

ASCOT – ANGLO-SCANDINAVIAN CARDIAC OUTCOMES TRIAL

Prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC¹, prof. MUDr. Jiří Vítovec, DrSc., FESC.²

¹Interní kardiologická klinika, FN, Brno-Bohunice

²Interní kardiologická klinika, FN U sv. Anny, Brno

Studie ASCOT – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – porovnávala léčbu hypertoniků s více rizikovými faktory na kombinaci amlodipin/perindopril proti kombinaci atenolol/bendroflumethiazid. Studie byla předčasně ukončena pro statisticky významně nižší mortalitu, výskyt koronárních příhod a výskyt cévní mozkové příhody u nemocných léčených kalciovým blokátorem, případně ACE inhibítorem.

Řada významných prospektivních observačních studií popsala vztah mezi výší krevního tlaku (TK) a incidencí ischemické choroby srdeční (ICHS) a cévní mozkové příhody (CMP). Metaanalýza těchto studií ukázala, že vztah rizika ICHS nebo CMP a hodnoty běžně naměřeného TK je přibližně lineární. Předpokládá se, že dlouhodobý vzestup běžně naměřeného diastolického TK o 5 mmHg je spojen se vzestupem rizika ICHS o 1/5 (20–25 %) a rizika CMP o 1/3 (35–40 %) (15). V randomizovaných studiích hodnotících účinek antihypertenzní léčby byl mezi léčenou a placebovou skupinou pozorován průměrný rozdíl DTK 5–6 mmHg, přičemž průměrná doba léčby byla 5 let. Z výsledků těchto randomizovaných studií vyplývá, že pokles rizika CMP je v souladu s předpokladem z observačních studií (pokles o 35 %) a klesá časně po snížení krevního tlaku. Naproti tomu pokles rizika ICHS pozorovaný ve studiích se pohybuje kolem 16 % a je o něco nižší, než by se dalo očekávat z poklesu DTK o 5–6 mmHg (20–25 %). To může být způsobeno celou řadou faktorů včetně selhání podávané léčby na reverzi chronických strukturálních změn, výskytem významných nežádoucích účinků ve smyslu vzestupu hladin lipidů, poklesu sérového draslíku a podobně, které omezily dopad poklesu TK na riziko ICHS.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I) a blokátory kalciového kanálu (BKK) nemají některé z potenciálně nežádoucích účinků diuretik, event. betablokátorů a pravděpodobně mají další kardioprotektivní účinky (13). Léčba hypertenze těmito léky by proto mohla mít o něco výraznější účinek na pokles kardiovaskulárního rizika. Lze předpokládat, že na základě studií zaměřených na hodnocení poškození cílových orgánů, že kombinace BKK/ACE-I bude výhodnější v kardiovaskulární prevenci než standardní kombinace diuretikum/betablokátor.

Podle doporučení České společnosti pro hypertenzi (ČSH), Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) i Evropské kardiologické

společnosti (ESC) jsou ACE inhibitory základem léčby hypertenze u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, srdečním selháním a/nebo diabetes mellitus, blokátory vápníkového kanálu u nemocných starších, s izolovanou systolickou hypertenzí či prokázanou aterosklerózou (2, 5, 17). Základem úspěšné léčby je dosažení cílových hodnot krevního tlaku $\leq 140/90$ mmHg a k tomuto cíli je potřeba u 70–80 % nemocných použít kombinaci léčby nejméně 2 typy antihypertenziv.

Z těchto předpokladů vychází plán nedávno prezentované a v časopise The Lancet publikované studie ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm), jejímž cílem bylo zhodnotit vliv léčby amlodipinu event. v kombinaci s perindopilem oproti atenololu event. v kombinaci s thiazidovým diuretikem (bendroflumethiazidem) na prevenci kardiovaskulárních příhod u hypertenzních pacientů (10, 16).

Studie zařadila 19 257 hypertoniků ve věku 40–79 let (průměr 63 let), kteří museli mít 3 a více kardiovaskulárních rizikových faktorů. Pro zařazení museli mít pacienti vstupní krevní tlak STK ≥ 160 mmHg nebo DTK ≥ 100 mmHg neléčený, nebo STK ≥ 140 mmHg, DTK ≥ 90 mmHg

při farmakologické léčbě, přičemž terapeutickým cílem ve studii ASCOT bylo dosažení krevního tlaku $<140/90$ mmHg u nediabetiků a TK $<130/80$ mmHg u diabetických pacientů. U poloviny nemocných ($n = 9639$) byla léčba zahájena amlodipinem 5 mg, u druhé poloviny ($n = 9618$) atenololem 50 mg. Pokud kontrola krevního tlaku nebyla dostatečná, byl amlodipin zvýšen na 10 mg a atenolol na 100 mg, pokud ani nadále nebyla kontrola dobrá tlaku, byl k amlodipinu přidán perindopril (4–8 mg) a k atenololu bendroflumethiazid (1,25–2,5 mg) (obrázek 1). Průměrná doba sledování byla 5,5 let, což je v součtu všech nemocných 106 153 patientských let. Studie byla ukončena předčasně pro jasný prospěch z léčby ve větvi amlodipin + perindopril. Na konci studie užívala naprostá většina pacientů (78 %, 14 974 z 19 242) alespoň 2 antihypertenzní léky. Pouze 15 % a 9 % pacientů užívalo amlodipin, respektive atenolol v monoterapii, což z ASCOTu činí studii kombináčních režimů.

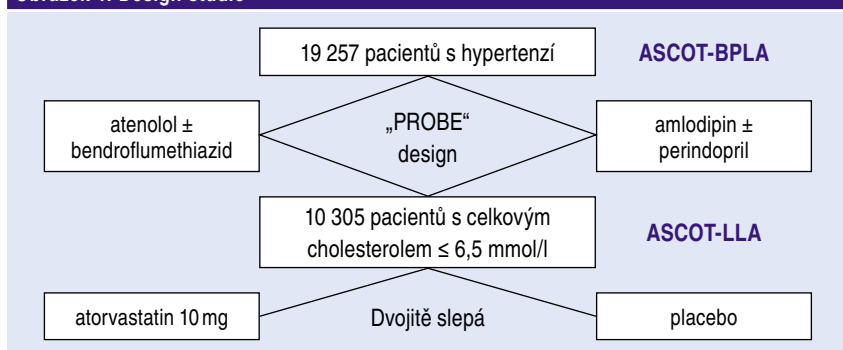
Charakteristiku souboru ukazuje tabulka 1.

Průměrný krevní tlak byl 164,0/94,7 mmHg na začátku studie a poklesl na 136,9/78,3 mmHg (obrázek 2). U nemocných léčených amlodipinem nebo kombinací amlo-

Tabulka 1. Charakteristika nemocných ve studii ASCOT BPLA

Parametr	Amlodipin + perindopril ($n=9639$)	Atenolol + diuretikum ($n=9618$)	P
pohlaví (muži/ženy v %)	77/23	77/23	NS
věk ($< 60 / > 60$ let v %)	37/63	37/63	NS
kuřáci (%)	33	32	NS
TKs (mmHg)	164,1 + 18,1	163,9 + 18,0	NS
TKd (mmHg)	94,8 + 10,4	94,5 + 10,4	NS
TF	71,9 + 12,7	71,8 + 12,6	NS
BMI (kg/m^2)	28,7 + 4,6	28,7 + 4,5	NS
cholesterol (mmol/l)	5,9 + 1,1	5,9 + 1,1	NS
triglyceridy (mmol/l)	1,8 + 1,0	1,9 + 1,0	NS
glykémie (mmol/l)	6,2 + 2,1	6,2 + 2,1	NS
kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	98,7 + 16,6	98,7 + 17,0	NS
předchozí CMP n (%)	1050 (11%)	1063 (11%)	NS
diabetes mellitus n (%)	2567 (27%)	2578 (27%)	NS
hypertrofie levé komory n (%)	2091 (22%)	2076 (22%)	NS
fibrilace síní n (%)	117 (1%)	113 (1%)	NS

Obrázek 1. Design studie



Tabulka 2. Výsledky studie ASCOT BPLA

Parametr	Amlodipin + perindopril (n=9639)	Atenolol + diuretikum (n=9618)	P
úmrť na ICHS + nefatální IM + němá ischemie	429 (5%)	474 (5%)	0,1
úmrť na ICHS + nefatální IM	390 (4%)	444 (5%)	0,04
jakákoliv koronární příhoda	753 (8%)	852 (9%)	0,007
jakákoliv kardiovaskulární příhoda + revaskularizace	1 362 (14%)	1 602 (17%)	< 0,0001
celková mortalita	738 (8%)	820 (9%)	0,02
kardiovaskulární mortalita	263 (3%)	342 (4%)	0,001
cévní mozková příhoda	327 (3%)	422 (4%)	< 0,0003
srdeční selhání	134 (1%)	159 (2%)	0,1
nový diabetes mellitus	567 (6%)	799 (8%)	< 0,0001
renální nedostatečnost	403 (4%)	469 (5%)	0,02

dipin + perindopril byl průměrný krevní tlak v průběhu studie o 2,7/1,9 mmHg nižší, na konci studie byl tlak na v této větvi 136,1/77,4 mmHg a ve větvi atenololové 137,7/79,2 mmHg (obrázek 2). Vzhledem k tomu, že na základě studie HOT víme, že pokles pod 138/83 mmHg již nepřináší další prospěch,

je jasné, že rozdíly v krevním tlaku nemohly ovlivnit výsledky studie.

Hlavní výsledky studie ukazuje tabulka 2 a obrázky 3–7.

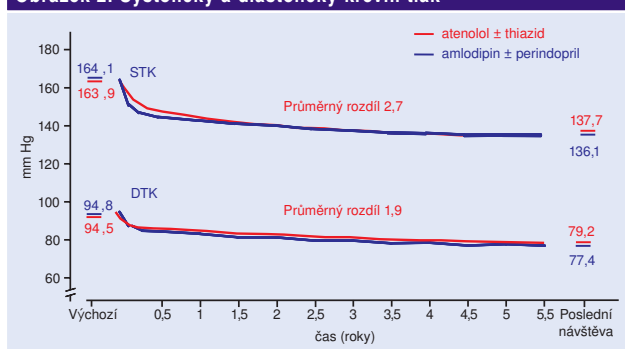
Léčba amlodipin + perindopril vedla k významnému poklesu celkové mortality o 11%, ve srovnání s léčbou atenolol + thiazidové

diuretikum (obrázek 3). Snížení primárního end pointu (nefatální IM a fatální forma ICHS) o 10% nedosáhlo statistické významnosti, dle autorů se tak stalo z důvodu předčasného ukončení studie (statistická síla studie na tento ukazatel byla počítána na celkový počet dosažených příhod 1150, přičemž v době ukončení studie prodělalo nefatální IM a fatální ICHS pouze 903 pacientů) (obrázek 4).

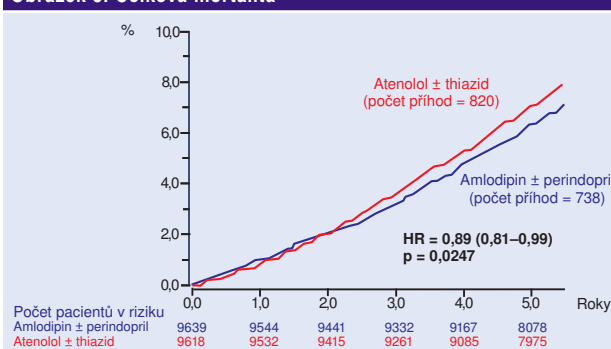
Prakticky ve všech dalších sledovaných ukazatelích byla léčba amlodipinem + perindopilem významně prospěšnější v porovnání s léčbou atenololem + thiazidovým diuretikem. Pacienti léčení amlodipinem + perindopilem měli nižší kardiovaskulární mortalitu (o 24%), nižší riziko cévní mozkové příhody (o 23%) (obrázek 5), nižší výskyt všech koronárních příhod (o 13%) (obrázek 6), nižší výskyt nefatálního infarktu myokardu (bez němá ischemie) a fatálního ICHS (o 13%). Z terciálních definovaných ukazatelů došlo při léčbě amlodipinem + perindopilem, oproti léčbě atenololem + thiazidovým diuretikem, k významnému poklesu nestabilní anginy pectoris (o 32%), ischemické choroby dolních končetin (o 35%), vzniku nového diabetes mellitus (o 30%) (obrázek 7) a vzniku nového renálního poškození (o 15%). Celková snášenlivost léčby byla srovnatelná v obou léčebných režimech, pouze výskyt závažných nežádoucích účinků byl vyšší ve skupině léčené atenololem + thiazidovým diuretikem (2% [162 z 9639] versus 3% [254 z 9618], $p < 0,0001$).

Dodatečná analýza podskupin nezjistila větší rozdíly ve výsledku podle pohlaví, podle

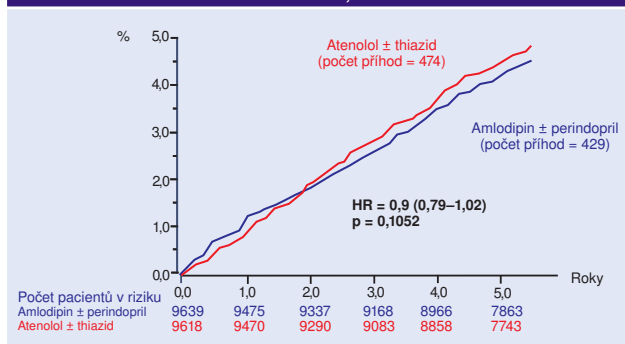
Obrázek 2. Systolický a diastolický krevní tlak



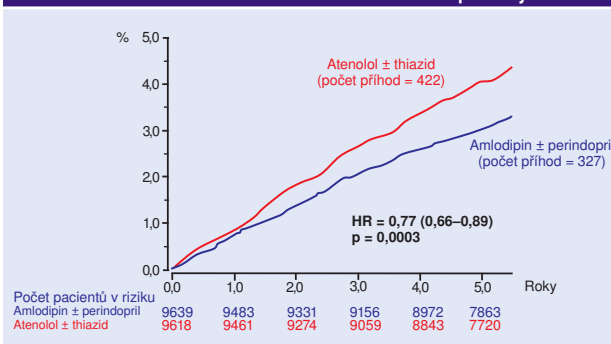
Obrázek 3. Celková mortalita



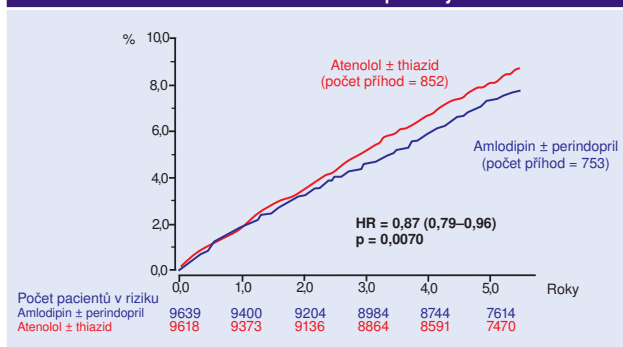
Obrázek 4. Primární cíl: nefatální IM, fatální ICHS



Obrázek 5. Fatální a nefatální cerebrovaskulární příhody



Obrázek 6. Fatální a nefatální koronární příhody



věku či přítomnosti doprovodných onemocnění (diabetes, renální insuficience) a větší prospěch z léčby založené na amlodipinu a perindoprilu byl výrazný ve všech podskupinách.

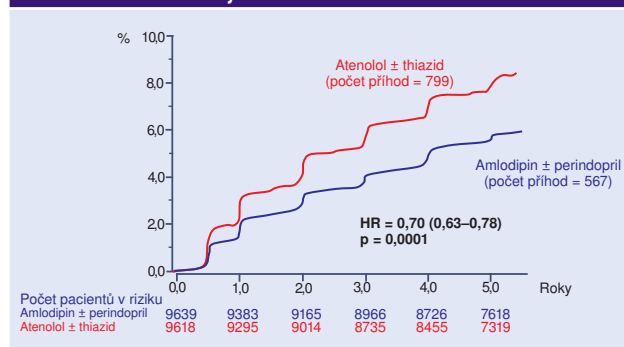
Výsledky studie ASCOT BPLA (Blood Pressure Lowering Arm) budou jistě nadále analyzovány, bude provedeno i vyhodnocení s další randomizací v této studii, a to u nemocných s celkovým cholesterolem $\leq 6,5$ mmol/l, kteří byli zařazeni do studie ASCOT LLA (Lipid Lowering Arm) a randomizováni na léčbu 10 mg atorvastatinu či placebo. Z celkové populace více než 19 000 pacientů byl u 10 305 nemocných zjištěn celkový cholesterol $\leq 6,5$ mmol/l. (byli zařazeni do ramene ASCOT-LLA). Lipid lowering arm studie ASCOT byla ukončena a publikována v roce 2003 (4, 11).

Přední čeští a světoví odborníci již rozebírají výsledky studie ASCOT v renomovaných časopisech (7, 16). Prof. Messerli v European Heart Journal píše (7): „Studie ASCOT ukazuje, že u nemocných s hypertenzí a vyšším kardiovaskulárním rizikem by měla léčba betablokátory ustoupit do pozadí a měla by být nahrazena léčbou kalciovými antagonisty/ACE inhibitory. Studie ASCOT také vyvrací obavy z výskytu vyššího počtu srdečních příhod při léčbě kalciovými antagonisty, jak napsal New York Times v roce 2000 (1). Výsledky studií ASCOT (4), ALLHAT (12), VALUE (6, 14), LIFE (3), CAMELOT (8), INVEST (9) či ACTION jasně potvrzují obrovský prospěch z léčby kalciovými antagonisty a/nebo blokátory renin-an-

giotenzinového systému. Betablokátory nadále zůstávají základním kamenem kardiovaskulární léčby ischemické choroby srdeční, srdečního selhání a mnoha arytmií. Jako lék první volby

u hypertenze však zklamaly. Studie ASCOT byla naštěstí ukončena předčasně. Naštěstí pro nemocné, kteří jsou stále léčeni méně efektivními, či dokonce neefektivními léky.“

Obrázek 7. Nově vzniklý diabetes mellitus



Literatura

- Altman LK. Use of some hypertension drugs questioned. The New York Times 29. 8. 2000; sekce A, odstavec 1, s. 17.
- Cífková R, Horký K, Widimský J sr, Widimský J jr, Filipovský J, Grundmann M, Monhart V, Rosolová H, Souček M, Špinar J, Vítovec J. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitřní lékařství 2004; 50 (9): 709–722.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE for the LIFE investigators: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoints reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
- Dahlof B. for the ASCOT investigators: Prevention of coronary stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 1149–1158.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. National heart, lung and blood institute joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure – Seventh report. JAMA 2003; 291: 2560–2572.
- 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.
- Messerli FH, Siczrowsky T. When premature is not premature – the ASCOT study. European Heart Journal 2005; 26: 1822–1823.
- Nissen SE, Tuzcu EM Libby P, for the CAMELOT investigators: CAMELOT (Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure). JAMA 2004; 292: 2217–2226.
- Pepine CJ. for the INVEST investigators: INVEST: International Verapamil SR/ Trandolapril Study. JAMA 2003; 290: 2805–2816.
- Poulter NR for the ASCOT investigators: Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rate noted in the the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). Lancet 2005; 366: 907–913.
- Poulter NR. Announcement about ASCOT-LLA. Lancet 2004; 363: 1478.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised 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.
- Vítovec J, Špinar J. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Praha: Grada, 2004: 248.
- Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial. Lancet 2004; 363: 2047–2049.
- Widimský J. a kol. Hypertenze 2. vydání. Triton Praha 2004; 590 s.
- Widimský J. jr. Studie ASCOT. Cor et Vasa 2005; 47 (10): v tisku.
- Zanchetti A. for the Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension 2003; 21: 1011–1053.