 (0,9%), RR 0,78 (95% CI 0,59–1,04)] i redukcji zdarzeń wieńcowych niezakończonych zgonem [94/4927 (1,9%), RR 0,74 (95% CI 0,50–1,10)]. **Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe zakończone lub niezakończony zgonem.** Dane odnoszące się do powyższego złożonego punktu końcowego znaleziono w 6 badaniach obejmujących łącznie 12 286 pacjentów. W 2 większych badaniach (n = 11 343 uczestników) wykazano istotną redukcję omawianego punktu końcowego i potwierdzono to również w analizie zbiorczej; 845/12 286 (6,8%), RR 0,74 (95% CI 0,66–0,85). Dwa inne badania zawierały informacje na temat zakończonych zgonem, a 1 badanie na temat niezakończonych zgonem poważnego zdarzenia wieńcowego. Stwierdzono redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia, a ryzyko względne w grupie otrzymującej statynę wyniosło dla zdarzenia zakończony zgonem — RR 0,70 [131/7459 (1,7%), 95% CI 0,50–0,99], a dla zdarzenia niezakończony zgonem — RR 0,85 [39/864 (4,5%), 95% CI 0,46–1,58]. **Udar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem.** Dane pochodzą z 7 badań obejmujących łącznie 21 556 pacjentów. Tylko 1 badanie (zakończony przedwcześnie) wykazało, że statyny znacząco wpływają na redukcję tego złożonego punktu końcowego i potwierdzono to również w analizie łącznej, gdzie względna redukcja ryzyka wyniosła 22%, RR 0,78 [450/21 556 (2,1%), 95% CI 0,65–0,94]. Dane na temat udaru mózgu zakończony zgonem pochodzą z jednego badania (n = 6595 badanych) i nie stwierdzono, aby interwencja w jakiś sposób miała wpływać na redukcję ryzyka zgonu [10/6595 (0,2%), RR 1,50; 95% CI 0,42–5,30]. Podobnie w odniesieniu do udaru niezakończony zgonem dane pochodzą również z 1 badania (255 uczestników) i również nie zanotowano redukcji ryzyka [1/255 (0,4%), RR 2,98; 95% CI 0,12–72,39]. **Złożony punkt końcowy obejmujący zakończone lub niezakończony zgonem zdarzenie wieńcowe, inne zdarzenie sercowo-naczyniowe lub udar mózgu.** Danych na temat tego punktu końcowego dostarczają 3 badania (17 452 pacjentów). Wszystkie z badań pokazują korzystny wpływ statyn na redukcję tego złożonego punktu końcowego i dane te również potwierdza analiza zbiorcza [938/17452 (5,4%), RR 0,70; 95% CI 0,61–0,79]. **Rewaskularyzacja.** Ocenę potrzeby rewaskularyzacji w okresie trwania obserwacji oceniano w 5 badaniach (n = 18 173), w którym 313 (1,7%) osób wymagało

przeprowadzenia PTCA lub CABG. W 2 większych spośród tych badań wykazano, że stosowanie statyn w porównaniu z grupą kontrolną zmniejsza konieczność przeprowadzania zabiegów rewaskularyzacji, co również potwierdzono w analizie zbiorczej (RR 0,66; 95% CI 0,53–0,83). **Stężenie cholesterolu.** W 9 badaniach (11 ramion) oceniano wpływ interwencji na stężenie cholesterolu całkowitego, a w 11 (13 ramion) — na stężenie LDL-C; bazują one odpowiednio na danych od 15 357 i 22 413 pacjentów. Wszystkie badania wykazały istotną redukcję stężenia cholesterolu całkowitego i redukcję LDL-C. W przypadku obu analiz obserwowano jednak dużą niejednorodność wyników ( $I^2 = 99\%$ ), co zapewne wynika z różnic w dawkach i rodzaju stosowanych preparatów statyn. **Działania niepożądane związane z przyjmowaniem leku.** Informacje pochodzą z 7 badań (8 ramion) i dostarczają danych na temat następujących działań niepożądanych: bóle mięśniowe (mialgia), rabdomioliza, rak, chłoniak, czerniak. Działania niepożądane wystąpiły u 3385 spośród 19 555 (17,3%) badanych, ale analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic w ich liczbie między grupą badaną i grupą stosującą placebo [RR 0,99; 95% CI 0,94–1,05]. Nie zaobserwowano również istotnej różnicy w liczbie pacjentów, którzy zaprzestali przyjmowania statyn z powodu działań niepożądanych.

W 6 badaniach (17 277 osób) u 793 (4,5%) pacjentów rozpoznano raka. Pomiędzy grupami nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości wystąpienia raka w ujęciu całościowym i w odniesieniu do poszczególnych typów nowotworów (rak prostaty, jelita grubego, pęcherza, piersi, przewodu pokarmowego, układu moczowego, dróg oddechowych). Częstość występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych, obejmujących chłoniaka, czerniaka, bóle mięśniowe, rabdomiolizę, była niska i wynosiła od 0,3% dla rabdomiolizy do 7,4% dla bólów mięśniowych. Nie zanotowano różnic statystycznych między grupami. W żadnym z analizowanych badań nie znaleziono wiarygodnych danych oceniających jakość życia po zastosowaniu terapii statynami.

Na podstawie wyników badań uwzględnionych w omawianym przeglądzie można stwierdzić, że stosowanie statyn w prewencji pierwotnej powoduje zmniejszenie liczby zgonów, rzadszą konieczność wykonywania zabiegów rewaskularyzacyjnych oraz redukcję częstości występowania większości ocenionych złożonych punktów końcowych. Wyniki kore-

lują z redukcją stężenia cholesterolu całkowitego oraz LDL-C przy równoczesnym braku istotnych zdarzeń niepożądanych wynikających z prowadzonego leczenia. W dalszej części podsumowania, wydawałoby się, że optymistyczne wnioski spotykają się z mocną krytyką ze strony autorów bieżącego przeglądu, którzy kwestionują zasadność powszechnego stosowania statyn w ramach prewencji pierwotnej. Na podstawie przeprowadzonego przeglądu zalecają, aby decyzję o włączeniu statyn podejmować indywidualnie u każdego pacjenta na podstawie wnikliwej oceny osobniczego ryzyka sercowo-naczyniowego. Jak piszą dalej, powszechne stosowanie statyn u osób z niskim ryzykiem CVD (oszacowana roczna śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny < 1% lub roczne ryzyko zgonu z powodu incydentu sercowo-naczyniowego < 2%) nie jest poparte żadnymi dowodami. Według autorów zastosowanie w praktyce klinicznej części wniosków z dotychczasowych przeglądów i pojedynczych prac wymagałoby uwzględnienia indywidualnych danych pacjentów. Wynika to z faktu, że przeglądy te często powstały na podstawie badań, w których wybiórczo dobrano próby i rekrutowano chorych z dodatnim wywiadem w kierunku CVD (prezentowane opracowanie uwzględniało prace, w których odsetek pacjentów z rozpoznaniem CVD był mniejszy niż 10%). Autorzy podkreślają również, że pewną ostrożność należy zachować w stosunku do części badań sponsorowanych przez firmy farmaceutyczne, gdyż ich wyniki mogą być nieobiektywne za sprawą lobbingu na korzyść danego preparatu. Dalej autorzy piszą, że część prowadzonych badań skupia się tylko na ocenie szeroko zdefiniowanych złożonych punktów końcowych, rezygnując z punktów prostych. Tak założona metodyka badania powoduje stosunkowo łatwe osiągnięcie założonego punktu końcowego i pozwala stwierdzić korzyść (pozorną?) z zastosowanej interwencji. W niektórych sytuacjach mogło to się przełożyć na przedwczesne zakończenia badania, co jeszcze bardziej kwestionuje wiarygodność ostatecznego wniosku. Zatem w opinii badaczy decyzja o włączeniu statyny w ramach prewencji pierwotnej u osoby z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym powinna być podejmowana ostrożnie. W odniesieniu do chorych wysokiego ryzyka (10-letnie ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego  $\geq 20\%$ ) autorzy zgadzają się, że korzyści ze stosowania statyny są większe niż potencjalne krótkoterminowe działania niepożądane, ale już długoterminowe efekty takiego leczenia pozostają ciągle nieznanymi

## Badanie SCAST. Brak korzyści z obniżenia ciśnienia tętniczego we wczesnym okresie udaru

na [www.ptkardio.pl](http://www.ptkardio.pl) od 2011-02-22

### Źródło informacji:

Sandset EC, Bath PMW T, Boysen G et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*, 2011; doi:10.1016/S0140-6736(11)60104-9

### Autor doniesienia:

Lukasz Januszkiewicz

W ostrej fazie udaru często stwierdza się u pacjentów podwyższone ciśnienie tętnicze. Pogarsza ono zarówno krótko-, jak i długoterminowe rokowanie. Wśród przyczyn tego wzrostu ciśnienia wymienia się m.in. źle leczone lub nierozpoznane nadciśnienie, odpowiedź stresową związaną z aktywacją układów neuroendokrynnych, uszkodzenie ośrodków autonomicznych w mózgu oraz podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe. Nie jest znane optymalne postępowanie z podwyższonym ciśnieniem tętni-

czym w ostrej fazie udaru; obecnie w tym przypadku akceptuje się wysokie ciśnienie. W normalnych warunkach systemy autoregulacji utrzymują stały przepływ mózgowy bez względu na ciśnienie na obwodzie. W ostrej fazie udaru mechanizmy te mogą zostać uszkodzone i perfuzja tkanek mózgu może zależeć bezpośrednio od ciśnienia obwodowego. W takim wypadku redukcja ciśnienia obwodowego może upośledzać przepływ w strefie penumbry i zwiększać rozmiar obszaru niedokrwienia. Przeciwnie, wysokie ciśnienie krwi może być przyczyną obrzęku mózgu lub krwotoku; w poprzednich doniesieniach wykazano silny związek między ciśnieniem skurczowym krwi w ostrej fazie udaru a śmiertelnością w okresie krótkoterminowym oraz złym rokowaniem długoterminowym.

Kandesartan, lek z grupy blokerów receptora dla angiotensyny, zmniejsza obszar niedokrwienia i poprawia stan neurologiczny, jak wykazano w kilku badaniach eksperymentalnych. Sam mechanizm tego działania nie jest znany. Naukowcy sugerują dodatkowy specyficzny neuroprotektoryjny sposób działania. Celem prezentowanego badania było sprawdzenie, czy lek ten jest korzystny u pacjentów ostrej fazy udaru z podwyższonym ciśnieniem tętniczym.

Do wieloośrodkowego, randomizowanego, podwójnie zaślepiętego badania SCAST z grupą kontrolną włączono pacjentów  $\geq 18$ . rż., z klinicznymi cechami udaru (niedokrwienno lub krwotoczno), którzy trafili do szpitala w ciągu 30 h od wystąpienia objawów, z ciśnieniem skurczowym  $> 140$  mm Hg. Kryteria wyłączenia zaś objęły: przeciwwskazania do stosowania sartanów, znacznie obniżony stan świadomości (w skali Skandynawskiej Skali Udaru SSS  $\leq 2$ ), jasne wskazania do stosowania sartanu w czasie okresu leczenia (np. pacjenci z niewydolnością serca lub nietolerancją inhibitorów ACE), wskazania do leczenia hipotensyjnego w czasie ostrej fazy udaru, wynik  $\geq 4$  w zmodyfikowanej skali Rankina, oczekiwaną długość życia  $\leq 12$  miesięcy, ciężę i karmienie piersią.

Pierwszą dawkę leku podawano w ciągu godziny od ostatniego pomiaru ciśnienia. Schemat leczenia wyglądał następująco: 1. dnia pacjent przyjmował 4 mg leku, następnego 8 mg, kolejnego 16 mg i tę dawkę utrzymywał w dniach 3.–7. Ciśnienie krwi było mierzone codziennie podczas porannych obchodów. Jeśli ciśnienie skurczowe osiągnęło wartość  $< 120$  mm Hg, to zmieniano dawki leków. Wizyty kontrolne zaplanowano na 7. dzień po zdarzeniu po 1. i 6. miesiącu. Złożonymi punktami końcowymi były: zgon z przyczyn naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem i udar mózgu niezakończony zgonem w okresie półrocznym. Po 6 miesiącach oceniono także stan pacjenta za pomocą zmodyfikowanej skali Rankina. Drugorzędowe punkty końcowe objęły: śmiertelność ogólną, zgon naczyniowy, udar niedokrwienno, krwotoczno, udary obu typów, zawał serca, progresję udaru oraz stan neurologiczny pacjenta w 7. dniu po udarze (oceniony za pomocą skali SSS) oraz codzienną aktywność chorego (oszacowaną na podstawie skali Barthela). Skala SSS dotyczy ubytków neurologicznych i w przypadku osiągnięcia liczby 58 są one maksymalne, a w przypadku 0 są one nieobecne.

Do badania włączono 2029 chorych, z czego z 4 utraciono kontakt, a 21 odmówiło udziału w badaniu podczas jednej z wizyt. Badane grupy nie różniły się pod względem demograficznym i klinicznym oprócz: płci (więcej

kobiet w grupie kandesartanu) i historii udaru oraz TIA (częstsze w grupie kandesartanu niż placebo). Średni wiek populacji wyniósł 71 lat, średni czas od objawów do włączenia — 18 h, średni wynik w skali SSS — 41, średnie ciśnienie tętnicze — 171/90 mm Hg. Spośród pacjentów 1733 (83%) doznało udaru niedokrwienno, 274 (14%) udaru krwotoczno, a 20 (1%) nie miało udaru (z czego 13 miało TIA). Wskaźnik *compliance* pacjentów kształtował się na dobrym poziomie — ok. 95% w obu grupach przyjmowało przepisane leki. Leczenie za pomocą innych leków hipotensyjnych było porównywalne w obu grupach (275 pacjentów z grupy kandesartanu — 28%; 262 w grupie placebo — 26%).

Ciśnienie tętnicze spadło w obu badanych grupach w czasie leczenia, ale jedynie w grupie kandesartanu osiągnęło wartości znamienne statystycznie ( $p \leq 0,001$  dla dni 2.–7.). Siódmego dnia średnia wartość ciśnienia wyniosła  $147/82 \pm 23/14$  mm Hg w grupie kandesartanu i  $152/84$  mm Hg w grupie placebo. W czasie półrocznego okresu obserwacji ciśnienie było podobne w obu grupach i wyniosło  $143/81$  mm Hg. Czas do pierwszego niekorzystnego zdarzenia również był zbliżony w obu grupach (HR 1,09, 95% CI 0,84–1,41,  $p = 0,53$ ). W analizie regresji nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami pod względem zmodyfikowanej skali Rankina (OR 1,13, 95% CI 0,97–1,32,  $p = 0,12$ ). Dopasowana analiza wykazała niewielkie różnice na korzyść placebo (OR 1,17, 1,00–1,38;  $p = 0,048$ ). Nie zaobserwowano różnic pod względem częstości niekorzystnych zdarzeń, skali SSS 7. dnia i skali Barthela ocenianej po pół roku między grupami.

W prezentowanym badaniu nie wykazano korzyści ze stosowania leków hipotensyjnych z grupy blokerów receptora angiotensynowego — kandesartanu — u pacjentów w ostrej fazie udaru z podwyższonym ciśnieniem tętniczym. Lepszy wynik według zmodyfikowanej skali Rankina oceniającej stan funkcjonalny pacjentów po 6 miesiącach uzyskali chorzy po placebo choć wynik ten nie był istotny statystycznie, ponieważ wartość  $p$  (0,048) była większa od progu 0,025 potrzebnego do określenia istotności statystycznej w danym przypadku. Wyniki analizy podgrup były zgodne z wynikami ogólnymi badania. Należy podkreślić, że kandesartan zwiększał ryzyko pogorszenia stanu funkcjonalnego pacjenta w porównaniu z placebo ( $p = 0,048$ ) we wszystkich badanych podgrupach w zależności od wyniku w zmodyfikowanej skali Rankina. Rezultat ten nie powinien jednak być traktowany jako istotny statystycznie, gdyż jeszcze niższy poziom istotności był potrzebny w celu wykazania różnic. Badacze uważają, że charakter i sposób badania SCAST pozwalają ekstrapolować jego wyniki na ogólną populację pacjentów z udarem.

Podsumowując, nie wykazano korzyści ze stosowania leczenia hipotensyjnego w postaci bloкера receptora dla angiotensyny u pacjentów w ostrej fazie udaru z podwyższonym ciśnieniem tętniczym. W przypadku większości analizowanych zmiennych użycie kandesartanu wiązało się nieistotnym statystycznie wyższym ryzykiem. Trwające badania powinny wyjaśnić, czy wyniki opisywanej analizy mogą zostać uogólnione lub też czy trzeba wyselekcjonować pewną grupę chorych, w której leczenie hipotensyjne mogłoby przynieść oczekiwane korzyści.

## Leczenie hipotensyjne a wtórna prewencja chorób sercowo-naczyniowych wśród osób bez nadciśnienia tętniczego — metaanaliza

na [www.ptkardio.pl](http://www.ptkardio.pl) od 2011-03-04

### Źródło informacji:

Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL et al. *Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension. A meta-analysis.* JAMA, 2011; 305: 913–922

### Autor doniesienia:

Katarzyna Dudzińska

Celem niniejszej metaanalizy była ocena związku pomiędzy leczeniem hipotensyjnym a wtórną prewencją incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelnością wśród osób bez nadciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe  $\geq 90$  mm Hg i rozkurczowe  $\geq 140$  mm Hg i/lub stosowanie leków hipotensyjnych bądź nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Badacze przeszukali bazy danych online, w tym MEDLINE, EMBASE i Cochrane Collaboration Central Register of Controlled Clinical. Do metaanalizy kwalifikowano randomizowane badania kliniczne dotyczące leczenia osób z ciśnieniem skurczowym  $< 140$  mm Hg i rozkurczowym  $< 90$  mm Hg, w celu zapobiegania incydentom sercowo-naczyniowym [udarowi mózgu, zawałowi serca (MI), zastoinowej niewydolności serca (CHF) lub śmiertelności z powodu CVD]. Wyłączono: badania, w których incydenty sercowo-naczyniowe nie zostały przedstawione według wartości ciśnienia tętniczego i które obejmowały uczestników z nadciśnieniem i bez niego; badania nieobejmujące osób z ciśnieniem prawidłowym lub ze stanem przednadciśnieniowym; badania nieobejmujące osób z wcześniej obecnymi chorobami sercowo-naczyniowymi lub ekwiwalentami CVD, takimi jak cukrzyca; badania w grupie nieotrzymującej leczenia hipotensyjnego; badania bez przypadkowego przydziału leczenia; badania, w których wartości P lub przedziału ufności (CI) nie zostały określone lub nie mogły być obliczone na podstawie dostarczonych informacji; badania obejmujące osoby w wieku  $< 18$  lat; wyłączono też badania, w których stwierdzono występowanie innych niż leczenie hipotensyjne różnic między interwencją a grupą kontrolną.

Spośród 874 potencjalnie odpowiednich badań określonych w początkowej fazie poszukiwań, 25 zostało włączonych do metaanalizy. Klasa i dawki leków hipotensyjnych różniły się w poszczególnych badaniach. Czas trwania badań wynosił od 1,5 do 63 miesięcy. Kryteria włączenia się różniły, jednak za każdym razem wymagano wywiadu w kierunku CVD, dowodów klinicznych przebytego MI, CHF, choroby wieńcowej, udaru mózgu lub ekwiwalentów CVD, takich jak cukrzyca typu 2.

Dwadzieścia pięć badań włączonych do metaanalizy zawierało dane o 64 162 pacjentach bez nadciśnienia tętniczego (średnia wieku: 55–68 lat, mężczyźni: 76%). W porównaniu z grupą kontrolną, u pacjentów otrzymujących leki hipotensyjne stwierdzono: 23-procentową re-

dukcję ryzyka udaru mózgu [RR 0,77 (95% CI, 0,61–0,98)], 20-procentową redukcję ryzyka zawału serca [RR 0,80 (95% CI, 0,69–0,93)], 29-procentową redukcję ryzyka zdarzeń CHF [RR 0,71 (95% CI, 0,65–0,77)], 15-procentową redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [RR, 0,85 (95% CI, 0,80–0,90)], 17-procentową redukcję ryzyka śmiertelności z powodu CVD [RR, 0,83 (95% CI, 0,69–0,99)], 13-procentowe zmniejszenie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [RR 0,87 (95% CI, 0,80–0,95)]. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka na 1000 osób wyniosło:  $-7,7$  (95% CI, od  $-0,3$  do  $-15,2$ ) dla udaru,  $-13,3$  (95% CI, od  $-28,4$  do  $1,7$ ) dla MI,  $-43,6$  (95% CI, od  $-65,2$  do  $-22,0$ ) dla zdarzeń CHF,  $-27,1$  (95% CI, od  $-40,3$  do  $-13,9$ ) dla incydentów sercowo-naczyniowych,  $-15,4$  (95% CI, od  $-32,5$  do  $1,7$ ) dla śmiertelności z powodu CVD i  $-13,7$  (95% CI,  $-24,6$  do  $-2,8$ ) w odniesieniu do śmiertelności ogólnej.

Wyniki pokazują, że osoby z CVD w wywiadzie, ale z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i ze stanem przednadciśnieniowym mogą uzyskać znaczne korzyści z leczenia hipotensyjnego. Ryzyko CVD wzrasta monotonicznie na wszystkich poziomach ciśnienia, w zakresie prawidłowego ciśnienia tętniczego i stanu przednadciśnieniowego. Chociaż stan przednadciśnieniowy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem CVD w stopniu podobnym do osób z nadciśnieniem, stosowanie leczenia hipotensyjnego u osób z ciśnieniem  $< 140/90$  mm Hg było przedmiotem dyskusji. Zgodnie z obowiązującym algorytmem leczenia nadciśnienia tętniczego u osób z istotnymi wskazaniami (CHF, przebyty zawał serca, wysokie ryzyko choroby wieńcowej i profilaktyka udaru niedokrwinnego) farmakoterapia jest konieczna, jeżeli modyfikacja stylu życia nie umożliwi utrzymania ciśnienia  $< 140/90$  mm Hg ( $< 130/80$  mm Hg u chorych na cukrzycę). Nadciśnienie tętnicze poprzedza rozwój CHF u większości chorych i zwiększa ryzyko MI i CHF. Wyniki metaanalizy sugerują, że u osoby z takimi wskazaniami, ale bez nadciśnienia tętniczego można również uzyskać obniżenie zachorowalności i śmiertelności wynikającej z CVD podczas terapii lekami hipotensyjnymi. Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie korzyści z leczenia hipotensyjnego u pacjentów z cukrzycą i bez nadciśnienia. Uzyskane wyniki należy interpretować ostrożnie, ze względu na małą liczbę badań u takich osób. Mimo że leki hipotensyjne, w tym beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny i antagoniści wapnia, są zwykle dobrze tolerowane, ich działania niepożądane nie są rzadkie.

Podsumowując, wśród pacjentów z wywiadem chorób sercowo-naczyniowych, ale bez nadciśnienia tętniczego leczenie hipotensyjne wiązało się ze znaczącym zmniejszeniem ryzyka udaru mózgu, zastoinowej niewydolności serca, incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności ogólnej.