

Niniejszym artykułem otwieramy nowy dział w *Kardiologii Polskiej*: *Kardiologia oparta na faktach*. Niedługo minie 50 lat od ogłoszenia (w 1947 r.) wyników pierwszego badania klinicznego z randomizacją, w którym wykazano skuteczność streptomycyny w leczeniu gruźlicy płuc. Od tej pory badania kliniczne z randomizacją, których metodologia jest wciąż doskonała, stały się głównym narzędziem badawczym medycyny. Pozwalają one ocenić skuteczność nie tylko leczenia farmakologicznego, lecz również metod diagnostycznych. Ich interpretacja rzadko jest jednak jednoznaczna i jest przedmiotem zażartych dyskusji. Chcąc zapewnić czytelnikom-kardiologom maksymalnie obiektywną prezentację wyników tych badań, otwieramy nowy dział. Zachęcamy wszystkich do nadsyłania krótkich streszczeń opublikowanych artykułów do redaktora działu pod adres [tpasierski@csk-spzoj.waw.pl](mailto:tpasierski@csk-spzoj.waw.pl). Wszystkie doniesienia będziemy zamieszczali na bieżąco w ukazującym się od kilku miesięcy na stronie internetowej PTK dziale *Journal Watch*, a najciekawsze z nich w rozwiniętej formie zamieścimy w *Kardiologii Polskiej*. Artykuły zamieszczane w tym dziale chcemy traktować jako zaproszenie do dyskusji ze strony Czytelników *Kardiologii Polskiej*, a najciekawsze głosy postaramy się szybko wydrukować.

redaktor działu  
prof. Tomasz Pasierski

redaktor naczelny  
prof. Piotr Kułakowski

## Badanie ASCOT potwierdza korzyści wynikające ze stosowania nowych klas leków hipotensyjnych

ASCOT Study confirms the benefit of new classes of hypotensive drugs

Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. 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 online*, 4 September 2005.

### Tomasz Pasierski

Oddział Kardiologii, Centralny Szpital Kolejowy, Warszawa

Kardiol Pol 2005; 63: 438-440

Od lat obserwowano zjawisko wskazujące na to, że o ile leczenie nadciśnienia tętniczego zmniejsza ryzyko udaru związane z nadciśnieniem, to zmniejszenie powikłań choroby wieńcowej jest mniejsze niż wynikałoby to ze stopnia obniżenia ciśnienia. Wciąż żywiono nadzieję, że nowe leki hipotensyjne będą bardziej skuteczne w zapobieganiu powikłaniom choroby wieńcowej u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Taki też cel służył organizatorom badania ASCOT, w którym wzięło udział 19 257 chorych z nadciśnieniem tętniczym, w wieku 40–70 lat, bez objawowej choroby wieńcowej, lecz z co najmniej trzema czynnikami ryzyka miażdżycy (wiek ponad 55 lat, płeć męska, cukrzyca, objawy miażdżycy tętnic pozawieńcowych, przerost lewej komory serca). Badanie zostało przeprowadzone w Wielkiej Brytanii i w krajach skandynawskich. Chorzy

---

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab med. Tomasz Pasierski, Oddział Kardiologii, Centralny Szpital Kolejowy, ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa-Międzylesie, tel.: +48 22 473 53 12, e-mail: [tpasierski@csk-spzoj.waw.pl](mailto:tpasierski@csk-spzoj.waw.pl)

zostali przydzieleni losowo do dwóch grup, w których zastosowano różne sposoby leczenia. W pierwszym z nich początkowo stosowano amlodypinę w dawce 5 mg, następnie 10 mg, a przy nieskuteczności leczenia dołączano perindopril w dawce 4 mg, a następnie 8 mg. Drugi sposób leczenia zakładał początkowe zastosowanie atenololu w dawce 50 mg, następnie 100 mg, a w kolejnym kroku dołączenie bendroflumetiazidu w dawce 1,25 i następnie w dawce 3,0 mg. Zwiększanie dawki i dołączenie drugiego leku hipotensyjnego miało na celu obniżenie ciśnienia tętniczego poniżej wartości 140/90 mmHg i poniżej wartości 130/80 mmHg u osób chorych na cukrzycę. Pod koniec badania w ramieniu amlodypiny i perindoprilu 85% pacjentów otrzymywało leczenie skojarzone, a 15% leczenie samą amlodypiną. Z kolei w grupie atenololu i tiazidu 91% pacjentów otrzymywało leczenie skojarzone, a 9% sam atenolol.

Głównym zaplanowanym punktem końcowym badania było pierwsze wystąpienie zawału serca niezakończonego zgonem lub zgonu z przyczyn sercowych. Uwzględniano przy tym nieme zawały serca, rozpoznane na podstawie typowych zmian, jakie pojawiły się w okresowo wykonywanym badaniu EKG. Badanie zaplanowano tak, by było w stanie wykazać wyższość jednego ze sposobów postępowania pod postacią redukcji głównego punktu końcowego o 16%. By zachować właściwą moc dowodową, badanie powinno zostać ukończone przy zaistnieniu łącznie 1 150 pierwotnych punktów końcowych w obydwu grupach. Badanie przerwano jednak po upływie 5,5 roku przed zaplanowanym końcem na wniosek komitetu bezpieczeństwa, w momencie, w którym w grupie leczonej w oparciu o amlodypinę stwierdzono znamienne zmniejszenie umieralności całkowitej w porównaniu do grupy leczonej w oparciu o atenolol. Decyzja ta, podyktowana bezpieczeństwem chorych uczestniczących w badaniu, zmniejszyła jednak moc statystyczną badania (liczba punktów końcowych wynosiła ostatecznie 903) i w opinii niektórych autorytetów, takich jak S. Yusuf, mogła zawyżyć obserwowane wyniki na korzyść schematu leczenia amlodypiną i perindoprilem.

Redukcja podstawowego punktu końcowego wyniosła ostatecznie 10% i nie była znamieną statystycznie. W grupie leczonej amlodypiną i perindoprilem obserwowano jednak zmniejszenie umieralności sercowo-naczyniowej o 24%, udarów mózgowych o 23%, objawowej choroby tętnic kończyn dolnych o 35%. Skonstruowano *post hoc* dwa punkty końcowe: pierwszy z nich obejmujący zawały serca niezakończone zgonem, zgony z przyczyn wieńcowych oraz udary mózgowie uległ zmniejszeniu o 14% ( $p=0,0058$ ), a drugi, obejmujący zawały serca niezakończone zgonem, zgony z przyczyn wieńcowych i zabiegi rewaskularyzacyjne, uległ zmniejszeniu o 16% ( $p=0,0003$ ).

W całej grupie obserwowano imponujące obniżenie ciśnienia tętniczego (skurczowego o 26,6 mmHg, rozkurczowego o 16,6 mmHg). W grupie amlodypiny skurczowe ciśnienie tętnicze było przez cały okres trwania badania mniejsze o średnio 2,7 mmHg, a ciśnienie rozkurczowe o średnio 1,9 mmHg. Ta różnica ciśnień, jak wynika z artykułu opublikowanego jednocześnie w *Lancecie*, wyjaśniła jedynie 15% redukcji ryzyka wieńcowego i 30% redukcji ryzyka udaru [1]. Warto natomiast zauważyć, że leczenie oparte o amlodypinę wiązało się z ważnymi korzystnymi efektami metabolicznymi pod postacią zmniejszenia nowo wykrytej cukrzycy o 30% i niewydolności nerek o 15%, co być może stanowi klucz do osiągniętego sukcesu.

Interpretacja wyników badania ASCOT jest dość złożona. Zgodnie z ideami zaproponowanymi przed ponad 200 laty przez Bayesa, należy uwzględnić wiedzę panującą przed przeprowadzeniem badania i ocenić, w jakim stopniu nowe wyniki ją modyfikują. Ponieważ porównywano ze sobą dwie pary leków, odpowiedzialność za sukces jednej pary a porażkę drugiej musi zostać podzielona. We wcześniej opublikowanym badaniu ALLHAT nie dość, że nie wykazano przewagi amlodypiny i lizinoprilu nad diuretykiem w prewencji zdarzeń naczyniowych, to diuretyk lepiej chronił przed udarem mózgowym i niewydolnością serca, prawdopodobnie z uwagi na lepszą skuteczność hipotensyjną w tym badaniu. Z kolei dotychczasowe obserwacje wskazują dość jednoznacznie na małą skuteczność atenololu w prewencji zdarzeń naczyniowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym. W szeroko cytowanej (nawet przez media) metaanalizie wykazano, że w badaniach obejmujących łącznie 6 825 pacjentów atenolol mimo działania hipotensyjnego nie wykazał korzystnego wpływu na umieralność całkowitą i występowania zawałów serca w porównaniu z placebo [2]. Z kolei w porównaniu z innymi lekami hipotensyjnymi (17 671 pacjentów) leczenie atenolem wiązało się wyższą o 13% śmiertelnością całkowitą. W efekt klasy w obrębie  $\beta$ -blokerów dawno jednak przestaliśmy wierzyć, głównie na podstawie obserwacji uzyskanych u chorych z niewydolnością serca. Nasuwa się więc pytanie: czy wyniki badania ASCOT można odnieść do takich  $\beta$ -blokerów jak karwedilol i bisoprolol? Sądzę, że nie.

Wyniki nie zamykają możliwości dalszego badania, czy korzyści obserwowane w ramieniu amlodypiny i perindoprilu wynikły z działania leków na inne czynniki zagrożenia miażdżycą tętnic niż nadciśnienie tętnicze. Wiele danych wskazuje na to, że leki te mogą w swoisty sposób chronić przed powikłaniami w obrębie różnych łożysk naczyniowych. Opublikowana właśnie metaanaliza potwierdza obserwację, że antagoniści wapnia wykazują swoiste działanie protekcyjne

w stosunku do udaru mózgowego, a inhibitory konwertazy w stosunku do zawału serca [3]. Dlatego kombinacja antagonisty wapnia i inhibitora konwertazy może być szczególnie korzystna, chroniąc jednocześnie chorych przed zawałem serca i przed udarem mózgowym.

Warto zwrócić uwagę, że mimo rygorów właściwych badaniu klinicznemu, zaplanowaną kontrolę ciśnienia tętniczego udało się uzyskać jedynie u 53% wszystkich chorych uczestniczących w badaniu ASCOT, w tym tylko u 32% chorych na cukrzycę. Wydaje się, że codzienna praktyka wymagać będzie od nas coraz częstszego i wcześniejszego korzystania z trzech klas leków: diuretyków, antagonistów wapnia i inhibitorów konwertazy lub antagonistów receptora angiotensyny. Stosowanie  $\beta$ -blokerów podyktowane będzie obecnością choroby wieńcowej, przebytego zawału i niewydolności serca.

#### Piśmiennictwo

1. Poulter NR, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet on line*, 4 September 2005.
2. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684-9.
3. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46: 386-92.