

Możliwość leczenia stanu poprzedzającego rozwój nadciśnienia tętniczego za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II – wyniki prospektywnego badania z randomizacją TROPHY

Angiotensin II-receptor antagonists for the treatment of prehypertension. Results of the randomised prospective TROPHY trial

Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354: 1685-97.

Aleksander Prejbisz

Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Warszawa

Kardiol Pol 2006; 64: 652-655

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że nawet niewielki wzrost ciśnienia tętniczego poprzedza rozwój nadciśnienia tętniczego. W związku z tym w zaleceniach 7. Raportu JNC skurczowe ciśnienie tętnicze w zakresie 120–139 mmHg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze w zakresie 80–89 mmHg określono jako stan poprzedzający rozwój nadciśnienia tętniczego (*prehypertension*). Ponieważ chorobowość i śmiertelność związana z nadciśnieniem tętniczym dotyczy w większości osób z łagodnym nadciśnieniem tętniczym (nadciśnienie tętnicze 1. stopnia), zapobieganie progresji ze stanu poprzedzającego rozwój nadciśnienia tętniczego do nadciśnienia tętniczego łagodnego mogłoby mieć istotny wpływ na zdrowie publiczne.

Prezentowane badanie miało na celu wykazanie, czy leczenie antagonistą receptora angiotensyny II – kandesartanem – osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym (mieszczącym się w kategorii stanu poprzedzającego rozwój nadciśnienia tętniczego wg zaleceń 7. Raportu JNC) zapobiegnie lub opóźni rozwój łagodnego nadciśnienia tętniczego.

Do badania włączano chorych w wieku 30–65 lat z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym (średnie ciśnienie tętnicze z 3 pomiarów wykonywanych podczas 3

kolejnych wizyt w odstępie tygodnia: 130–139/≤89 mmHg lub ≤139/85–89 mmHg i <155/99 mmHg w którymkolwiek pomiarze w trakcie 1. wizyty).

Chorych losowo przydzielano do 2 grup: w pierwszej przez 2 lata stosowano kandesartan w dawce 16 mg na dobę, następnie przez 2 kolejne lata stosowano placebo. W drugiej grupie przez cały okres badania stosowano placebo.

W trakcie trwania badania nadciśnienie tętnicze rozpoznawano, gdy średnie ciśnienie tętnicze w pomiarach klinicznych aparatem automatycznym wynosiło $\geq 140/90$ mmHg podczas 3 różnych wizyt w ciągu 4 lat lub gdy średnie ciśnienie tętnicze w pomiarach klinicznych aparatem automatycznym wynosiło $\geq 160/100$ mmHg podczas którejkolwiek wizyty w ciągu 4 lat, lub gdy stwierdzono objawy rozwoju powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego, lub stwierdzono u chorego wskazania do stosowania leczenia farmakologicznego, lub gdy średnie ciśnienie tętnicze w pomiarach klinicznych aparatem automatycznym wynosiło $\geq 140/90$ mmHg podczas ostatniej wizyty (po 48 mies.).

Główny punkt końcowy badania stanowiła częstość rozwoju nadciśnienia tętniczego po 4 latach badania. Do-

Adres do korespondencji:

lek. med. Aleksander Prejbisz, Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel.: +48 22 343 43 43, e-mail: prejbisz@vp.pl

datkowo oceniano wielkość obniżenia ciśnienia tętniczego po 2 latach stosowania kandesartanu w dawce 16 mg na dobę oraz częstość rozwoju nadciśnienia tętniczego po 2 latach badania. Zastosowano metodę analizy wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT).

Do badania włączono 772 osoby (60% mężczyzn, średnia wieku 48 lat, 82% uczestników rasy białej, średni wskaźnik masy ciała 30 kg/m², średnie ciśnienie tętnicze w momencie rozpoczęcia badania 134/85 mmHg, średnie stężenie glukozy ok. 96 mg/dL, stężenie cholesterolu całkowitego ≥ 200 mg/dL – 56% chorych, stężenie triglicerydów ≥ 150 mg/dL – 38%, stężenie cholesterolu frakcji HDL < 40 mg/dL u mężczyzn lub < 50 mg/dL u kobiet – 37% chorych). Średni okres obserwacji wynosił 3,6 roku.

W trakcie pierwszych 2 lat badania nadciśnienie stwierdzono u 40,4% osób w grupie *placebo* i u 13,6% osób w grupie leczonej kandesartanem – względne zmniejszenie częstości o 66,3%, bezwzględne zmniejszenie częstości 26,8%; RR (ryzyko względne) =0,34; 95% CI (przedział ufności) 0,25–0,44; $p < 0,001$. W trakcie całego okresu obserwacji (4 lata) nadciśnienie stwierdzono u 63,0% osób w grupie *placebo* i u 53,2% osób w grupie leczonej kandesartanem przez pierwsze 2 lata (względne zmniejszenie częstości o 15,6%, bezwzględne zmniejszenie częstości 9,8%; RR=0,84; 95% CI 0,75–0,95; $p < 0,007$).

Mediana czasu do stwierdzenia nadciśnienia tętniczego wyniosła 3,3 roku w grupie kandesartanu i 2,2 roku w grupie *placebo*. Przebieg krzywych Kaplana-Meiera rozwoju nadciśnienia tętniczego różnił się pomiędzy grupami istotnie statystycznie przez cały okres trwania badania – HR (ryzyko względne) =0,58; 95% CI 0,49–0,70; $p < 0,001$. Stwierdzono zmniejszenie ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób leczonych kandesartanem

w różnych podgrupach – podział przeprowadzono w zależności od wysokości ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych i klinicznych: wiek powyżej/poniżej 50 lat, płeć męska/żeńską, wskaźnik masy ciała poniżej/powyżej 30 kg/m² (odpowiednio RR=0,52 i RR=0,68), masa ciała poniżej/powyżej 200 funtów (odpowiednio RR=0,52 i RR=0,65) oraz rasa biała. Jedynie w podgrupie chorych rasy czarnej zmniejszenie ryzyka w grupie otrzymującej kandesartan nie osiągnęło istotności statystycznej (RR=0,74; 95% CI 0,42–1,32). W momencie zakończenia badania różnica w wysokości ciśnienia tętniczego pomiędzy grupami wynosiła 2,0 mmHg dla ciśnienia skurczowego ($p=0,037$) i 1,1 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego ($p=0,073$). Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych oraz częstość występowania innych zdarzeń niepożądanych w trakcie 2 pierwszych lat badania były porównywalne. Nie stwierdzono również różnic w parametrach laboratoryjnych pomiędzy grupami w trakcie 2 pierwszych lat badania.

Badanie TROPHY jest pierwszym badaniem oceniającym wpływ leczenia hipotensyjnego na zapobieganie rozwojowi nadciśnienia tętniczego. Wagę problemu podkreśla fakt, że w prezentowanym badaniu u ponad 60% osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym (grupa otrzymująca *placebo*) w ciągu 4 lat obserwacji rozwinęło się nadciśnienie tętnicze. Komentując badanie, jego autorzy podkreślają, że leczenie kandesartanem osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym związane było ze zmniejszeniem częstości występowania nadciśnienia tętniczego. Ocena, czy wcześniej rozpoczęte leczenie farmakologiczne osób ze stanem poprzedzającym rozwój nadciśnienia tętniczego wpłynie na częstość występowania zdarzeń klinicznych, np. powikłań sercowo-naczyniowych, wymaga jednak dalszych badań.

Komentarz redakcyjny

prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Januszewicz

Warszawa



Badania pod akronimem TROPHY (*Trial of Preventing Hypertension*) zostały przeprowadzone przez wybitnych amerykańskich badaczy nadciśnienia tętniczego i opublikowane w prestiżowym czasopiśmie *The New England Journal of Medicine* w ubiegłym miesiącu [1].

Wyniki tych badań zasługują na szczególną uwagę, gdyż poruszają niezwykle ważny problem prewencji nadciśnienia tętniczego. Celem badania było zweryfikowanie niezwykle atrakcyjnej i oryginalnej hipotezy, że leczenie farmakologiczne u osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem krwi może zapobiec lub opóźnić rozwój nadciśnienia tętniczego. Było to pierwsze w światowej literaturze badanie poświęcone tej problematyce.

Warto tu przytoczyć kryteria klasyfikacji ciśnienia tętniczego. Zgodnie z ostatnio opublikowanymi wytycznymi ESH/ESC i PTNT wysokie prawidłowe ciśnienie tętnicze mieści się w przedziale 130–139 mmHg, a rozkurczowe 85–89 mmHg [3].

Z kolei eksperci amerykańscy w wytycznych (JNC7) zrezygnowali z pojęcia wysokiego prawidłowego ciśnienia tętniczego, wprowadzając w zamian pojęcie stanu przednadcisnieniowego (*prehypertension*) [4]. Stan ten rozpoznaje się, kiedy ciśnienie skurczowe mieści się w zakresie 120–139 mmHg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze w zakresie 80–89 mmHg. Autorzy odnieśli się do wyników dużej metaanalizy, z której wynikało, że wzrost ciśnienia krwi już od wartości 115/75 mmHg wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Autorzy komentowanego badania przyjęli, że zakres ciśnienia krwi mieści się w przedziale wysokiego prawidłowego ciśnienia tętniczego, określając go pojęciem stanu przednadcisnieniowego (*prehypertension*).

Podjęcie badań uzasadniały obserwacje wskazujące, że ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego jest ponad 2-krotnie większe u osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem niż u osób zakwalifikowanych do kategorii ciśnienia prawidłowego [5]. Również szeroko zakrojone badania prospektywne dostarczyły dowodów na to, że u osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest większe w porównaniu z osobami z optymalnym ciśnieniem krwi (<120 mmHg) [6].

Wysunięto hipotezę o znaczeniu zaburzeń czynności śródbłonna mogących ujawnić się już przy niewielkim wzroście ciśnienia. Słuszność tej hipotezy może potwierdzać fakt, że wiele danych doświadczalnych i klinicznych wskazuje na upośledzenie funkcji śródbłonna naczyniowego w nadciśnieniu tętniczym, któremu przypisuje się ważną rolę w rozwoju zmian w układzie sercowo-naczyniowym [7].

Warto też odnotować wyniki badań doświadczalnych. Wykazano mianowicie, że krótkotrwałe podawanie inhibitora konwertazy młodym szczurom z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem (SHR) opóźnia rozwój nadciśnienia tętniczego po zaprzestaniu podawania leku [8].

W komentowanym badaniu obejmującym 772 osoby wyodrębniono 2 grupy. Pierwsza otrzymywała leczenie niefarmakologiczne i *placebo*, druga kandesartan i leczenie niefarmakologiczne w czasie pierwszych 2 lat, a po odstawieniu leku *placebo* przez następne 2 lata. Czas trwania badania wynosił 4 lata.

Wybór kandesartanu, leku z grupy antagonistów receptorów angiotensyny II, jest z wielu względów uzasadniony. Układ renina-angiotensyna jest ważnym elementem złożonej patogenezы nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Wiąże się to z wielorakimi działaniami angiotensyny II. Wykazuje ona nie tylko wybitne właściwości presyjne, ale także mitogenne, prozapalne i prozakrzepowe. Nasila stres oksydacyjny. Stanowi ważne ogniwo łączące

nadciśnienie tętnicze z rozwojem miażdżycy. Tak więc leki hamujące aktywność układu renina-angiotensyna mogą wywierać działanie kardio- i wazoprotekcyjne.

W grupie osób otrzymujących kandesartan przez 2 lata stwierdzono względną redukcję o 66,3% i bezwzględną redukcję o 26,8 nowych przypadków nadciśnienia tętniczego. Co ciekawe, po upływie 4 lat, a więc 2 lata po zaprzestaniu podawania kandesartanu i stosowaniu *placebo*, stwierdzono znaczące zmniejszenie częstości występowania nadciśnienia tętniczego.

Ryzyko względne (RR) rozwoju nadciśnienia tętniczego w grupie, która przez pierwsze 2 lata otrzymywała kandesartan wyniosło po 4 latach 0,84 (względne zmniejszenie ryzyka o 15,6%). Lek był dobrze tolerowany i częstość objawów niepożądanych w grupie leczonej w zasadzie nie różniła się od częstości u osób otrzymujących *placebo*.

Ważna była obserwacja, że w ciągu 2 pierwszych lat badań u osób otrzymujących kandesartan nadciśnienie tętnicze rozwinęło się u 13,6%, a u osób otrzymujących *placebo* u 40%.

Autorzy podkreślają, że ich wyniki upoważniają do stwierdzenia, że leczenie hipotensyjne u osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem pozwala uzyskać zmniejszenie częstości występowania nadciśnienia tętniczego. Wyrażają też opinię, że leczenie farmakologiczne opóźnia rozwój nadciśnienia po zaprzestaniu stosowania leków hipotensyjnych. Zaznaczają jednak, że bezwzględne zmniejszenie o 9,8% przypadków nadciśnienia po upływie 4 lat miało umiarkowany charakter.

Warto przytoczyć wyniki badań *Trials of Hypertension Prevention*, w którym leczenie niefarmakologiczne spowodowało zmniejszenie częstości występowania nadciśnienia jedynie o 8%. W omawianym badaniu obserwowano zmniejszenie przypadków nadciśnienia tętniczego o 26,8% u osób otrzymujących kandesartan i dotyczy to pierwszych 2 lat. Czas trwania obu badań był podobny [9].

Autorzy słusznie konkludują, że mimo uzyskania przekonujących danych o korzystnym wpływie leczenia hipotensyjnego nie ma obecnie dostatecznych podstaw, ażeby zalecać leczenie farmakologiczne osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem. Przede wszystkim dlatego, że jest to bardzo liczna populacja.

W kontekście badań TROPHY trudno stwierdzić, czy leczenie u osób w młodym wieku, przez dłuższy czas i przy uzyskaniu znaczącego obniżenia ciśnienia krwi nie przyniesie większych korzyści klinicznych.

W artykule redakcyjnym opublikowanym w tym samym numerze *New England Journal of Medicine* H. Schunkert podkreśla duże kliniczne znaczenie stanu przednadcisnieniowego [10]. Stanowi on bowiem istotny czynnik ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego i powikłań sercowo-naczyniowych [11]. Warto dodać, że w ostatnio opublikowanym badaniu ARIC (*The Atherosclerosis Risk In Communities*) wykazano, że stan przednadcisnieniowy stosunkowo często współistnieje z inny-

mi czynnikami ryzyka [12]. Trzeba też pamiętać, że dotychczasowe działania prewencyjne są na ogół mało skuteczne.

Autor artykułu uważa, że mimo pewnych uchybień związanych z protokołem, badanie TROPHY dostarczyło ważnych informacji na temat możliwości zapobiegania rozwojowi nadciśnienia u osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem. Jego zdaniem szczególnie interesujące jest to, że po zaprzestaniu terapii lekowej nadciśnienie tętnicze występowało rzadziej w odległej obserwacji (2-letniej) u osób otrzymujących kandesartan niż w grupie otrzymującej placebo.

Leczenie kandesartanem wiązało się ze znaczną bezwzględną różnicą między dwoma grupami o 9,8% i względną redukcją rozwoju nadciśnienia o 15,6% w trakcie całego badania. Ponadto u osób wcześniej otrzymujących kandesartan obserwowano nieco niższe ciśnienie krwi. Badania dostarczyły też kolejnego dowodu na to, że u znacznego odsetka osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem dochodzi do rozwoju nadciśnienia.

Autor komentarza zwraca uwagę, że bez względu na zastosowane leczenie u ponad 50% badanych osób rozwinęło się nadciśnienie tętnicze. Może to sugerować, że 2-letnie leczenie hipotensyjne skojarzone z modyfikacją stylu życia nie pozwala w pełni zapobiec przejściu stanu przednadciśnieniowego w nadciśnienie tętnicze.

Analizując wyniki badania TROPHY, trudno odpowiedzieć na pytanie, co zdecydowało o zmniejszeniu częstości występowania nadciśnienia u badanych osób. Czy korzyść wynikała głównie z obniżenia ciśnienia tętniczego, czy też ważną rolę odegrało zahamowanie aktywności układu renina-angiotensyna, ważnego ogniwa w wieloczynnikowej patogenezie nadciśnienia tętniczego? Ciekawe mogą być dalsze analizy wyodrębnionych podgrup z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym, które mogą odnieść największe korzyści z zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna.

Z klinicznego punktu widzenia duże znaczenie będzie miało wykazanie, czy leczenie farmakologiczne zdoła nie tylko zahamować rozwój nadciśnienia, ale także zapobiec powstaniu powikłań w układzie sercowo-naczyniowym u osób w okresie przednadciśnieniowym. Trzeba też wyjaśnić, jakie znaczenie będzie miało określenie optymalnego leku hipotensyjnego, jego dawki i czasu trwania leczenia.

W świetle obecnych wytycznych u osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym podstawowe znaczenie ma właściwa modyfikacja stylu życia. Obejmuje ona redukcję masy ciała, ograniczenie spożycia soli i alkoholu, dietę DASH (dużo jarzyn, owoców, niska zawartość tłuszczów, zwłaszcza nasyconych, bogata w potas, błonnik oraz niskotłuszczowe produkty mleczne), zwiększenie aktywności fizycznej oraz zaprzestanie palenia tytoniu.

Przeważa pogląd, że nie ma dostatecznych podstaw do rutynowego stosowania farmakoterapii w tej grupie osób. Wynika to z faktu, że – jak już wspomniano – wysokie prawidłowe ciśnienie tętnicze dotyczy bardzo licz-

nej populacji, a stosowanie leków hipotensyjnych nie jest wolne od ryzyka działań niepożądanych. Wskazania do tego typu leczenia są w pełni uzasadnione u osób z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek oraz u osób ze zmianami w układzie sercowo-naczyniowym [13, 14].

Kończąc, należy z naciskiem podkreślić dużą wartość badań Juliusa i wsp., które po raz pierwszy wykazały skuteczność farmakoterapii w prewencji rozwoju nadciśnienia u osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem. Można oczekiwać, że badania te zapoczątkują dalsze prace, które pozwolą bliżej określić potencjalne korzyści związane z wdrożeniem leków hipotensyjnych u osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym.

Piśmiennictwo

1. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354: 1685-97.
2. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
3. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003, 7 (Suppl. A): A5-A20.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
5. Leitschuh M, Cupples LA, Kannel W, et al. High-normal blood pressure progression to hypertension in the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1991; 17: 22-7.
6. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291-7.
7. Panza JA. High-normal blood pressure - more "high" than "normal". *N Engl J Med* 2001; 345: 1337-40.
8. Harrap SB, Van der Merwe WM, Griffin SA, et al. Brief angiotensin converting enzyme inhibitor treatment in young spontaneously hypertensive rats reduces blood pressure long-term. *Hypertension* 1990; 16: 603-14.
9. Hypertension Prevention Trial Research Group: Three - year effects of dietary changes of blood pressure. *Arch Intern Med* 1990; 150: 153-62.
10. Schunkert H. Pharmacotherapy for prehypertension mission accomplished? *N Engl J Med* 2006; 354: 1742-4.
11. Lonati L, Cuspidi C, Sampieri L, et al. Ultrasonographic evaluation of cardiac and vascular changes in young borderline hypertensives. *Cardiology* 1993; 83: 298-303.
12. Kshirsagar AV, Carpenter M, Bang H, et al. Blood pressure usually considered normal is associated with an elevated risk of cardiovascular disease. *Am J Med* 2006; 119: 133-41.
13. Januszewicz W, Sznajderman M. Wysokie prawidłowe ciśnienie tętnicze – próba nowego spojrzenia. *Nadciśnienie Tętnicze* 2002; 6: 143-5.
14. Svetkey LP. Management of prehypertension. *Hypertension* 2005; 45: 1056-61.