

Благоприятни коронарни ефекти на едновременното понижаване на артериалното налягане и липидните нива при хипертония

Д-р Борислав Георгиев, д-р Вера Байчева
Национална кардиологична болница

Дизайнът на Blood Pressure-Lowering Arm of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA)¹ позволява оценката на потенциалните разлики в сърдечно-съдовия изход между двете терапевтични антихипертензивни стратегии – с калциев антагонист и добавяне на ACE-инхибитор при необходимост или с бета-блокатор и добавяне на тиазиден диуретик при необходимост.

В липидното рамо на проучването (ASCOT-LLA) чрез факториален дизайн са изследвани потенциалните благоприятни ефекти на терапията с аторвастатин при група пациенти с ниво на холестерола ≤ 6.5 mmol/L. Съществуват по-ранни данни за благоприятните ефекти на терапията с амлодипин в сравнение с терапията с атенолол² и на аторвастатин спрямо плацебо³ върху няколко сърдечно-съдови критерии, но дизайнът на проучването позволява оценката и на комбинираните благоприятни ефекти на двете интервенции.

Проведени са много дискусии относно предимствата на една медикаментозна антихипертензивна стратегия спрямо друга и относно степента на наблюдаваната разлика, дължаща се на антихипертензивните ефекти на терапията и на ефекти, не свързани с артериалното налягане, където таква предимство е забелязано.⁴⁻⁷ Много е дискутиран и въпросът дали благоприятните ефекти на статините се дължат изключително на понижението на нивото на LDL-холестерола и дали в ефекта им вземат участие допълнителни, плейотропни ефекти.⁸ Няма данни обаче, че относително лекостепенно понижаване на артериалното налягане води до съществена редукция на сърдечно-съдовите инциденти.⁹ В проучването ASCOT са включени пациенти с хипертония, по-голямата част от които са били на антихипертензивна терапия, но чието артериално налягане не е било адекватно контролирано в момента на рандомизацията.¹ След приключване на

рамото за понижаване на артериалното налягане нивото на артериалното налягане е значимо понижено.² В настоящата статия са комбинирани данните от двете рамена на проучването, за да бъдат оценени благоприятните ефекти на понижението на артериалното налягане и понижението на липидните нива върху смъртността поради коронарен инцидент или не-фатален миокарден инфаркт и да бъде сравнен изходът с този от обобщените анализи от проучванията за понижаване на артериалното налягане и за понижаване на липидните нива и някои наблюдателни данни.¹⁰⁻¹³

Методи

Протоколът на проучването ASCOT, включително подробното описание на дизайна, измерванията, дефинициите на критериите на проучването и статистическата методология, са публикувани по-рано.¹

Накратко, включените в проучванията ASCOT пациенти са с хипертония, приемащи или не антихипертензивни медикаменти, без анамнеза за предходен миокарден инфаркт или клинична изява на коронарната болест на сърцето, но с три или повече други сърдечно-съдови рискови фактори. Към рисковите фактори се отнасят мъжки пол, възраст над 55 години, анамнеза за тютюнопушене, левокамерна хипертрофия или други специфицирани ЕКГ-аномалии, анамнеза за ранна коронарна болест на сърцето при родствениците по първа линия, микроалбуминурия или протеинурия, инсулин-независим диабет, периферна съдова болест, преживян инсулт или преходна исхемична атака, съотношение общ плазмен холестерол/ HDL-холестерол ≥ 6 .

В проучването ASCOT-BPLA пациентите са рандомизирани към една от двете антихипертензивни стратегии – амлодипин с добавяне на периндоприл при необходимост или атенолол с добавяне на бендрофлуметиазид-К при необходимост. В проучването

ASCOT-LLA пациентите с ниво на общия холестерол ≤ 6.5 mmol/L (250 mg/dl) на гладно, които не са били лекувани със статин до момента, са рандомизирани чрез факториален дизайн към терапия с аторвастатин 10 mg дневно или плацебо. Общо 19 342 пациенти са рандомизирани към терапия амлодипин или атенолол, а 10 305 от тези пациенти са получавали аторвастатин или плацебо. На всеки контролен преглед в периода на проследяването е титрирана дозата на антихипертензивния медикамент и е добавян допълнителен медикамент до достигане на таргетно ниво на артериалното налягане $< 140/90$ mmHg за пациенти без диабет и $< 130/80$ mmHg за пациентите с диабет.

Първичният критерий и на двете проучвания ASCOT-LLA и ASCO-BPLA е комплексен, включващ нефатален (включително тих) миокарден инфаркт и фатална коронарна болест на сърцето.¹ Оценено е времето до настъпване на първи инцидент. За целите на основния анализ е използван логаритмичен и пропорционален модел на Cox за изчисляване на интервалите на доверителност. Оценката на изходния риск е извършена с помощта на Фрамингамската система за оценка на риска.¹⁴ Калкулираният изходен риск е сравнен с наблюдаваната и с прогнозираната честота на инцидентите по време и в края на проучването ASCOT-LLA. Протоколът и/или другите официални документи на проучването са одобрени от регионалните и националните комисии по етика в съгласие с регионалните юридически закони изисквания. Проучването е проведено в съгласие с Декларацията от Хелзинки и препоръките на ICH/GCP.

Резултати

В края на проучването LLA артериалното налягане е било понижено в двете групи на антихипертензивна терапия, от средно 164/95 mmHg към момента на рандомизация до 138/80 mmHg в края на проучването.

Честотата на коронарните инциденти в популацията на ASCOT-LLA, оценена чрез Фрамингамската система за оценка на риска, е 22.8 (CI 22.6–23.0) за 1000 пациенто-години в началото на проучването.

В групата на пациентите, които не са рандомизирани на аторвастатин, 6 месеца след включването в ASCOT честотата на коронарните инциденти е била 14.3 (10.3–19.8) за 1000 пациенто-години,¹⁵ а в края на проучването тя се е понижила до 9.6 (CI 8.2–11.2) за 1000 пациенто-години. В подгрупата на терапия с амлодипин честотата на коронарните инциденти се е понижила до 10.3 (CI 8.3–12.7) за 1000 пациенто-години, а в подгрупата на терапия с атенолол – до 9.0 (CI 7.1–11.2) за 1000 пациенто-години.

В групата на пациентите, рандомизирани на аторвастатин, общата честота на коронарните инциденти се е понижила до 7.8 (CI 4.8–11.7) за 1000 пациенто-години към 6 месец след рандомизацията и до 6.3 (CI

5.2–7.6) за 1000 пациенто-години в края на проучването. По-изразено понижение е наблюдавано в подгрупата на терапия с амлодипин – 4.8 (CI 3.5–6.5) за 1000 пациенто-години, в сравнение с подгрупата на терапия с атенолол – 7.7 (CI 6.0–9.9) за 1000 пациенто-години. Следователно, в сравнение с честотата на коронарните инциденти в началото на проучването, най-висока редукция в честотата на коронарните инциденти (79%) е наблюдавана при пациентите, рандомизирани на терапия с амлодипин и аторвастатин.

Въз основа на тези данни се извежда заключението, че терапията на 55 пациенти за 1 година с амлодипин и аторвастатин профилактира възникването на един тежък сърдечно-съдов инцидент в сравнение с терапията на пациентите преди проучването.

Обсъждане

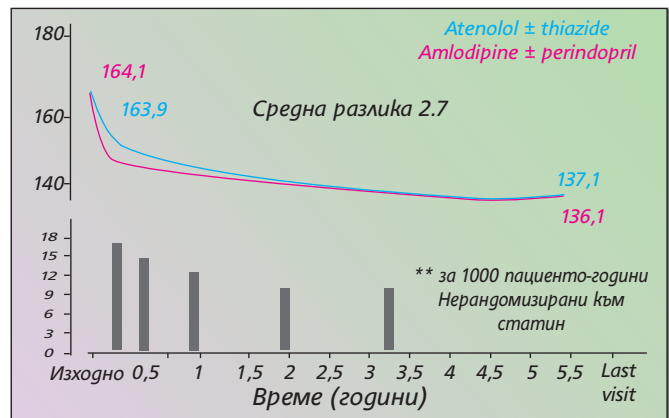
Проучването ASCOT-BPLA не е плацебо-контролирано проучване и следователно не може да предостави прецизни данни за абсолютната редукция на риска, свързана с понижението на артериалното налягане. Към момента на рандомизация, въпреки че около 80% от пациентите са получавали антихипертензивна медикация, артериалното налягане не е било контролирано ефективно. Средното ниво на артериалното налягане към момента на рандомизацията е било 164/95 mmHg и се е понижило до средно 138/80 mmHg в края на проследяването в липидното рамо на проучването – редукцията възлиза на 26/15 mmHg. Тази значителна редукция е постигната чрез следване на терапевтичните алгоритми за постигане на целевите нива на артериалното налягане, въпреки че е трудно да се прецени каква част от понижението на налягането действително се дължи на антихипертензивната медикация; това обаче става възможно чрез оценка на отговора на артериалното налягане в предходни плацебо-контролирани проучвания при пациенти с хипертония: редукцията на систолното артериално налягане с 10–15 mmHg и на диастолното артериално налягане с 5–10 mmHg може да се отгледат на плацебо-ефекта,¹⁶⁻¹⁹ при което на същинския ефект на медикамента се пада понижението с около 15/10 mmHg.

Въз основа на обсервационните данни^{12,13} и обобщените анализи на интервенционните проучвания за изхода, свързан със степента на редукция на артериалното налягане,^{9, 10} се прогнозира, че понижението на артериалното налягане с 15/10 mmHg е асоциирано с редукция на честотата на коронарните инциденти с около 30% за среден период на проследяване 5 години. Интервенционните проучвания със статини показват, че понижението на нивото на LDL-холестерола с около 1 mmol/L,¹ поддържано в продължение на 5-годишен период, води до понижението на честотата на коронарните инциденти с около 25–35% (около половината от прогнозираната стойност от обсерваци-

онните проучвания за същата разлика в холестероловото ниво). По-голямата част от този благоприятен ефект се извява през първите 1–2 години от стартирането на активната терапия.

В проучването ASCOT-LLA подобно понижение на нивото на LDL-холестерола води до редукция с 36% при пациенти на терапия с аторвастатин в сравнение с плацебо. По-ранни наблюдационни проучвания показваха, че общият „плацебо-контролиран“ благоприятен ефект върху честотата на коронарните инциденти в проучването ASCOT се дължи както на понижението на артериалното налягане, така и на понижението на липидните нива и възлиза на около 50% при продължение на терапията за 5-годишен период. Тази оценка се основава на мултиплициране на прогнозираните честотни отношения за благоприятните ефекти от понижението на артериалното налягане и липидните нива. При пациентите на терапия с амлодипин и аторвастатин, проследени за среден период от 3.3-години, се наблюдава по-висока редукция (79%) на коронарните инциденти в сравнение с изходната стойност, оценена чрез Фрамингамската система за оценка на риска. Това най-добре се изразява чрез разликата в изхода в края на LLA между двете групи на антихипертензивна терапия. В групата на терапия с амлодипин редукцията на относителния риск, асоциирана с аторвастатин в сравнение с плацебо, възлиза на 53%, а в групата на ателолол – на 14% (р за хетерогенност 0.017). Въпреки, че при някои от тези изчисления има неизбежно потенциални грешки (напр. оценката на медикаментозно-индуцирания отговор на артериалното налягане), в групата на терапия с амлодипин и аторвастатин се наблюдава по-висок от прогнозирания благоприятен ефект, което допълнително потвърждава възможността за взаимодействие между тези две терапевтични рамена,²⁰ въпреки че този допълнителен благоприятен ефект може да се дължи на случайност.

Критика към оценяването на изходния риск е използването на историческата база данни на Фрамингамското проучване, която може да не е съпоставима с популацията на проучването ASCOT. Фрамингамският модел обаче е добър предиктор на риска за коронарна болест на сърцето в големи популации от кавказката раса в северна Европа²¹ и това оправдава приложението му при тази популация.²¹ Приема се, че оригиналният метод за оценка на Фрамингамския риск се базира на нелекувани пациенти, които при дадено ниво на артериалното налягане имат по-нисък риск от пациентите на антихипертензивна терапия. Въпреки това, това води до повишение, а не до понижение на оценката на изходния риск. Въпреки че най-съвременният вариант на Фрамингамската точкова система за оценка на риска²² позволява оценката на риска при лекувани пациенти, стойността се базира на по-прецизната



Фиг. 1. Редукция на систолното артериално налягане в ASCOT и кривите на честотата на коронарната болест на сърцето в различни моменти от проучването. Честотата на инцидентите е изведена от базата данни за пациентите, които не са получавали статин в ASCOT-LLA.

дефиниция на коронарната болест на сърцето, включително „коронарна недостатъчност“ и „ангина“, изходът не е ясно дефиниран по отношение на крайните критерии за оценка на базата данни на проучването ASCOT и в този смисъл няма възможност за използване на новата точкова система в настоящия анализ. Дори при пренебрегване на фрамингамската оценка на изходния риск преди включване в проучването, честотата на коронарните инциденти в ранния етап на проучването (първите 6 месеца след рандомизацията), вероятно повлияна от бързия отговор към терапията, е значително редуцирана – с 66%. Това потвърждава тезата, че комбинираното понижаване на нивото на артериалното налягане и на липидните нива води до бърз и значителен благоприятен ефект по отношение на коронарния изход.²³

Наскоро проведени популационни проучвания показваха убедително, че артериалното налягане не е добре контролирано в хипертензивната популация – само 10–15% от хипертониците достигат прицелните стойности за систолното и диастолното артериално налягане от 140/90 mmHg.²⁵ Въпреки доказаните предимства на липидо-понижаващата терапия при хипертония, независимо от изходните нива на холестерола,³ мнозинството от пациентите с хипертония не приемат статини. При тези пациенти с хипертония коронарните инциденти могат да бъдат значително редуцирани с приложението на ефективна антихипертензивна терапия (особено с амлодипин) и статин с надеждата тези благоприятни ефекти да се установят и в общата популация.

Книгопис

1. Sever PS, Dahlöf BA, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators. Rationale, design, methods and baseline demographics of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. ASCOT investigators. *J Hypertens* 2001; 19:1139–47.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.