

Dlaczego potrzebujemy „trójek” w leczeniu nadciśnienia tętniczego na początku 2016 roku?

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa



WSTĘP

Rola „trójek” — trzech leków hipotensyjnych w jednym preparacie będzie zapewne rosła w 2016 roku, o czym zdecydowały dwa wydarzenia ze świata hipertensjologii z 2015 roku, które można nazwać przełomowymi. Poniżej przypominam je Czytelnikom, wierząc, że zdecydują one nie tylko o zmianie dotychczasowych zaleceń leczenia hipotensyjnego, ale również istotnie wpłyną na częstsze stosowanie złożonych preparatów hipotensyjnych, co daje szansę na szybsze i bardziej efektywne osiągnięcie celów hipotensyjnych.

WYDARZENIE PIERWSZE — PUBLIKACJA WYNIKÓW BADANIA SPRINT W LISTOPADZIE 2015 ROKU

W listopadzie 2015 roku na łamach „New England Journal of Medicine” ukazały się długo oczekiwane wyniki *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT) [1]. W badaniu tym w randomizowany, kontrolowany sposób próbowano określić, czy celem optymalnego leczenia hipotensyjnego są wartości ciśnienia skurczowego (SBP) < 140 mm Hg (takie jak zaleca się obecnie), czy też wartości dużo niższe, zwane prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego (leczenie intensywne) < 120 mm Hg.

Główne kryteria włączenia do tej próby klinicznej obejmowały: wiek co najmniej 50 lat, dotychczasowe SBP 130–180 mm Hg oraz dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego (co najmniej jeden z poniższych): klinicznie objawową lub subkliniczną chorobę sercowo-naczyniową (z wyjątkiem udaru mózgu), przewlekłą chorobę nerek z przesączaniem kłębuszkowym (GFR) 20–59 ml/min/1,73 m², ryzyko sercowo-naczyniowe wyliczone dla 10-letniej perspektywy według skali Framingham co najmniej 15% oraz wiek co najmniej 75 lat.

Główne kryteria wyłączenia stanowiły: udar mózgu, cukrzyca, wielotorbielowość nerek, przewlekła niewydolność serca lub bezobjawowe uszkodzenie lewej komory z frakcją wyrzutową < 35%, proteinuria (> 1 g/24 h), przewlekła choroba nerek (GFR < 20 ml/min/1,73 m²), problemy ze współpracą z chorym w zakresie przyjmowania leków.

Badaniem objęto 102 centra kliniczne w Stanach Zjednoczonych. Zrandomizowano łącznie 9361 chorych, z których 4678 przydzielono do grupy intensywnej terapii, a 4683 do grupy terapii standardowej. W obu grupach porównywalne liczby chorych wycofały zgodę na uczestnictwo w badaniu, zaprzestały przyjmowania leków lub nie zgłosiły się na kontrole, ale wyniki były przedstawione według metody *intention-to-treat* (zgodnie z intencją leczenia), obejmując więc 9361 pacjentów. Wyjściową charakterystykę omawianej populacji badania SPRINT przedstawiono w tabeli 1.

Warto też zauważyć, że średnia wartość GFR całej badanej populacji wynosiła 72 ml/min, ale ponad 28% osób

Tabela 1. Wyjściowa charakterystyka pacjentów włączonych do badania SPRINT

	Wszyscy badani (n = 9361)	Leczeni intensywnie (n = 4678)	Leczeni standardowo (n = 4683)
Wiek [lata]	67,9 ± 9,4	67,9 ± 9,4	67,9 ± 9,5
Wiek ≥ 75 lat	28,2%	28,2%	28,2%
Kobiety	35,6%	36,0%	35,2%
Rasa biała	57,7%	57,7%	57,7%
Amerykane pochodzenia afrykańskiego	29,9%	29,5%	30,4%
Latynosi	10,5%	10,8%	10,3%
Poprzednia choroba sercowo-naczyniowa	20,1%	20,1%	20,0%
Wartość % Framingham CVD Risk Score	20,1%	20,1%	20,1%
Osoby stosujące leki hipotensyjne	90,6%	90,8%	90,4%
Średnie (± SD) wyjściowe RR [mm Hg]:			
Skurczowe	139,7 ± 15,6	139,7 ± 15,8	139,7 ± 15,4
Rozkurczowe	78,1 ± 11,9	78,2 ± 11,9	78,0 ± 12,0

CVD Risk Score — skala ryzyka chorób sercowo-naczyniowych; RR — ciśnienie tętnicze; SD — odchylenie standardowe

objętych badaniem miało GFR < 60 ml/min, spełniało więc definicję przewlekłej choroby nerek.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania obejmował wystąpienie: zawału serca lub innego ostrego zespołu wieńcowego lub udaru mózgu lub ostrej dekompensacji niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowego. Spośród innych punktów końcowych obserwowano: śmiertelność całkowitą (zgon z dowolnej przyczyny), złożony punkt końcowy (punkt pierwszorzędowy i śmiertelność całkowitą), punkt nerkowy główny (wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek lub spadek GFR o co najmniej 50%) oraz punkt nerkowy dodatkowy (spadek GFR o co najmniej 30% lub wystąpienie albuminurii).

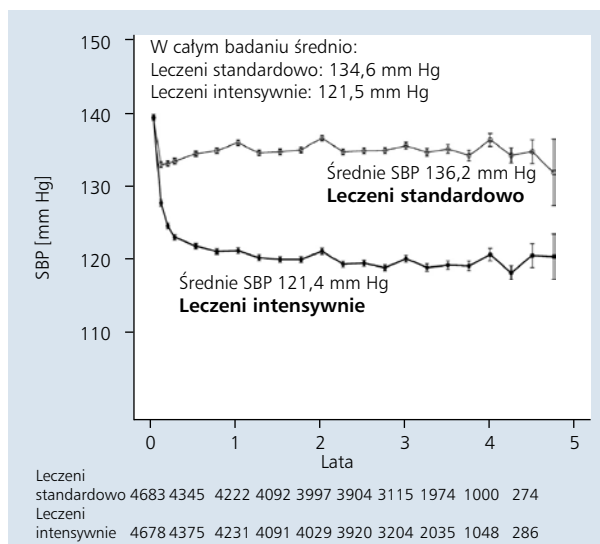
Cisnienie tętnicze monitorowano co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące trwania badania, a następnie co 3 miesiące, z możliwością zaordynowania dodatkowych wizyt lekarskich. Decyzje dotyczące dodawania leków i/lub podwyższania ich dawek bazowały na średnich wartościach ciśnienia tętniczego (wyliczanych z 3 pomiarów podczas każdej wizyty) oraz na ogólnych schematach postępowania przyjętych dla obu grup randomizacji, można było stosować dowolne z podstawowych leków hipotensyjnych, a ocena bezpieczeństwa obejmowała systematyczne wywiady w kierunku hipotonii ortostatycznej i innych objawów niedociśnienia.

Tak realizowany protokół badawczy wiązał się z osiągnięciem zakładanych celów: utrzymaniem średnich wartości SBP < 140 mm Hg w grupie leczonej standardowo oraz SBP bliskim 120 mm Hg w grupie leczonej intensywnie, co zobrazowano na rycinie 1.

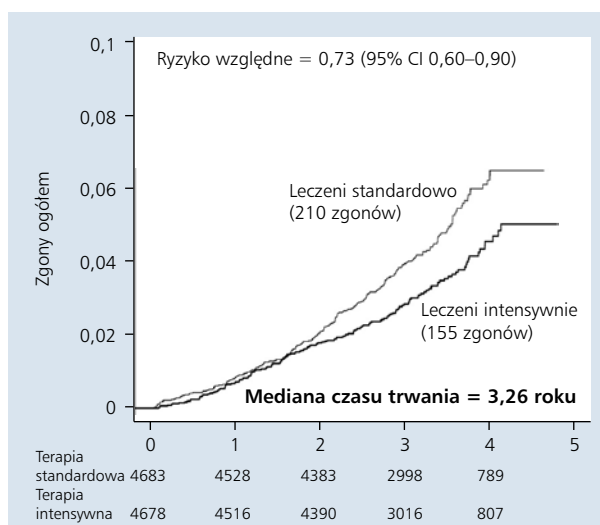
W sierpniu 2015 roku sponsor tego niekomercyjnego badania — amerykański Narodowy Instytut Serca, Płuc i Krwi, wraz z komitetami nadzorującymi przebieg badania, zdecydował o jego wstrzymaniu w związku ze zwiększoną liczbą zgonów w grupie poddanej standardowej terapii, a więc leczonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi wielu towarzystw naukowych. W chwili wstrzymania badania, w dniu 20 sierpnia 2015 roku, krzywe śmiertelności całkowitej kształtowały się jak na rycinie 2.

W zakresie pierwszorzędowego punktu obserwacji krzywe rozchodziły się podobnie, osiągając 25-procentową istotną statystycznie redukcję w grupie leczonej intensywnie w momencie wstrzymania badania. Intensywna terapia hipotensyjna, z dojściem SBP do wartości bliskich 120 mm Hg, a nie < 140 mm Hg, wiązała się przede wszystkim z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka: zaostrzeń niewydolności serca (o 38%) i zgonów sercowo-naczyniowych (o 43%). Z analizy podgrup badania wynikało, że z intensywnego leczenia hipotensyjnego korzystali wszyscy włączeni do badania, chociaż trendy świadczyły, że bardziej korzystali:

- pacjenci bez uprzedniej przewlekłej choroby nerek;
- chorzy w wieku podeszłym, po 75. roku życia;
- osoby bez wcześniejszej choroby sercowo-naczyniowej;
- pacjenci z wyjściowymi wartościami SBP mniejszymi niż 132 mm Hg na początku badania (a więc bardzo dobrze leczeni hipotensywnie już na początku randomizacji);



Rycina 1. Kontrola wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) w obu ramionach badania SPRINT



Rycina 2. Krzywe śmiertelności całkowitej w grupie intensywnej leczonej w porównaniu z grupą leczoną standardowo w momencie przerwania badania SPRINT

— chorzy rasy innej niż Amerykanie pochodzenia afrykańskiego.

Ten ewidentny zysk w postaci przedłużenia życia, zmniejszenia śmiertelności sercowo-naczyniowej był jednak „okupiony” większą częstością pogorszenia funkcji nerek (co najmniej 30-procentowa redukcja GFR), większym odsetkiem hipotonii, utrat przytomności, zaburzeń elektrolitowych oraz wzrostem ryzyka wystąpienia ostrej niewydolności nerek. Spośród zaburzeń elektrolitowych pacjenci leczeni intensywnie częściej byli narażeni na hiponatremię i hipokaliemię.

Mimo że badanie trwało średnio 3,26 roku (wcześniej-sze wstrzymanie), wykazało aż 27-procentowe zmniejszenie śmiertelności całkowitej w grupie intensywnie leczonej w porównaniu z grupą poddaną standardowej terapii. **W pierwszych komentarzach wyrażano opinię, że wśród osób z nadciśnieniem tętniczym bez cukrzycy, bez wywiadu udaru mózgu i bez istotnej nefropatii należy jak najszybciej zmienić obowiązujące wytyczne leczenia i dążyć do wartości SBP wynoszącej 120 mm Hg, a nie jak obecnie uznawane — poniżej 140 mm Hg.**

WYDARZENIE DRUGIE — PUBLIKACJA METAANALIZY POTWIERDZAJĄCEJ WYNIKI BADANIA SPRINT W GRUDNIU 2015 ROKU

Dnia 23 grudnia 2015 roku na łamach czasopisma „Lancet” opublikowano pierwszą po badaniu SPRINT dużą metaanalizę potwierdzającą wyniki tego badania [2]. Ettehad i wsp. [2] przeprowadzili analizę systematyczną i metaanalizę badań opublikowanych w MEDLINE pomiędzy 1966 a 2015 rokiem, z badaniem SPRINT włącznie. Do analizy włączano jedynie kontrolowane, randomizowane badania kliniczne przeprowadzone u chorych z nadciśnieniem tętniczym, które spełniały warunek minimum 1000 osobołat obserwacji w każdym z ramion randomizacji, identyfikując łącznie 123 takie badania z 613 815 uczestnikami. Metaanaliza regresji udowodniła, że obniżanie ciśnienia tętniczego wiąże się z poprawą rokowania, a każda redukcja SBP o 10 mm Hg zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (o 20%), wystąpienia choroby wieńcowej (o 17%), udaru mózgu (o 27%), niewydolności serca (o 28%), co *suma summarum* przekłada się na około 13-procentowe zmniejszenie śmiertelności całkowitej. Redukcja SBP nie miała jednak wpływu na ryzyko niewydolności nerek. Podobny, proporcjonalny spadek ryzyka na każde obniżenie SBP o 10 mm Hg obserwowano w badaniach klinicznych zarówno z większymi, jak i mniejszymi średnimi wyjściowymi wartościami SBP. Co prawda nie wykazano wpływu na proporcjonalne zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych elementów wyjściowej charakterystyki pacjentów, ale cukrzyca i przewlekła choroba nerek wiązały się z mniejszym zyskiem z obniżania ciśnienia tętniczego.

Spośród podstawowych grup leków hipotensyjnych beta-adrenolityki były gorsze od pozostałych grup w zakresie zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym i udarom mózgu. Antagoniści wapnia lepiej niż inne leki hipotensyjne zapobiegały udarom mózgu, ale były gorsze od diuretyków w zakresie zapobiegania niewydolności serca.

Autorzy podkreślają, że wyniki tej metaanalizy wskazują na potrzebę obniżania SBP < 130 mm Hg, wzywają też do szybkiej rewizji wytycznych brytyjskiego *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC). Podkreślają, że trudno obecnie zaakceptować zarówno podniesienie w tych wytycznych docelowych wartości ciśnień ze 130/85 mm Hg do 140/90 mm Hg, jak i tym bardziej nadal twierdzić, że

u osób w wieku podeszłym satysfakcjonujące są wartości < 150/90 mm Hg. Z metaanalizy wynika, że korzyści sercowo-naczyniowe są osiąmane również u tych osób, u których wdraża się leczenie hipotensyjne, nawet przy wartościach SBP < 130 mm Hg, uważanych dzisiaj za „niskie”.

Senior Autor tej metaanalizy, dr Rahimi mówi wprost: *“Our findings clearly show that treating blood pressure to a lower level than currently recommended could greatly reduce the incidence of cardiovascular disease and potentially save millions of lives if the treatment was widely implemented.”* — „Wyniki naszych badań wskazują jasno, że obniżanie ciśnienia tętniczego do wartości niższych niż obecnie zalecane może istotnie zmniejszyć ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i potencjalnie uratować życie milionom chorych, jeżeli leczenie takie zostanie mądrze zastosowane” [tłum. własne].

PODSUMOWANIE

Powyższe dwa wydarzenia z dziejów hipertensjologii niewątpliwie wpłyną na nowy kształt obowiązujących wytycznych. Z wielu badań wynika, że leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron zapobiegają zgonom sercowo-naczyniowym i zawałom serca. Z kilku metaanaliz ostatnich 2 lat wiadomo, że inhibitory konwertazy angiotensyny są tutaj nieco bardziej skuteczne niż sartany.

Najnowsza metaanaliza, z grudnia 2015 roku, wskazuje, że trudno w wymiarze populacyjnym obejść się bez antagonistów wapnia, gdy myśli się o prewencji udaru mózgu, oraz bez diuretyków, gdy chce się zapobiegać niewydolności serca. **Połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny, antagonisty wapnia i diuretyku w jednym preparacie stanowi więc prawdopodobnie najbardziej racjonalne połączenie w leczeniu hipotensyjnym na początku 2016 roku, a jego wczesne zastosowanie zwalnia od niepotrzebnych i opóźniających skuteczną terapię dywagacji, który z leków zastosować najpierw. Ostatnia przeszkoda w powszechnym wykorzystaniu takiej „trójki” zostaje pokonana — obawa przed hipotonią i zbyt intensywnym leczeniem hipotensyjnym wielu pacjentów, w tym także tych w wieku podeszłym, musi zostać zrewidowana w związku z nowymi doniesieniami z takich badań, jak SPRINT.**

Konflikt interesów: Honoraria wykładowe, udział w sesjach satelitarnych, w grupach doradczych polskich i europejskich, granty badawcze i badania kliniczne sponsorowane przez następujących producentów złożonych leków hipotensyjnych: Adamed, Berlin Chemie Menarini Group, Boehringer Ingelheim, Krka, Merck, MSD, Polpharma, Sandoz, Servier.

Piśmiennictwo

1. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*, 2015; 373: 2103–2116. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
2. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2015; doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8 [Epub ahead of print].