

PŘEHLEDNÝ REFERÁT

Prevence kardiovaskulárních příhod antihypertenzní léčbou amlodipinem a perindopilem ve srovnání s atenololem a bendroflumetiazidem. Výsledky studie ASCOT (Anglo-Scandinavian Outcomes Trial: blood pressure lowering arm) - multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná studie. Mezník ve vývoji názorů na kombinační léčbu hypertenze? (komentář)

J. Widimský, jr.

Centrum pro hypertenzi, vedoucí prof. MUDr. Jiří Widimský, jr., CSc., III. interní kliniky 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn

V posledních letech vznikla celá řada studií porovnávajících efekt monoterapie různých tříd antihypertenziv na snížení celkové a kardiovaskulární mortality a morbidity. Ve skutečnosti se v drtivé většině těchto studií v průběhu sledování musela používat převážně dvoj- i více kombinace různých antihypertenzních léků, což odpovídá více klinické praxi. Odhaduje se, že k adekvátní kontrole vysokého krevního tlaku vystačíme s monoterapií jen v menšině [1,2,3] případů.

Překvapivě existuje minimum mortalitních dat týkajících se optimální kombinační léčby hypertenze. Prevence ICHS antihypertenzní léčbou je navíc nižší než bychom očekávali na základě prospektivních observačních údajů a výrazně nižší oproti prevenci cévních mozkových příhod [1]. Diskutuje se, zdali novější látky typu blokátorů kalciových kanálů a ACE inhibitorů nejsou více efektivní na redukci koronárních příhod. V posledních letech se navíc ukazuje, že mezi různými třídami antihypertenziv existují významné rozdíly v metabolickém působení, zejména ve vztahu k potenciální prevenci diabetes mellitus [4,5]. Zdá se, že klinicky nejvýznamnější působení mají v tomto kontextu zejména látky blokující systém renin-angiotenzin (ACE inhibitory, AT₁-blokátory). Je dlouhodobě známo, že prolongovaná léčba diuretiky a beta-blokátory může vést ke zvýšenému riziku vzniku diabetes mellitus [6,7]. Nevhodně zvolená léčebná strategie tak může vést díky vzniku diabetes mellitus v dlouhodobém horizontu i k vyššímu kardiovaskulárnímu riziku [8].

Velmi recentně byly publikovány dlouho očekávané výsledky rozsáhlé studie ASCOT (Anglo-Scandinavian Outcomes trial), která porovnávala účinek novějších antihypertenzních látek (blokátory kalciového kanálu a ACE inhibitory) se standardní antihypertenzní léčbou (diuretika, beta-blokátory) na prevenci ischemické choroby srdeční a dalších cévních příhod u pacientů s arteriální hypertenzí a nejméně třemi dalšími rizikovými faktory [9]. Tato studie začala v roce 1997 a trvala v průměru 5,5 let. Projekt byl realizován více než 700 praktickými lékaři ve Velké Británii, Irsku, Švédsku, Finsku, Dánsku, Norsku a Islandu. Stručné informace o charakteristice a výsledcích této zajímavé studie jsou uvedeny v následujících řádcích.

Design studie

Základní podoba studie je sumarizována na obr. 1.

Jak je patrné, celý projekt měl část zkoumající účinky antihypertenzní léčby (Blood-pressure lowering arm, BPLA), které se věnuji v tomto článku, a lipidovou větev (Lipid-lowering arm), jejíž výsledky byly již publikovány dříve [10].

Do studie ASCOT bylo randomizováno celkem 19 257 nemocných s arteriální hypertenzí průměrného věku 62,6 (40 - 79) roků. Podmínkou zařazení do studie byla přítomnost alespoň tří kardiovaskulárních rizikových faktorů. Léčebné režimy zahrnovaly amlodipin (5 - 10 mg) + perindopril dle potřeby (4 - 8 mg) + ev. doxazosin GITS (4 - 8 mg) anebo atenolol (50 - 100 mg) + diuretikum bendroflumethiazid dle potřeby (1,25 - 2,50 mg) + doxazosin GITS (4 - 8 mg) (obr. 2).

Ve studii byl použitý 2 x 2 faktoriální design s použitím modelu PROBE (prospective, randomized, open-blinded endpoint). Medián sledování pacientů ve studii byl 5,4 roků.

Kritéria pro zařazení do studie byla následující:

- vstupní krevní tlak $\geq 160/90$ mm Hg u neléčených osob nebo krevní tlak $\geq 140/90$ mm Hg u pacientů léčených jedním a více léky,
- věk 40 - 79 roků,
- absence projevů ischemické choroby srdeční,
- přítomnost alespoň tří následujících kardiovaskulárních rizikových faktorů (diabetes mellitus 2. typu, kouření, anamnéza cévní mozkové příhody, ICHDK, mikroalbuminurie nebo proteinurie, hypertrofie levé komory srdeční, mužské pohlaví, věk 55 a více, poměr celkového cholesterolu k HDL cholesterolu 6 a více a rodinná anamnéza předčasné kardiovaskulární příhody).

Cíle studie

Primárním cílem studie ASCOT bylo srovnat účinky standardní léčby (beta-blokátory ± diuretika) s novějšími antihypertenzivy (blokátory kalciového kanálu ± ACE inhibitory) na výskyt nefatálních infarktů myokardu a fatálních případů ICHS.

Sekundární cíle tvořilo posouzení vlivu terapie na výskyt následujících parametrů: celkové kardiovaskulární příhody, celkové koronární příhody, celková mortalita, kardiovaskulární mortalita, fatální a nefatální cévní mozkové příhody, fatální a nefatální srdeční selhání.

Mezi další sledované, méně důležité parametry patřily následující ukazatele: němý infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, chronická stabilní angina pectoris, ischemická choroba tepen dolních končetin, život ohrožující arytmie, nově diagnostikovaný diabetes mellitus, nově diagnostikované zhoršení renálních funkcí.

Ve studii ASCOT byla rovněž sledována interakce mezi statiny a antihypertenzní léčbou a byla prováděna ekonomická analýza.

Základní charakteristika

Základní charakteristika je podrobně uvedena v tab. 1.

Výsledky studie

Průměrný pokles krevního tlaku v celé studii dohromady činil 26,6/16,6 mm Hg. Cílových hodnot krevního tlaku ($TK \leq 140/90$ mm Hg u hypertenze bez diabetu, $TK \leq 130/80$ mm Hg u hypertenze s diabetes mellitus) bylo dosaženo na konci studie u 53 % osob (60 % pacientů bez diabetu, 32 % s diabetes mellitus).

Hodnoty krevního tlaku byly po celou dobu studie (obr. 3) nižší u kombinace amlodipin-perindopril. Tyto rozdíly byly nejmarkantnější za 3 měsíce léčby - 5,9/2,4 mm Hg, v průběhu celé studie činil průměrný rozdíl TK 2,7/1,9 mm Hg ve prospěch kombinace amlodipin-perindopril ve srovnání s atenololem-bendroflumethiazidem. Hodnoty TK na konci studie činily 136,1/77,4 mm Hg u amlodipinu-perindoprilu a 137,7/79,2 mm Hg u větve užívající beta-blokátor a diuretikum.

Na konci studie dostávalo nejméně dvojkombinaci antihypertenziv 78 % nemocných. Celkově užívalo dvojkombinaci amlodipin-perindopril 50 % a kombinaci atenolol-bendroflumethiazid 55 % osob.

Nemocní na kombinaci blokátor kalciového kanálu (BKK) a ACE inhibitor (ACEI) měli signifikantně vyšší pulzovou frekvenci (+11,2, $p \leq 0,0001$), vyšší koncentrace HDL cholesterolu (+0,1 mmol/l, $p \leq 0,0001$). Koncentrace triglyceridů byly naopak statisticky signifikantně nižší po BKK a ACEI (-0,3 mmol/l, $p < 0,0001$) stejně jako koncentrace sérového kreatininu (-5,3 μ mol/l, $p < 0,0001$), glykemie (-0,20 mmol/l, $p < 0,0001$) a BMI (-0,3 kg/m², $p < 0,0001$). Nebyly naopak zaznamenány rozdíly v koncentracích LDL cholesterolu či celkového cholesterolu.

Hlavní výsledky studie ASCOT ve vztahu k výskytu primárních a sekundárních cílových parametrů jsou uvedeny v tab. 2.

Komentář

Výsledky studie ASCOT ukazují, že kombinační léčba amlodipinem a perindopilem přináší u hypertenze se středním kardiovaskulárním rizikem větší klinický benefit ve srovnání s kombinací atenolol a bendroflumetiazid. Použití kombinace BKK a ACEI vedlo v této studii k významnému snížení výskytu prakticky všech typů kardiovaskulárních příhod včetně celkové mortality a rovněž k výraznému snížení rizika nově vzniklého diabetes mellitus. Trochu překvapivě nebyly shledány signifikantní rozdíly v ovlivnění rizika nefatálních infarktů myokardu nebo fatální ICHS, nicméně i zde byl trend (-10 %, $p < 0,10$) k významnějšímu působení kombinace amlodipin-perindopril. Absence statisticky signifikantních rozdílů zde může být způsobena relativně nižším počtem příhod (903 oproti kalkulovaným 1150) v důsledku předčasného ukončení studie. Vezmeme-li však do úvahy výskyt všech kardiovaskulárních příhod + revaskularizací, dostáváme opět signifikantní rozdíly ve prospěch kombinace amlodipin-perindopril.

Je pravděpodobné, že hlavní výsledky studie ASCOT by mohly být částečně vysvětleny určitými rozdíly krevního tlaku favorizujícími kombinaci amlodipin-perindopril. Je však méně pravděpodobné, že by tento relativně malý rozdíl krevního tlaku mezi oběma léčebnými rameny byl plně zodpovědný za všechny pozorované příznivé účinky kombinace BKK a ACEI. Snížení systolického krevního tlaku o 2,7 mm Hg by mělo vést jen k 4 - 8 % ovlivnění koronárních příhod a 11 - 14 % poklesu cévních mozkových příhod na základě benefitu

pozorovaného v předchozích randomizovaných studiích [1,11]. Časová kumulace jednotlivých příhod se navíc plně neshodovala s rozdíly krevního tlaku, které byly nejvýraznější na začátku studie [9] a příznivé působení kombinace amlodipin-perindopril bylo patrné i po adjustaci na hodnoty krevního tlaku. Je tedy pravděpodobné, že část pozorovaných výsledků by mohla být způsobena dalšími faktory jako je vyšší BMI, sérové triglyceridy, kreatinin a glykemie a nižší HDL cholesterol ve větví užívající atenolol a bendroflumetiazid. Zejména příznivé ovlivnění rizika diabetes mellitus po kombinaci BKK + ACEI se plně shoduje s předchozími údaji [4,5] a je klinicky důležité s přihlédnutím k celoživotnímu charakteru léčby hypertenze v drtivé většině případů.

Otázka odchýlných interakcí různých antihypertenzních režimů s atorvastatinem použitým ve studii ASCOT bude jistě předmětem dalších analýz a diskuzí [9,10].

Mezi diskutované faktory, potenciálně ovlivňující výsledky, bychom mohli zařadit i výběr beta-blokátoru (BB) (atenolol) [12]. Kombinace BB s diuretiky představuje však pravděpodobně stále nejčastější typ kombinační léčby a atenolol a tiazidová diuretika patří z globálního pohledu mezi nejčastější antihypertenziva.

Je však velmi pravděpodobné, že mezi faktory potenciálně vysvětlující výsledky studie ASCOT je nutné rovněž zařadit i možné příznivé působení jednotlivých léků (amlodipin, perindopril) nebo jejich kombinace nezávisle na jejich antihypertenzním účinku. Potenciální organoprotektivní působení, nezávislé na antihypertenzním účinku bylo pozorováno u amlodipinu ve studii CAMELOT [13] a u perindoprilu ve studii EUROPA [14].

Výsledky studie ASCOT jsou v kontradikci s analýzou Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration [15], protože benefit léčby amlodipinem-perindopilem je větší, než bychom očekávali za samotného snížení krevního tlaku. Je to patrné zejména podíváme-li se na významné ovlivnění nejen kardiovaskulární, ale i celkové mortality.

Zdá se tak, že přece jen existující určité rozdíly mezi jednotlivými třídami/kombinacemi antihypertenziv. Pro tuto představu kromě studie ASCOT svědčí i některá dřívější data [16,17].

Závěry

Studie ASCOT prokázala, že krevní tlak může být normalizován antihypertenzní léčbou u většiny pacientů s arteriální hypertenzí. Kombinace BKK (amlodipin)/ACEI (perindopril) významně snižuje u hypertenze se středním rizikem ve srovnání s kombinací BB atenolol/diuretika - bendrofluthiazid riziko většiny hlavních kardiovaskulárních příhod, celkovou mortalitu i riziko diabetes mellitus. Tato kombinace BKK a ACEI by měla být zvažována u nemocných s arteriální hypertenzí a přítomnými rizikovými faktory.

Literatura

1. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. J Hypertens 2003; 21: 1011-1053.

2. Cífková R, Horký K, Widimský J et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze - verze 2004. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitř Lék 2004; 50: 709-722.
3. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial. Lancet 1998; 351: 1755-1762.
4. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. J Hypertens 2004; 22: 1453-1458.
5. Messerli FH, Grossmann E, Leonetti G. Antihypertensive therapy and new onset of diabetes. J Hypertens 2004; 22: 1845-1847.
6. Murphy MP, Lewis PJ, Hohner E et al. Glucose intolerance in hypertensive patients treated with diuretics, a fourteen year follow-up. Lancet 1982; 2: 1293-1295.
7. Gross TW, Nieto J, Sahar E et al. For the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2000; 342: 905-912.
8. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. Hypertension 2004; 43: 963-969.
9. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al for the ASCOT investigators: 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 multicenter randomised controlled trial. Lancet 2005; 4: 1-12.
10. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentration in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 1149-58.
11. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimen based on valsartan or amlodipin: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363: 2022-2031.
12. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004; 364: 1684-1689.
13. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The Camelot study. JAMA 2004; 292: 2217-2226.
14. Fox KM. European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Disease. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782-788.

15. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Lancet 2003; 362: 1527-1535.

16. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.

17. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. Am J Med 2003; 115: 41-46.

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

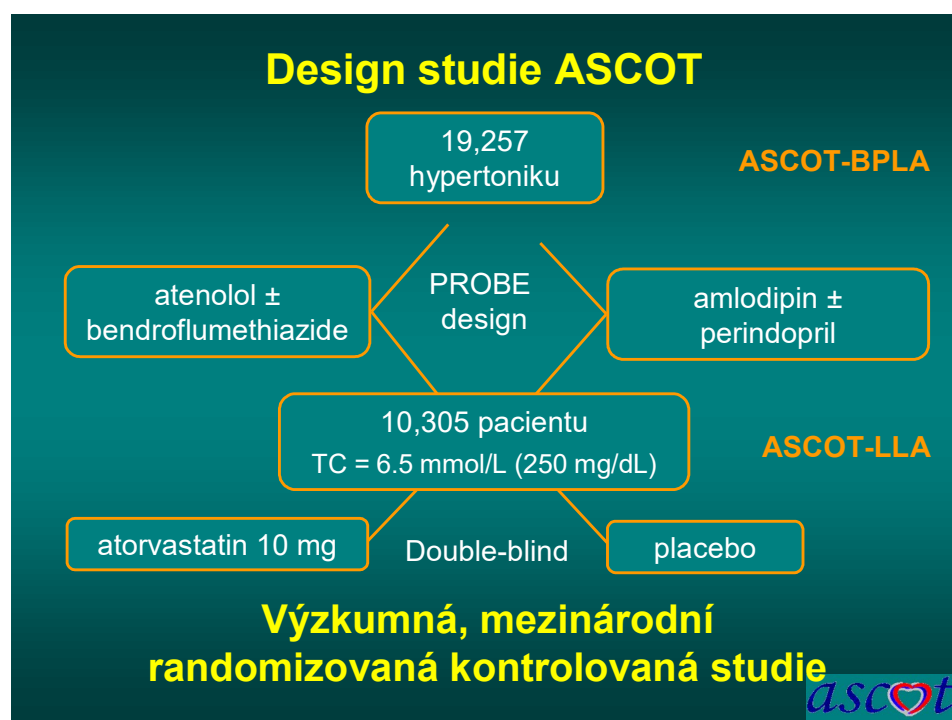
www.vfn.cz

e-mail: jiri.widimsky@lf1.cuni.cz

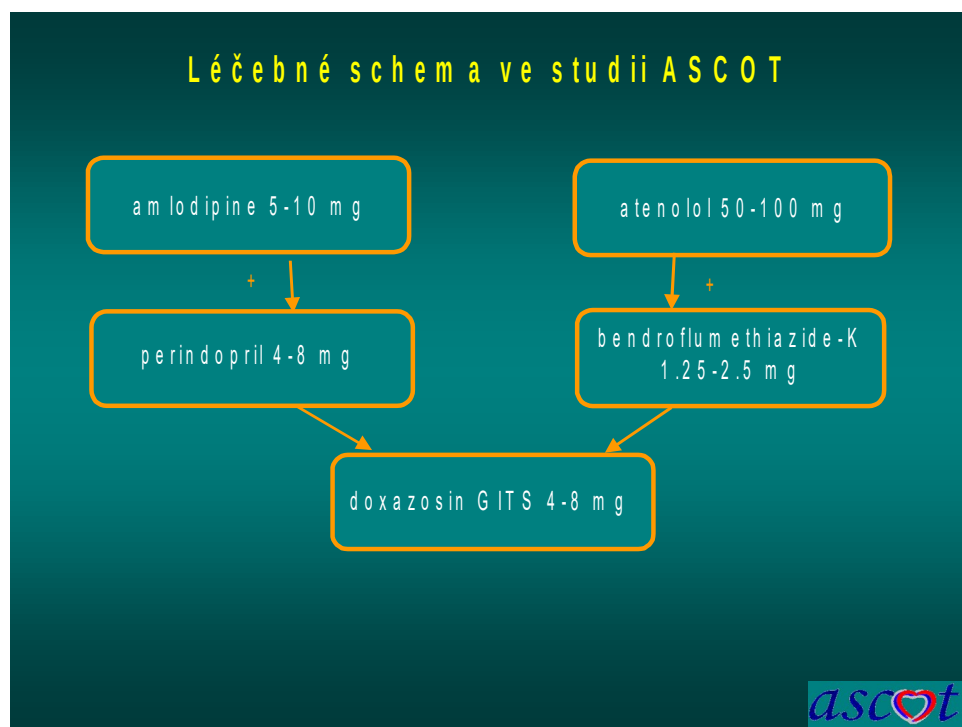
Doručeno do redakce: 8. 9. 2005

Přijato po recenzi: 31. 10. 2005

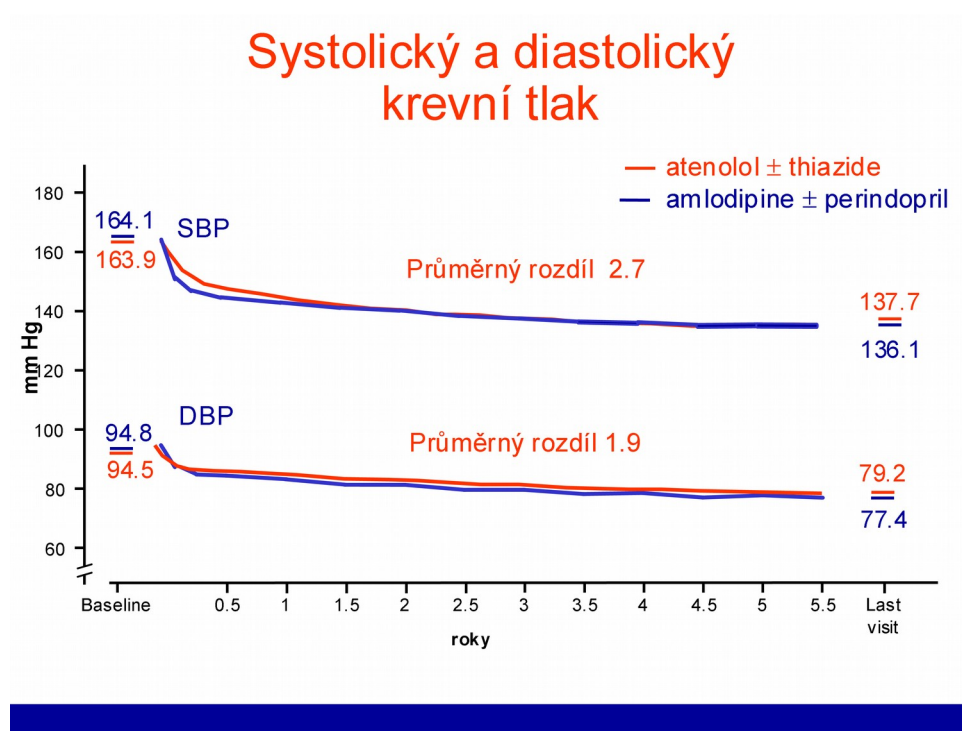
Obr. 1 Design studie ASCOT



Obr. 2 Schéma použité antihypertenzní léčby



Obr. 3 Hodnoty krevního tlaku v průběhu studie ASCOTT



Tab. 1 Základní charakteristika nemocných na začátku studie

Základní charakteristika nemocných za začátku studie ASCOT		
	amlodipine/perindopril	atenolol/thiazide
Počet nemocných	n = 9639	n = 9618
ženy	2258 (23.4 %)	2257 (23.5 %)
běloši	9187 (95.3 %)	9170 (95.3 %)
kuřáci	3168 (32.9 %)	3110 (32.3 %)
věk (roky)	63.0 (8.5)	63.0 (8.5)
STK (mm Hg)	164.1 (18.1)	163.9 (18.0)
DTK (mm Hg)	94.8 (10.4)	94.5 (10.4)
SF /min	71.9 (12.7)	71.8 (12.6)
BMI (kg/m ²)	28.7 (4.6)	28.7 (4.5)
Rizikové faktory	3.7 (0.9)	3.7 (0.9)
Farmakologická léčba		
Předchozí antihypertenzní léčba		
0	1841 (19.1 %)	1825 (19.0 %)
1	4280 (44.4 %)	4283 (44.5 %)
? 2	3518 (36.5 %)	3510 (36.5 %)
Hypolipidemická léčba	1009 (10.5 %)	980 (10.2 %)
Aspirin	1810 (18.8 %)	1801 (18.7 %)



Tab. 2 Primární a sekundární cílové parametry ve studii ASCOT.

Primární a sekundární cílové parametry			
amlodipine/perindopril vs. atenolol/bendroflumethiazide			
End point	Hazard ratio	95% CI	P
Celková mortalita	0.89	0.78 - 0.96	0.02
Primární cíle (nefatální IM a fatální ICHS)	0.90	0.78 - 1.03	0.10
Výskyt ICHS (preexistující+ nová angina pectoris+ fatální/nefatální SS)	0.87	0.78 - 0.96	0.007
Fatální/nefatální CMP	0.77	0.66 - 0.90	0.0003
Všechny KV příhody a revaskularizace	0.84	0.77 - 0.90	<0.0001
Kardiovaskulární mortalita	0.76	0.65 - 0.91	0.001
amlodipin/perindopril vs atenolol/bendroflumethiazide			
Nově vzniklý diabetes mellitus	0.68	0.60 - 0.77	< 0.0001

