

Wybór leku w terapii nadciśnienia tętniczego po niedokrwiennym udarze mózgu

Eduard Rozner, MD, Arnold Eggers, MD, Daniel Rosenbaum, MD

Choosing the Ideal Drug for Hypertension After Ischemic Stroke

Current Hypertension Reports 2009; 11:246-252

Tłum. dr n. med. Sławomir Katarzyński



W SKRÓCIE

Prawidłowa kontrola nadciśnienia tętniczego jest – jak wiadomo – najważniejszym sposobem zapobiegania udarowi mózgu. Przez ostatnie dziesięć lat dyskutowano o tym, która grupa leków hipotensyjnych jest najskuteczniejsza. W artykule omówiono badania, w których oceniano skuteczność leków wszystkich grup we wtórnej profilaktyce udaru mózgu. Ze względu na różny stopień osiągniętej redukcji ciśnienia tętniczego oraz trudności w precyzyjnym ustaleniu wszystkich leków lub ich połączeń stosowanych w poszczególnych badaniach porównywanie ich wyników, podobnie jak samych leków, jest często trudne. Trudności te próbowano przezwyciężyć, przeprowadzając metaanalizę z wykorzystaniem modelu metaregresji, tak aby dla danej redukcji ciśnienia tętniczego określić spodziewane obniżenie ryzyka udaru. Możliwość oceny tym sposobem efektów leczenia niezależnych od redukcji ciśnienia tętniczego jest jednak kwestionowana. Niemniej redukcja ciśnienia znacznie bardziej zmniejsza ryzyko udaru niż jakiegokolwiek inne efekty terapii. Lekiem, który niezmiennie dowodzi swojej równorzędności lub wyższości nad innymi lekami hipotensyjnymi, jest antagonistą wapnia – amlodypina.

Wprowadzenie

Niewiele jest dziedzin medycyny, w których dysponujemy tak niepodważalnymi dowodami na skuteczność leczenia jak w przypadku terapii hipotensyjnej stosowanej w profilaktyce chorób układu krążenia. Zagadnienia związane z leczeniem nadciśnienia tętniczego są wciąż przedmiotem ożywionej dyskusji. Dotyczy ona w głównej mierze tego, który spośród wielu dostępnych leków, jeśli można w ogóle taki wskazać, najskuteczniej zapobiega rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych i ich powikłaniom. Poszukiwanie odpowiedzi na to pytanie zaowocowało wieloma bardzo szeroko zakrojonymi badaniami z udziałem setek tysięcy pacjentów, które pochłonęły miliony dolarów.

Nadciśnienie tętnicze a udar

Ciśnienie tętnicze to najlepiej dowiedziony i najsilniejszy czynnik prognostyczny udaru mózgu. Spośród modyfikowalnych czynników ryzyka (tab. 1) wysokie ciśnienie ma zdecydowanie największy wpływ na ryzyko udaru (dwukrotnie większy niż palenie tytoniu, wysokie stężenie cholesterolu czy otyłość).¹

Wyniki wielu dużych badań epidemiologicznych dowodzą, że zmniejszenie ryzyka udaru mózgu jest wprost proporcjonalne do wielkości redukcji ciśnienia tętniczego. Ilościowa analiza zbiorcza 61 badań kohortowych przeprowadzona przez Prospective Studies Collaboration² i później przez Asia Pacific Cohort Studies Collaboration³ wykazała silną zależność logarytmiczno-liniową, bez wartości progowej, między wysokością ciśnienia a umieralnością z powodu udaru mózgu. Należy podkreślić, że nie ma wartości progowej ciśnienia tętniczego dla zapobiegania udarowi. Zmniejszenie go nawet do wartości poniżej prawidłowych wiąże się z dalszym obniżeniem ryzyka udaru. Korzyści są widoczne zarówno w profilaktyce pierwotnej, jak i wtórnej, w odniesieniu do ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, niezależnie od wieku i rasy.

Większość badań ujętych w tym przeglądzie przeprowadzono z udziałem osób z rozpoznanymi chorobami układu krążenia. Nie wszystkie zostały zaprojektowane jako próby kliniczne w prewencji wtórnej, jednak jeśli nie zaznaczono, że jest inaczej, dotyczą właśnie profilaktyki wtórnej. Nie ma pewności, czy w przypadku docelo-

Tabela 1. Modyfikowalne czynniki ryzyka udaru mózgu w kolejności wg malejącej wartości współczynnika ryzyka względnego (zaadaptowano ze Straus i wsp.¹)

Czynnik ryzyka	Występowanie w populacji (%)	Ryzyko względne
Migotanie przedsionków	1	5
Nadciśnienie tętnicze	35-45	3,5
Hiperlipidemia	40	2-2,5
Otyłość/brak aktywności fizycznej	20	2-2,5
Palenie tytoniu	25	1,5

wych wartości ciśnienia i spodziewanych korzyści z leczenia istnieją różnice między pierwotną i wtórną profilaktyką udaru.

Wiele badań zaprojektowanych z myślą o porównaniu korzyści ze stosowania różnych leków sponsorowały różne firmy i instytucje niekomercyjne. Ich sprzeczne wyniki stały się przyczynkiem do ciągłych dyskusji.

β-adrenolityki

β-adrenolityki to oprócz leków moczopędnych najstarsze leki hipotensyjne stosowane w kontroli nadciśnienia tętniczego, często określane mianem terapii tradycyjnej lub klasycznej. Ta duża i niezwykle heterogenna grupa leków ma różnorodne działanie, nie tylko za pośrednictwem receptorów β-adrenergicznych, ale również α-adrenergicznych (nie licząc innych, gorzej poznanych działań). Bogate piśmiennictwo dotyczące tych leków jest gromadzone od kilku dziesięcioleci. Najlepiej przebadanym β-adrenolitykiem pod kątem profilaktyki udaru mózgu jest atenolol. W opracowanym w 2007 r. przeglądzie Cochrane⁴ uwzględniono wyniki 13 badań klinicznych z randomizacją przeprowadzonych z β-adrenolitykami jako lekami pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny było podobne w przypadku stosowania w leczeniu pierwszego rzutu β-adrenolityków, leków moczopędnych lub inhibitorów układu renina–angiotensyna (RAS), wyższe jednak, niż gdy podawano leki z grupy antagonistów wapnia (RR 1,07; 95% CI, 1,00-1,14). Całkowite ryzyko rozwoju chorób układu krążenia okazało się niższe w przypadku leczenia β-adrenolitykami niż placebo (RR 0,88; 95% CI, 0,79-0,97), przy czym nie odnotowano istotnych różnic w zapadalności na chorobę wieńcową. Zmniejszenie ryzyka chorób układu krążenia dzięki β-adrenolitykom (v. placebo) ma odzwierciedlenie w istotnym zmniejszeniu zapadalności na udary mózgu (RR 0,80; 95% CI, 0,66-0,96), przy czym korzystny wpływ tych leków na występowanie chorób układu krążenia jest jednak znacznie słabszy niż antagonistów wapnia (RR 1,18; 95% CI, 1,08-1,29), gdyż udary mózgu występują częściej w trakcie leczenia β-adrenolitykami niż antagonistami wapnia (RR 1,24; 95% CI, 1,11-1,40). Większą zapadalność na udary obserwowano też przy leczeniu β-adrenolitykami w porównaniu z inhibitorami RAS (RR 1,30; 95% CI, 1,11-1,53), jednak nie większą w porównaniu z lekami moczopędnymi (RR 1,17; 95% CI, 0,65-2,09). Przedstawiona analiza wykazała ponadto, że pacjenci stosujący β-adreno-

lityki częściej przerywali leczenie z powodu działań niepożądanych niż osoby leczone diuretykami (RR 1,86; 95% CI, 1,39-2,50) czy inhibitorami RAS (RR 1,41; 95% CI, 1,29-1,54), jednak podobnie często jak otrzymujący leki z grupy antagonistów wapnia. Co więcej, oceniając wyłącznie siłę działania hipotensyjnego β-adrenolityków w porównaniu z lekami moczopędnymi, antagonistami wapnia i inhibitorami RAS, wykazano, że pod koniec wszystkich badań średnia wartość ciśnienia w grupach leczonych β-adrenolitykami była o 2 mmHg wyższa niż w pozostałych.

Autorzy powyższej analizy sformułowali wniosek, że β-adrenolityki ustępują lekom innych grup i nie powinno się ich zalecać jako leków pierwszego rzutu ze względu na ich stosunkowo słabe działanie chroniące przed udarem mózgu i nieskuteczność w profilaktyce innych powikłań miażdżycy w porównaniu z placebo lub całkowitym brakiem leczenia. Co ważniejsze, zauważyli tendencję do gorszego rokowania klinicznego przy stosowaniu tych leków w porównaniu z antagonistami wapnia, inhibitorami RAS i tiazydowymi lekami moczopędnymi.

Wnioski takie pozostają zasadniczo w zgodzie z obserwacjami z wcześniejszych metaanaliz.⁵⁻⁷ Lindholm i wsp.⁶ stwierdzili wyższą zapadalność na udary mózgu podczas stosowania β-adrenolityków niż leków hipotensyjnych z innych grup, natomiast Khan i McAlister⁷ udokumentowali częstsze występowanie udarów, zawałów serca i zgonów tworzących złożony parametr oceny końcowej.

Niekorzystne wyniki publikowanych doniesień nie zmieniły pozycji β-adrenolityków i nadal są one najczęściej przepisywanymi lekami hipotensyjnymi. Częsty zarzut stawiany w odniesieniu do cytowanych analiz oraz praktycznego wykorzystywania tych leków jest taki, że ze względu na wywoływanie bradykardii lekarze niechętnie zwiększają ich dawki. Bradykardia zaś świadczy o skutecznym zablokowaniu receptorów β-adrenergicznych, niezbędnym do uzyskania efektu hipotensyjnego. W rezultacie badania wykazywały zwykle bardzo umiarkowaną skuteczność hipotensyjną tych leków, a ta jest przecież warunkiem zapobiegania udarowi. Że tak jest w istocie, można się przekonać, analizując tylko te badania, w których wartość ciśnienia osiągnięta w grupie β-adrenolityku była podobna jak w grupie porównywanego leku (tab. 2).

Ponadto dane, którymi dysponujemy, w znacznej mierze są reprezentatywne dla atenololu (75% pacjentów w analizie Cochrane⁴), wiele wskazuje zaś, że poszczególne β-adrenolityki nie są sobie równe. Jak podkreślają Carlberg i wsp.,⁵ atenolol wydaje się

Tabela 2. Skuteczność β -adrenolityków w porównaniu z lekami innych grup w profilaktyce udaru mózgu

Badanie	Porównywana grupa	Różnica ciśnienia tętniczego, mmHg*	Ryzyko względne
Wilhelmsen i wsp. ²⁷ (HAPPHY)	Lek moczopędny	0/-1	0,76 na korzyść β -adrenolityku
UK Prospective Diabetes Study Group ²⁸ (UKPDS 39)	Inhibitor ACE	-1/-1	0,9 na korzyść β -adrenolityku
Pepine et al. ¹² (INVEST)	Antagoniści wapnia	+0,3/+0,2	0,88 na korzyść antagonisty wapnia (95% CI, 0,72-1,07)

* – oznacza niższe ciśnienie tętnicze w grupie β -adrenolityku; + – oznacza wyższe ciśnienie tętnicze w grupie β -adrenolityku
HAPPHY – Heart Attack Primary Prevention in Hypertension; INVEST – International Verapamil-Trandolapril Study

mieć odmienne właściwości od innych leków z tej grupy i nie powinno się go porównywać w badaniach klinicznych z innymi lekami jako reprezentatywnego przedstawiciela β -adrenolityków. W nielicznych próbach wykorzystano w tym celu metoprolol (najczęściej stosowany lek z tej grupy) albo α - i β -adrenolityk, jak labetalol czy karwedilol. Należy wystrzegać się oceniania całej tej grupy leków jako nieodpowiednich na podstawie tylko jednego z jej przedstawicieli.

Leki moczopędne

Wyniki wielu badań potwierdzają korzyści ze stosowania leków moczopędnych w leczeniu nadciśnienia tętniczego i profilaktyce udaru mózgu. Zapewne największym i najważniejszym z nich było badanie ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial).⁸ Zaprojektowano je w celu porównania „tradycyjnego” leku – chlortalidonu – z droższymi lekami nowej generacji: amlodypiną, należącą do grupy antagonistów wapnia, i lizynoprylem, inhibitorem ACE. Chociaż wyniki badania uzasadniają twierdzenie, że leki tiazydowe okazały się równorzędne lub nawet lepsze od nowszych w odniesieniu do wszystkich pierwszo- i drugorzędowych parametrów oceny końcowej, wywołało ono dyskusję;⁹ trudno doszukać się metodologicznych niedociągnięć w tym badaniu. We wszystkich grupach bardzo podobny był rozkład etniczny, wiekowy oraz osiągnięte wartości ciśnienia. Główne różnice między lekami dotyczyły występowania działań niepożądanych oraz siły działania hipotensyjnego.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między chlortalidonem i amlodypiną w zakresie pierwszo- oraz drugorzędowych parametrów oceny końcowej obejmujących umieralność całkowitą, chorobę wieńcową i inne powikłania sercowo-naczyniową łącznie, udar mózgu, ból wieńcowy, rewaskularyzację tętnic wieńcowych lub chorobę tętnic obwodowych. W grupie lizynoprylu ryzyko udaru mózgu było wyższe o 15% ($p=0,02$), a chorób układu krążenia o 10% ($p=0,001$). Korzyści ze stosowania tiazydów były najwyraźniejsze u kobiet (RR 1,22; 95% CI, 1,01-1,46), osób rasy czarnej (RR 1,4; 95% CI, 1,17-1,68) oraz chorych bez cukrzycy (RR 1,23; 95% CI, 1,05-1,44). Ponieważ w grupie otrzymującej lek tiazydowy skurczowe ciśnienie tętnicze było niższe średnio o 2 mmHg (o 4 mmHg u osób rasy czarnej), w celu sko-

rygowania różnic ciśnienia przeprowadzono analizę regresji Coxa. Choć zaowocowało to zmniejszeniem względnego ryzyka udaru z 1,15 do 1,12, różnica pozostała znamienna statystycznie. Generalny wniosek z tego badania był zgodny z wcześniejszymi obserwacjami, m.in. z badań NORDIL¹⁰ i INSIGHT¹¹ (a także INVEST¹² opublikowanego rok później), mianowicie jeśli za pomocą leków „tradycyjnych” udaje się obniżyć ciśnienie do zbliżonych wartości co z pomocą leków z nowszych grup, skuteczność leków „tradycyjnych” jest taka sama lub nawet lepsza.

Podstawowe różnice między lekami dotyczyły siły działania hipotensyjnego, działań niepożądanych i tolerancji oraz efektów metabolicznych. Chlortalidon wypada bardzo dobrze pod względem stosowania się do zaleceń, po 5 latach nadal stosowało go 80,5% pacjentów, przy amlodypinie pozostało 80,4%, a przy lizynoprylu 72,6%. Dobrą kontrolę nadciśnienia tętniczego (definiowaną jako utrzymywanie się ciśnienia tętniczego <140/90 mmHg) częściej uzyskiwano, stosując chlortalidon (68% po 5 latach) niż lizynopryl (61%) czy amlodypinę (66%). Tiazydowy lek moczopędny częściej powodował zwiększenie glikemii na czczo oraz zaburzenia lipidowe. Po 4 latach leczenia glikemię na czczo ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) stwierdzono u 11,6% pacjentów otrzymujących chlortalidon, 9,8% amlodypinę i 8,1% lizynopryl. Stężenie cholesterolu całkowitego >240 mg/dl odnotowano u 14,4% leczonych chlortalidonem, 13,4% amlodypiną i 12,8% lizynoprylem. Mimo niekorzystnego wpływu na wspomniane parametry wyniki leczenia były nie gorsze niż przy stosowaniu antagonisty wapnia lub inhibitora ACE. Jeśli chodzi o aspekty, w których spodziewano się dobrych efektów działania inhibitorów ACE, a więc częstości występowania niewydolności serca, zapobiegania pogarszaniu się przesączania kłębuszkowego i rozwoju schyłkowej choroby nerek, badanie nie wykazało wyższości lizynoprylu nad pozostałymi lekami.

Inhibitory układu renina–angiotensyna

W latach 90. XX wieku inhibitory RAS były niezwykle popularne, ale zmieniło się to znacząco w ostatnich latach. Wyniki badania ANBP2 (Second Australian National Blood Pressure Study) opublikowane kilka miesięcy po ALLHAT przywróciły im dobrą sławę, ponieważ w zakresie pierwszorzędnego złożonego parametru oceny końcowej, obejmującego wszystkie zdarzenia sercowo-

-naczyniowe i zgonu, inhibitor ACE wykazał przewagę nad hydrochlorotiazylem (RR 0,89; 95% CI, 0,79-1,00; p=0,05).¹³ Inhibitor ACE okazał się jednak nieco gorszy niż lek moczopędny w odniesieniu do częstości udarów mózgu zakończonych zgonem (HR 1,91; 95% CI, 1,04-3,50; p=0,04) i wszystkich udarów mózgu (HR 1,02; 95% CI, 0,78-1,33; p=0,91).

Jeszcze przed publikacją wyników ALLHAT pojawiały się wątpliwości co do skuteczności terapeutycznej inhibitorów ACE, które zrodziły się po ogłoszeniu wyników badania PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) w 2001 r.¹⁴ Jego wyjątkowość polegała na tym, że inaczej niż większość prób klinicznych z lekami hipotensyjnymi koncentrowało się wyłącznie na profilaktyce wtórnej udaru. Badanie wykazało, że peryndopryl w monoterapii, choć skuteczny pod względem redukcji ciśnienia tętniczego (średnio o 5/3 mmHg) i ryzyka udaru mózgu (zmniejszenie ryzyka względnego o 5%), okazał się przynosić jedynie niewielkie korzyści w porównaniu z jego skojarzeniem z indapamidem, które obniżało średnie ciśnienie tętnicze o 12/5 mmHg i ryzyko względne udaru mózgu o 43%.

Długo oczekiwane wyniki badania ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial)¹⁵ oraz ramienia PROFESS z telmisartanem¹⁶ opublikowane w 2008 r. dostarczyły kolejnych argumentów podważających teorię, według której im silniej hamowana jest aktywność układu renina–angiotensyna, tym lepiej. Argument taki wykorzystywano do wzmacniania pozycji sartanów jako silniejszych zamienników inhibitorów ACE. Wbrew oczekiwaniu połączenie ramiprylu i telmisartanu w ONTARGET nie zaowocowało dodat-

kowymi korzystnymi efektami czy synergistycznymi i istotnymi różnicami w częstości występowania parametrów oceny końcowej (zgonów z wszystkich przyczyn, zawałów serca, udarów mózgu, zastoinowej niewydolności serca, nowych przypadków cukrzycy, migotania przedsionków i schyłkowej niewydolności nerek). Pod względem częstości ponownych udarów mózgu nie odnotowano różnic między inhibitorem ACE a sartanem (RR 0,91; 95% CI, 0,79-1,05) ani między monoterapią inhibitorem ACE a terapią skojarzoną inhibitorem ACE i sartanem (RR 0,93; 95% CI, 0,81-1,07). W przypadku terapii skojarzonej zauważono tendencję do zwiększonego ryzyka zgonu, udaru mózgu i – co najbardziej zaskakujące – upośledzenia funkcji nerek w porównaniu z monoterapią jednym z tych dwóch leków, choć tylko różnica dotycząca upośledzenia funkcji nerek była istotna statystycznie (RR 1,33; 95% CI, 1,22-1,44).

W ramach badania PROFESS w jednej z grup oceniano przydatność telmisartanu we wtórnej profilaktyce udaru mózgu.¹⁶ Leczenie wdrażano wcześniej po wystąpieniu incydentu mózgowego niż w niektórych innych badaniach (randomizacja średnio w 15. dobie, 70% badanych poddano jej w czasie krótszym niż 30 dni), a obserwację prowadzono średnio przez 2,5 roku. Różnica ciśnienia tętniczego między grupą telmisartanu i placebo (3,8/1,6 mmHg) nie przełożyła się na istotne statystycznie zmniejszenie całkowitego ryzyka udaru, które wyniosło odpowiednio 8,7% i 9,2% (HR 0,95; 95% CI, 0,86-1,04; p=0,23). Również analiza uwzględniająca poszczególne typy udarów nie wykazała różnic między grupami. W analizie *post hoc* autorzy wykazali, że spadek ryzyka udaru mózgu u chorych leczonych telmisartanem

osiągnął znamienność statystyczną dopiero po 6 miesiącach (HR 0,88; 95% CI, 0,78-0,99) mimo stale malejącego efektu hipotensyjnego leku w czasie trwania badania. Może to sugerować istnienie mechanizmu działania niezależnego od ciśnienia tętniczego, do ujawnienia którego potrzeba czasu; autorzy twierdzą, że badanie prowadzone było po prostu zbyt krótko, by wykazać korzystny wpływ leczenia obserwowany w czteroletnich próbach klinicznych, takich jak PROGRESS i HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation).¹⁷ Rozważają też, że być może brak widocznego korzystnego wpływu na ryzyko udaru mózgu w PROFESS, inaczej niż w PROGRESS, wynika z wyjściowo niższych wartości ciśnienia tętniczego oraz jego mniejszej redukcji w tym badaniu, co znacznie utrudnia ocenę ewentualnych mechanizmów niezależnych od redukcji ciśnienia.

Historia inhibitorów RAS pokazuje, jak trudno czasem przełożyć atrakcyjne naukowo koncepcje patogenetyczne wynikające z badań doświadczalnych na korzyści istotne z punktu widzenia chorych, czyli zapobieganie zdarzeniom klinicznym.¹⁸

Antagoniści wapnia

Mamy coraz więcej dowodów potwierdzających skuteczność i dobrą tolerancję amlodypiny w profilaktyce udaru mózgu. Od czasów ALLHAT w wielu badaniach dowiedziono, że jest ona tak samo skuteczna lub nawet skuteczniejsza niż inne leki, z którymi ją porównywano.

Badanie Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) z 2005 r. zaprojektowano z myślą o porównaniu leków nowej i starej generacji, losowo przydzielając pacjentów do terapii amlodypiną z peryndoprylem lub bez niego albo atenololem z dodatkiem bendroflumetiazdy lub bez niego.¹⁹ W grupie leczenia opartego na amlodypinie uzyskano wartości ciśnienia niższe średnio o 2,7/1,9 mmHg, co zaowocowało niższym ryzykiem udaru mózgu (HR 0,77; 95% CI, 0,66-0,89; p=0,0003).

Badanie Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) z 2004 r. porównujące walsartan z amlodypiną zaprojektowano w celu potwierdzenia istnienia korzystnych efektów blokady układu renina–angiotensyna niezależnych od redukcji ciśnienia.²⁰ Założono, że w obu grupach ciśnienie tętnicze będzie równe, tymczasem okazało się, że w grupie amlodypiny było średnio o 1/1 mmHg niższe. Analiza wyników badania nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między tymi lekami w zakresie pierwszo- i drugorzędowych parametrów oceny końcowej. W przypadku udaru mózgu iloraz szans przechylił się nieco na korzyść amlodypiny (HR 1,15; 95% CI, 0,98-1,35; p=0,08). Chociaż badanie miało z założenia oceniać efekty niezależne od ciśnienia, autorzy zwiększoną liczbę niekorzystnych zdarzeń w grupie walsartanu tłumaczą w większości różnicami ciśnienia.

Badanie CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) okazało się ciekawe pod wieloma względami.²¹ Włączono do niego osoby bez nadciśnienia (średnie ciśnienie tętnicze we wszystkich grupach <130/80 mmHg) i porównano enalapryl i amlodypinę z placebo pod względem

wpływu na układ krążenia. Spadek ciśnienia tętniczego był prawie taki sam w grupie amlodypiny (4,8/2,5 mmHg) i enalaprylu (4,9/2,4 mmHg). Amlodypina okazała się lepsza niż placebo w odniesieniu do złożonego parametru oceny końcowej obejmującego wszystkie incydenty sercowo-naczyniowe (HR 0,69; 95% CI, 0,54-0,88; p=0,003), czego nie odnotowano dla enalaprylu (HR 0,85; 95% CI, 0,67-1,07; p=0,16). W porównaniu bezpośrednim nie stwierdzono jednak istotnej statystycznie przewagi amlodypiny nad enalaprylem w zakresie pierwszorzędnego parametru oceny końcowej, a jedynym drugorzędnym parametrem, w którym amlodypina okazała się lepsza, była częstość hospitalizacji z powodu dławicy. Żaden z tych leków nie wykazał statystycznie istotnej przewagi nad placebo w odniesieniu do redukcji ryzyka udaru mózgu: amlodypina wypadła lepiej (HR 0,5; p=0,15) niż enalapryl (HR 0,66; p=0,36); bezpośrednie porównanie obu leków nie wykazało różnic (HR 0,76; 95% CI, 0,26-2,20; p=0,61). Wyniki te sugerują po raz kolejny, że celem postępowania powinno być obniżanie ciśnienia tętniczego. Przemawia za tym obserwacja, że redukcja ciśnienia wydaje się przynosić korzyści sercowo-naczyniowe nawet wśród osób bez nadciśnienia tętniczego. Na odnotowanie zasługuje to, że w obu grupach badanych uzyskano taki sam efekt hipotensyjny. Oba leki okazały się skuteczne, a amlodypina wykazała wyższość w odniesieniu do bardziej „miękkich” parametrów oceny – dławicy i zabiegów rewaskularyzacji (obydwa bardzo subiektywne i zależne od oceny lekarzy prowadzących terapię). W analizie *post hoc* autorzy skupili się na „twardszych” parametrach oceny końcowej, jak wystąpienie zawału serca, udaru mózgu i zgonu, wykazując, że oba leki są tak samo skuteczne w porównaniu z placebo: amlodypina HR 0,70 (95% CI, 0,41-1,21; p=0,20), enalapryl HR 0,71 (95% CI, 0,41-1,21; p=0,20).

Opublikowane niedawno wyniki badania ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension) potwierdzają skuteczność amlodypiny w profilaktyce udaru mózgu.²² Jego celem było określenie, czy leczenie skojarzone przynosi synergistyczny efekt. Należący do grupy inhibitorów ACE benazepryl łączono z amlodypiną lub chlorotiazidem i porównano na podstawie złożonych parametrów oceny końcowej obejmujących zawały serca, udary mózgu i zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych. Inspiracją dla tego badania były zaobserwowane u zwierząt, niezależne od wpływu na wysokość ciśnienia, efekty podawania inhibitorów ACE i antagonistów wapnia, polegające na modyfikacji wytwarzania tlenu azotu przez śródbłonek i regresji blaszek miażdżycowych. Choć ze względu na istotną statystycznie przewagę terapii opartej na amlodypinie w odniesieniu do złożonego parametru oceny końcowej badanie przerwano wcześniej, niż planowano, korzystny efekt tego leku okazał się nieznamienny w zakresie występowania udaru mózgu (HR, 0,84; 95% CI, 0,65-1,08; p=0,17), mimo niższej wartości ciśnienia w grupie leczonej amlodypiną z hydrochlorotiazidem w umiarkowanej dawce (25 mg) niż w grupie leczonej amlodypiną w maksymalnej dawce (średnia różnica 0,9/1,1 mmHg). Zdaniem autorów wytłumaczeniem tej nieoczekiwanej (w świetle ALLHAT) obserwacji może

być to, że hydrochlorotiazyd nie jest ani równie silny, ani nie działa równie długo jak chlortalidon. Różnica w zakresie złożonego parametru oceny końcowej została spowodowana przede wszystkim istotnym niekorzystnym wpływem hydrochlorotiazylu na częstość występowania zawałów serca i zabiegów rewaskularyzacji tętnic wieńcowych.

Metaanalizy

W ostatnich latach opublikowano wyniki wielu metaanaliz, których autorzy poszukiwali dowodów na przewagę jednej grupy leków hipotensyjnych nad pozostałymi. Kluczowym zagadnieniem pozostaje pytanie, czy możliwe jest zastosowanie wiarygodnego sposobu skorygowania wpływu różnic uzyskanych wartości ciśnienia obserwowanych w większości prób klinicznych i uczciwe porównanie poszczególnych leków. W tym celu konieczne jest ilościowe określenie spodziewanego efektu hipotensyjnego. Dopiero dysponując taką podstawą, można ocenić efekty niezależne od redukcji ciśnienia tętniczego. Trzeba jednak pamiętać o następujących ograniczeniach:

- Nie ma dwóch badań z identyczną populacją chorych i takim samym zestawem ocenianych zmiennych.
- Metaanalizy z założenia mają niedostateczną czułość w wykrywaniu subtelnych efektów leczenia.
- Analiza zmiennych o charakterze ciągłym, takich jak ciśnienie tętnicze, dokonywana na podstawie powtarzanych okresowo pomiarów z natury rzeczy generuje błędy. Jeśli wpływ tych błędów na wyniki ostatecznej analizy jest większy niż poszukiwanych efektów dodatkowych leków (które mogą być bardzo małe i trudne do wykrycia), ma to zasadnicze znaczenie dla jej wiarygodności (oczekuje się, że w przyszłości częściej stosować się będzie w badaniach ciągłe pomiary ciśnienia, co ograniczy znaczenie błędu pomiarowego).
- Bardzo mało jest badań klinicznych z lekami stosowanymi wyłącznie w monoterapii; w większości wykorzystywano schemat dołączania kolejnych leków w celu uzyskania założonych wartości ciśnienia. Tym samym wiarygodność wniosków dotyczących skuteczności poszczególnych leków jest ograniczona.

Członkowie Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC) przeprowadzili w 2003 r. metaanalizę wyników obserwacji odległej w ramach raportu 2000 i stwierdzili, że nie ma dowodów na wyższość jednej grupy leków hipotensyjnych nad innymi.²³ Ujawniła ona, że ryzyko udaru mózgu jest nieznacznie wyższe w przypadku inhibitorów ACE w bezpośrednim porównaniu z antagonistami wapnia (RR 1,12; 95% CI, 1,01-1,25; $p=0,2$) oraz tiazydami i β -adrenolitykami (RR 1,09; 95% CI, 1,00-1,18; $p=0,13$). Średnie ciśnienie tętnicze w próbach klinicznych okazało się nieznacznie wyższe w grupach leczonych inhibitorami ACE (średnio +1/+1 mmHg vs +2/0 mmHg dla antagonistów wapnia). W próbach klinicznych z kontrolą placebo leki z grupy antagonistów wapnia zapobiegały większej liczbie udarów mózgu (RR 0,62; 95% CI, 0,47-0,82) niż inhibitory ACE (RR 0,72; 95% CI, 0,64-0,81), jednak leki z grupy antagonistów wapnia silniej obniżały ciśnienie. Autorzy przypuszczają,

że dzięki swoim działaniom dodatkowym inhibitory ACE okazały się skuteczne w profilaktyce powikłań sercowo-naczyniowych mimo słabego działania hipotensyjnego. Stwierdzają też, że częstość większości zdarzeń klinicznych pozostaje w liniowej zależności z wysokością ciśnienia tętniczego. Odnotowują również pewne wątpliwości, czy różnice występowania powikłań można do końca wytłumaczyć różnicami ciśnienia, dopuszczając możliwość istnienia słabych dodatkowych efektów ochronnych leków poszczególnych grup w odniesieniu do ryzyka udaru mózgu i choroby wieńcowej. Niemniej jednak wyniki dobitnie wskazują, że to właśnie redukcja ciśnienia tętniczego ma największe działanie ochronne.²³

Analiza przeprowadzona w 2003 r. przez Staessena i wsp.²⁴ wykazała, że przynajmniej w odniesieniu do udaru mózgu skuteczność antagonistów wapnia jest o 10% większa niż starszych leków (β -adrenolityków i tiazydów), a inhibitorów ACE o 10% mniejsza. Autorzy zastrzegają jednak, że po wprowadzeniu korekty uwzględniającej różnice ciśnienia tętniczego zastosowany przez nich model metaregresji „nie wykazał różnic między przewidywanymi i rzeczywistymi wartościami ilorazów szans”.²⁴ Mała skuteczność inhibitorów ACE w ALLHAT wypaczyła analizę, potwierdzając prawdziwość twierdzenia, że „osoby starsze i pacjenci rasy czarnej cierpią zwykle na niskoreninową postać nadciśnienia tętniczego z przewodnieniem, która lepiej poddaje się leczeniu za pomocą leków moczopędnych lub antagonistów wapnia. Jeśli przyjąć, że kontrola ciśnienia tętniczego jest główną determinantą rokowania u chorych z nadciśnieniem, nie sposób zaprzeczyć, że leczenie hipotensyjne powinno być zindywidualizowane i rozpoczynane od leków tej grupy, która u konkretnego pacjenta daje największe szanse na uzyskanie korzystnego efektu terapeutycznego, oczywiście z uwzględnieniem pozostałych czynników ryzyka i chorób współistniejących”.²⁴ Dokonano uaktualnienia analizy metaregresyjnej z 2005 r. w celu określenia, czy naczynia wieńcowe i mózgowie wykazują różnice w reakcji na zmiany ciśnienia tętniczego i leki różnych grup.²⁵ Autorzy stwierdzili, że obniżenie ciśnienia tętniczego w tym samym stopniu zmniejsza ryzyko choroby wieńcowej i udaru mózgu (o 15% na każde 10 mmHg różnicy ciśnienia skurczowego). W mechanizmie niezależnym od ciśnienia tętniczego inhibitory ACE skuteczniej niż antagoniści wapnia zapobiegają rozwojowi choroby wieńcowej ($p=0,028$), natomiast te ostatnie przewyższają inhibitory ACE w profilaktyce udaru ($p=0,042$), co wskazuje na istnienie różnic w reaktywności wspomnianych obszarów naczyniowych wynikających z dodatkowych efektów działania tych leków. Badacze oszacowali, że efekt niezależny od działania hipotensyjnego odpowiada za 11% całkowitego działania ochronnego. Wartość tą przytoczono po to, by podkreślić, zgodnie ze słowami autorów, że „obniżenie ciśnienia tętniczego ma zdecydowanie najsilniejszy wpływ na rokowanie sercowo-naczyniowe”.²⁵

Wnioski

Jest wiele zagadnień dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego, wykraczających daleko poza zakres tego krótkiego opracowania

(np. wiek, rasa, płeć, metoda pomiaru ciśnienia, znaczenie ciśnienia ośrodkowego względem obwodowego, działanie neuroprotektoryjne i inne efekty biologiczne leków). Nie należy ulegać pokusie upraszczania i uogólniania właściwości wszystkich leków jednej grupy czy nawet podgrupy; choć jest to wygodne, wiadomo że poszczególne leki wykazują więcej działań, niż wynikałoby to z modelu patofizjologicznego czy charakterystycznych właściwości klasy. Na przykład nie wszystkie leki z grupy antagonistów wapnia są równie skuteczne jak amlodypina, której przewaga może wynikać z długiego, wynoszącego 50 godzin czasu półtrwania zapewniającego bardzo stabilny efekt hipotensyjny. Podobnie pewna przewaga chlortalidonu nad hydrochlorotiazidem jest prawdopodobnie skutkiem korzystniejszych właściwości farmakokinetycznych tego pierwszego.

Możliwe, że działania dodatkowe tłumaczą pewne aspekty skuteczności leków, jednak dopóki za pomocą systemów ciągłego pomiaru ciśnienia nie udowodni się rzeczywistej równorzędności porównywanych leków pod względem kontroli ciśnienia, trudno formułować jakiegokolwiek wiążące wnioski na temat znaczenia efektów dodatkowych. Wang i wsp. stwierdzili:²⁶ „Dysponujemy danymi wskazującymi na to, że pewne leki lub grupy leków mogą mieć słabe korzystne lub niekorzystne działania niezależne od działania hipotensyjnego w odniesieniu do określonych parametrów rokowniczych czy populacji chorych. Do tego jednak, by

uwzględnić te dane w formułowanych wytycznych postępowania klinicznego, konieczne są dalsze badania”.

Oceniając leki, trzeba pamiętać o głównej kwestii, jaką jest redukcja ciśnienia tętniczego. Wiele badań uzasadnia się chęcią wykazania niezależnych od działania hipotensyjnego efektów nowych leków, są one jednak, ze względu na analizę matematyczną, trudne do oceny ilościowej (a zatem także określenia ich wartości). Wiadomo na pewno, że znaczne obniżenie ciśnienia wywiera ogromny korzystny efekt ochronny, niezależnie od sposobu jego osiągnięcia. Można tylko mieć nadzieję, że zakończenie dyskusji o wyższości nowych leków nad starymi pozwoli skoncentrować się na problemie epidemiologicznym zasady 50% (połowa osób cierpiących na nadciśnienie tętnicze o tym nie wie, połowa z tych, która o tym wie, się leczy, a połowa z tych, którzy się leczą, osiąga cel terapeutyczny).

Adres do korespondencji: Daniel Rosenbaum, MD, SUNY Downstate Medical Center, Department of Neurology, 450 Clarkson Avenue, Box 1213, Brooklyn, NY 11203, USA. E-mail: Daniel.Rosenbaum@downstate.edu

© Copyright 2010 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Science Inc. i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska.

Piśmiennictwo:

1. Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention: scientific review. *JAMA* 2002;288:1388-1395.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
3. Lawes CM, Rodgers A, Bennett DA, et al. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration: Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 2003;21:707-716.
4. Wysong CS, Bradley HA, Mayosi BM, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, 1:CD002003.
5. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: Is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684-1689.
6. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should [beta] blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-1553.
7. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of [beta]-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2006;174:1737-1742.
8. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997.
9. Pollack A. The minimal impact of a big hypertension study. *The New York Times*, Nov 27, 2008.
10. Hansson L. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-365.
11. Brown MJ. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) *Lancet* 2000;356:366-372.
12. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-2816.
13. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. Second Australian National Blood Pressure Study Group: A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-592.
14. PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
15. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559.
16. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. for the PROfESS Study Group: Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359:1225-1237.
17. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
18. Messerli FH, Staessen JA. Amlodipine better than lisinopril? How one randomized clinical trial ended fallacies from observational studies. *Hypertension* 2006;48:359-361.
19. 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* 2005;366:895-906.
20. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-2031.
21. 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: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-2225.
22. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators: Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-2428.
23. Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-1535.
24. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003;21:1055-1076.
25. 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;46:386-392.
26. Wang J-G, Li Y, Stanley S, et al. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and angiotensin receptor blockers: a quantitative overview. *Hypertension* 2007;50:181-188.
27. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: Main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987;5:561-572.
28. UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-720.



Komentarz:

dr n. med. Katarzyna Kostka-Jeziorny,
prof. dr hab. med. Andrzej Tykarski

Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Odrębności terapii hipotensyjnej w prewencji pierwotnej i wtórnej udaru mózgu

Artykuł poglądowy Roznera i wsp. prezentowany na łamach „Current Hypertension Reports” w 2009 r. stanowi przegląd poszczególnych grup leków hipotensyjnych i próbę oceny ich skuteczności w profilaktyce udarów mózgu. Tytuł artykułu sugeruje, że analiza będzie dotyczyła wyboru optymalnego leku hipotensyjnego u pacjenta po udarze niedokrwiennym mózgu, a więc w prewencji wtórnej udaru. Tymczasem w tekście spotykamy się przede wszystkim z analizą wyników badań odnoszących się do prewencji pierwotnej. Nie wspomniano natomiast o dwóch z trzech kluczowych badań dotyczących prewencji wtórnej udaru za pomocą terapii hipotensyjnej (Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nifedipine for Secondary Prevention – MOSES, i Post-stroke Antihypertensive Treatment Study – PATS), których wyniki znajdują odzwierciedlenie w indywidualizacji leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjenta po incydencie mózgowym w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2008. Rozróżnienie to jest istotne zarówno ze względu na zasady medycyny opartej na dowodach (dostępne są badania dotyczące korzyści leków hipotensyjnych w prewencji wtórnej udaru), jak i argumenty epidemiologiczne (przeżyty udar mózgu zwiększa

ryzyko powtórnego udaru) oraz patofizjologiczne (hipoteza zwiększonej ekspresji niektórych receptorów w niedokrwiennym mózgowiu, odmienny przebieg krzywej autoregulacji krążenia mózgowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przeżytym udarem). Nie można się więc oprzeć wrażeniu, że sformułowany wniosek o wyższości amlodypiny nad innymi lekami hipotensyjnymi w prewencji incydentów mózgowych wynika z oparcia tej publikacji przede wszystkim na analizie badań klinicznych i metaanaliz oceniających leki hipotensyjne w prewencji pierwotnej udaru mózgu, ponieważ antagoniści wapnia rzeczywiście skutecznie redukują ryzyko udaru mózgu u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym.

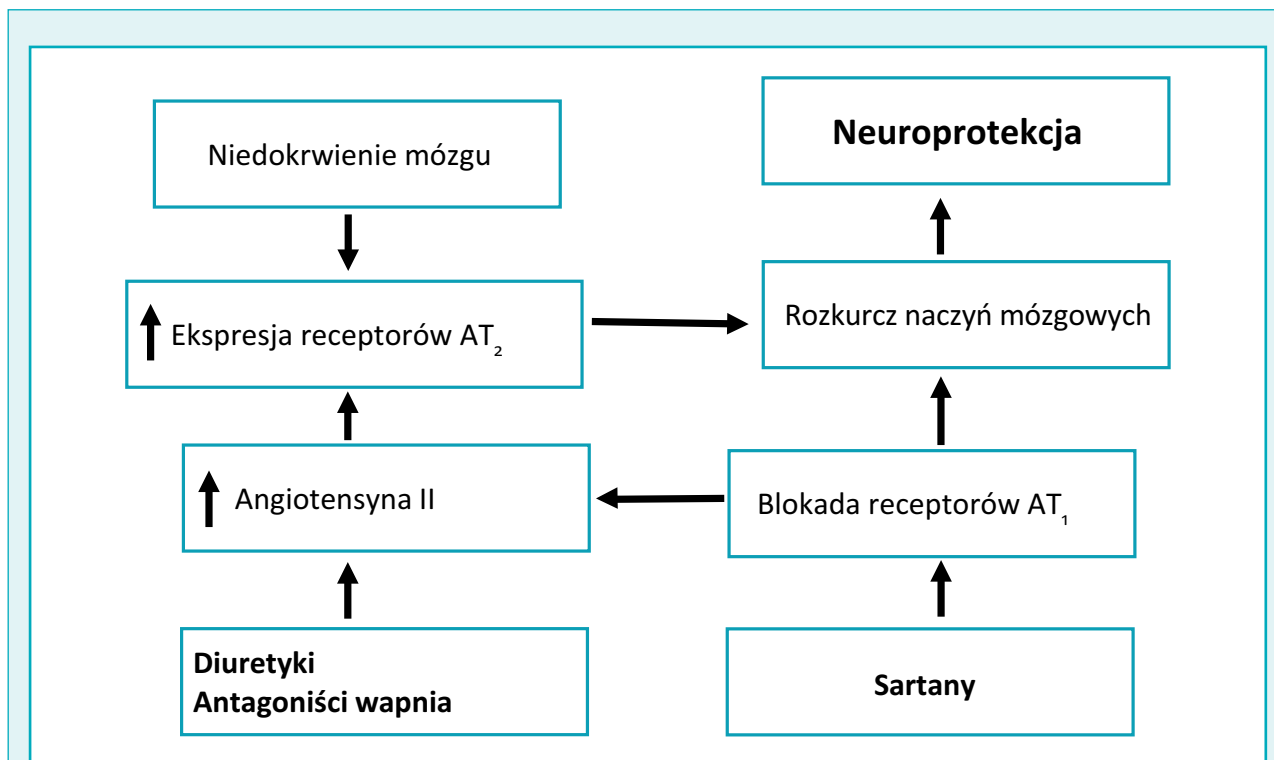
Autorzy artykułu słusznie podkreślają, że β -adrenolityki nie powinny być lekami pierwszego rzutu w profilaktyce udarów mózgu. Uzasadnieniem takiego poglądu jest ich mniejsza skuteczność w obniżaniu ciśnienia w aorcie, czyli ciśnienia centralnego. Ciśnienie centralne lepiej odzwierciedla ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych niż wartość mierzona standardową techniką w tętnicy ramiennej, ponieważ właśnie ciśnienie centralne oddziałuje na narządy docelowe: serce, nerki oraz mózg. Należy zwrócić uwagę, że obserwacje te oparte są w większości na badaniach z zastosowaniem atenololu. W badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Dhakama i wsp.¹ udowodniono, że nie wszystkie β -adrenolityki tak samo wpływają na ciśnienie centralne. W badanej przez niego grupie nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem wpływu hipotensyjnego nebiwololu i atenololu, gdy oceniano wartości ciśnienia na tętnicy ramiennej. Natomiast nebiwolol nieznacznie silniej obniżał centralne ciśnienie skurczowe niż atenolol. Ponadto jedynie atenolol (ale nie nebiwolol) istotnie zwiększał w porównaniu z placebo wartość centralnego ciśnienia tętna w badanej grupie. Takie same obserwacje dotyczą karwedilolu.

Dotychczas nie przeprowadzono badań z zastosowaniem β -adrenolityków III generacji z dodatkowymi mechanizmami wazodylatacyjnymi (karwedilol, nebiwolol) oceniających wpływ tych leków na redukcję ryzyka udaru mózgu ani w prewencji pierwotnej, ani wtórnej.

Autorzy artykułu, omawiając leki moczopędne, nie uwzględnili wyników badań z indapamidem SR dotyczących prewen-

Siła dowodów klinicznych skuteczności poszczególnych grup leków hipotensyjnych w prewencji pierwotnej i wtórnej udaru mózgu

	Diuretyki tiazydowe	Antagoniści wapnia	Sartany	Inhibitory ACE	β -adrenolityki
Prewencja pierwotna udaru mózgu	+++	++++	++++	++	+
Prewencja wtórna udaru mózgu	++++	++	++++	+++	+



□ Hipoteza Fourniera i Messerliego dotycząca neuroprotektynego działania leków hipotensyjnych. Opracowano na podstawie Messerli i wsp.⁶

cji wtórnej udaru mózgu (PATS, PROGRESS), skupiając się na badaniach z zastosowaniem chlortalidonu w profilaktyce pierwotnej udarów mózgu. Lek ten jest popularny w Stanach Zjednoczonych, natomiast marginalnie stosowany w Polsce.

W randomizowanym badaniu PATS z udziałem 5665 pacjentów po udarze bądź przemijającym ataku niedokrwinnym mózgu w wywiadzie wykazano skuteczność indapamidu w redukcji udarów zakończonych i niezakończonych zgonem. Dowiedziono, że lecząc indapamidem 1000 pacjentów po udarze lub przejściowym niedokrwieniu mózgu, w ciągu trzech lat można uniknąć 29 epizodów niedokrwiniennych mózgu.² Z kolei wyniki badania PROGRESS wykazały, że stosowanie indapamidu i peryndoprylu u chorych po przebyłym udarze mózgowym lub przejściowym niedokrwieniu mózgu w ciągu ostatnich 5 lat istotnie zmniejsza częstość ponownych udarów, i to niezależnie od występowania nadciśnienia tętniczego. Pacjentom podawano peryndopryl w dawce 4 mg/24h, do którego lekarz mógł dołączyć indapamid. Terapia skojarzona z zastosowaniem peryndoprylu i indapamidu zmniejszyła ciśnienie krwi o 12/5 mmHg i ryzyko udaru mózgu o 43%. W grupie leczonej peryndoprylem w monoterapii zaobserwowano redukcję ciśnienia krwi o 5/3 mmHg, a 5% redukcja ryzyka udaru mózgu była nieistotna statystycznie. Wynika z tego, że redukcja ryzyka powtórne go udaru mózgu w badaniu PROGRESS w dużej mierze była skutkiem włączenia indapamidu.³

W rozdziale dotyczącym zastosowania leków hamujących układ RAA nie przytoczono wyników jednego z kluczowych ba-

dań w populacji chorych po udarze mózgu, badania MOSES (Morbidty and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention). Jego wyniki dowodzą przewagi eprosartanu nad nitrendypiną w profilaktyce wtórnej udaru mózgu. W badaniu tym względnie u wysokiego odsetka pacjentów stosowano wyłącznie oceniane leki – eprosartan lub nitrendypinę – u większości pacjentów udało się uzyskać normalizację wartości ciśnienia tętniczego, a docelowe wartości ciśnienia w obu grupach były porównywalne. Pozwoliło to na wyeliminowanie dominującego przecież wpływu efektu hipotensyjnego na wyniki terapii.⁴

W świetle licznych polemik ostatnich lat dotyczących korzyści ze stosowania inhibitorów ACE oraz sartanów w chorobach sercowo-naczyniowych warto zwrócić uwagę na możliwe różnice między tymi grupami w prewencji udaru mózgu. Metaanalizy oraz duże badania kliniczne, np. Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET), wskazują na pewną przewagę kardioprotekcyjną inhibitorów ACE i neuroprotektyną sartanów. Wydaje się, że mechanizm bradykininowy, który odgrywa rolę w kardioprotekcyjnym działaniu inhibitorów ACE, nie ma takiego znaczenia w przypadku krążenia mózgowego. Przewagę antagonistów receptorów angiotensyny II może tłumaczyć hipoteza Fourniera zakładająca, że efekt neuroprotektyn jest związany nie tylko z ograniczeniem działania angiotensyny II na receptor AT_1 , ale w dużym stopniu również z pobudzeniem receptorów AT_2 .⁵ Ekspresja receptora AT_2 , nieistotna w wa-

runkach fizjologicznych, ulega znacznemu zwiększeniu w mózgowiu w warunkach niedokrwienia. Pobudzenie receptorów AT_2 przez angiotensynę II może prowadzić do poprawy funkcji śródbłonna naczyń mózgowych, ich rozkurczu, ograniczenia włóknienia i stanu zapalnego w obrębie naczyń oraz ich korzystnej przebudowy. Messerli i Chiadika⁶ zauważają, że koncepcja ta wyjaśniałaby również znane z badań klinicznych korzystne działanie w prewencji udaru mózgu diuretyków tiazydowych i antagonistów wapnia, a więc leków, które podobnie jak sartany zwiększają stężenie angiotensyny II na skutek zwiększenia aktywności układu RAA. Z kolei inhibitory ACE i β -adrenolityki zmniejszają stężenie angiotensyny II. Oczywiście przewaga sartanów w prewencji wtórnej udaru mózgu wiązałaby się z podwójnym działaniem – blokowaniem pobudzenia receptora AT_1 i wspomnianym pobudzeniem receptora AT_2 przez nadmiar angiotensyny II.

Omawiając rolę antagonistów wapnia w profilaktyce incydentów niedokrwienych mózgu, autorzy przytaczają wyniki badań ALLHAT, ASCOT-BPLA, VALUE, ACCOMPLISH, CAMELOT, które udowodniły skuteczność amlodypiny w prewencji pierwotnej. Metaanaliza Angeli i wsp. wykazała większą skuteczność prewencyjną antagonistów wapnia niż innych grup leków hipotensyjnych u ponad 100 tys. pacjentów w profilaktyce pierwotnej.⁷ Krzywa metaregresji pomiędzy redukcją ryzyka udaru mózgu a efektem hipotensyjnym przedstawiona przez Verdecchia i wsp. na łamach „Hypertension” w 2005 r. rzeczywiście wykazała przewagę antagonistów wapnia nad inhibitorami ACE w prewencji pierwotnej udaru mózgu. Jeszcze ciekawsze byłoby podobne porównanie antagonistów wapnia i sartanów.⁸

Autorzy artykułu prezentują pogląd, że redukcja ciśnienia poniżej wartości prawidłowych wiąże się z dalszym spadkiem ryzyka udaru. W aktualizacji wytycznych ESH 2009 zakwestionowano celowość obniżania ciśnienia poniżej 130/80 mmHg u pacjentów z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, w tym po udarze mózgu, ze względu na brak jednoznacznych dowodów uzyskanych dzięki dużym badaniom (w omawianej populacji wnioski z badania PROGRESS).⁹

W kwestii wyboru leku hipotensyjnego u pacjenta po udarze mózgu wytyczne ESH 2007 i 2009 nie wskazują konkretnej grupy leków pierwszego rzutu. Dane uzyskane w próbach klinicznych wskazują na to, że korzyść z leczenia wynika przede wszystkim z samego obniżenia ciśnienia, więc można stosować wszystkie dostępne leki i ich racjonalne połączenie.

Wytyczne podkreślają jednak, że dowody kliniczne uzyskano w badaniach klinicznych dotyczących inhibitorów ACE, diuretyków i antagonistów receptorów angiotensynowych,^{9,10} a skuteczność β -adrenolityków w prewencji udaru mózgu jest nieco mniejsza.^{9,11}

Z kolei wytyczne PTNT 2008 zalecają stosowanie diuretyków, inhibitorów ACE oraz sartanów u chorych po przebytym udarze mózgu.¹² Polskie wytyczne konsekwentnie nie wymieniają antagonistów wapnia (w tym amlodypiny) ze względu na brak badań opartych na populacji pacjentów z przebyłym udarem mózgu.

Tabela przedstawia siłę dowodów klinicznych na skuteczność poszczególnych leków hipotensyjnych w profilaktyce pierwotnej i wtórnej incydentów mózgowych (według naszej opinii). Pamiętając, że zdecydowana większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wymaga politerapii, wydaje się, że najlepsze połączenie w profilaktyce pierwotnej udaru stanowi sartan z antagonistą wapnia, a w profilaktyce wtórnej sartan/inhibitor ACE z diuretykiem tiazydowym.

Piśmiennictwo:

1. Dhakam Z, Yasmin, McEnery CM, et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J. Hypertens* 2008;26:351-356.
2. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study: a preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710-717.
3. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358 (9287):1033-41.
4. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al., MOSES Study Group. (MOSES). *Stroke*. 2005;36(6),1218-1226.
5. Fournier A, Messerli F, Achard J, et al. Cerebroprotection mediated by angiotensin II: a hypothesis supported by recent randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1343-1347.
6. Messerli FH, Chiadika SM. Stroke prevention: not all antihypertensive drugs are created equal. *JRAAS* 2005;6(supl.1):S4-S7.
7. Angeli F, Verdecchia P, Reboldi GP, et al. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension: a meta-analysis of 13 studies with 103,793 subjects. *AJH* 2004;17(9):817-22.
8. 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(2):386-392.
9. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European Guidelines on Hypertension management: A European Society of Hypertension (ESH) Task Force Document *J Hypertens* 2009;27:2121-2158.
10. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.
11. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:1665-1683.
12. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008, suppl. C.