

# Antagoniści wapnia a śmiertelność w nadciśnieniu tętniczym — dwa nowe badania kliniczne

*Nadciśnienie Tętnicze* 2000, tom 4, nr 4, strony 275–277.

## Calcium-channel Blockers and Mortality in Arterial Hypertension — Two Recent Clinical Trials

*Arterial Hypertension* 2000, vol 4, no 4, pages 275–277.

### 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)

Chorobowość i śmiertelność wśród pacjentów randomizowanych w podwójnie ślepej próbie do leczenia długodziałającym antagonistą wapnia lub diuretykiem w międzynarodowym badaniu Nifedypiny GITS: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT)

Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A., de Leeuw P.W., Mancina G., Rosenthal T., Ruilope L.M.:  
*Lancet* 2000, 356, 366–372.

Celem badania było porównanie wpływu leczenia antagonistą wapnia z grupy dihydropirydyn o długim okresie działania (nifedypiną GITS) i diuretykiem na śmiertelność i częstość powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów wysokiego ryzyka z nadciśnieniem tętniczym

#### Metoda

Prospektywna, randomizowana, podwójnie ślepa, kontrolowana, 4,5 letnia obserwacja 6321 pacjentów w wieku 55–80 lat, z nadciśnieniem tętniczym  $> 150/95$  mm Hg lub izolowanym nadciśnieniem skurczowym  $> 160$  mm Hg oraz z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-

czyniowego. Chorzy otrzymywali nifedypinę GITS 30–60 mg/dobę ( $n = 3157$ ) lub co-amilozyd (odpowiednik Tialoridu) hydrochlorotiazyd z amilorydem 25/2,5–50/5 mg/dobę ( $n = 3164$ ). Oceniano częstość pierwotnych elementów oceny końcowej: zgonów sercowo-naczyniowych, epizodów zawału serca, udarów mózgu i niewydolności krążenia.

#### Wyniki

Po 4 miesiącach średnie ciśnienie tętnicze w badanej populacji zmniejszyło się z 173/99 mm Hg do 138/82 mm Hg i pozostało na podobnym poziomie przez dalsze 4 lata obserwacji. Efekt hipotensyjny w obu grupach był porównywalny. Skuteczność hipotensyjna wahała się od 54 do 59%. Pierwotne elementy oceny końcowej wystąpiły u 200 pacjentów (6,3%) leczonych nifedypiną i u 182 pacjentów (5,8%) leczonych diuretykami (18,2 vs 16,5 zdarzeń/1000 pacjentów/rok; ryzyko względne 1,1;  $p = 0,35$ ). Nie stwierdzono różnic w śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej oraz częstości incydentów sercowo-naczyniowych niezakończonych zgonem.

Adres do korespondencji: dr hab. med. Andrzej Tykarski  
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Naczyń AM w Poznaniu  
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań  
tel.: (061) 85-20-955, faks: (61) 851-52-53

 Copyright © 2000 Via Medica, ISSN 1428-5851

W grupie leczonej nifedypiną o 8% więcej pacjentów wykluczono z badania z powodu wystąpienia obręzków obwodowych (725 *vs* 518;  $p < 0,0001$ ), natomiast poważne objawy uboczne były częstsze w grupie leczonej diuretykami (880 *vs* 796;  $p = 0,02$ ). Nowe przypadki cukrzycy były częstsze wśród pacjentów otrzymujących leki moczopędne (176–5,6% *vs* 136–4,3%;  $p = 0,02$ ).

## Wnioski

Nifedypina GITS i diuretyk tiazydowy były jednakowo skuteczne w redukcji śmiertelności oraz prewencji powikłań sercowych i mózgowo-naczyniowych. Wybór leku hipotensyjnego powinien być raczej związany z oceną jego tolerancji i skuteczności hipotensyjnej niż przewidywaniem długofalowych korzyści i bezpieczeństwa.

## 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

Randomizowane badanie oceniające wpływ antagonistów wapnia w porównaniu z diuretykami i  $\beta$ -blokerami na chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową w nadciśnieniu tętniczym: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study

Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P., Kjeldsen S.E., Lindholm L.H., Syvertsen J.O., Lanke J., de Faire U., Dahlof B., Karlberg B.E.: *Lancet* 2000, 356, 359–365.

Celem badania było porównanie wpływu leczenia diltiazemem — niedihydropirydynowym antagonistą wapnia i diuretykami lub  $\beta$ -blokerami na śmiertelność i częstość powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

### Metoda

Prospektywna, randomizowana, otwarta, z nieznanymi dla badaczy elementami oceny końcowej, 4,5 letnia obserwacja 10881 pacjentów w wieku 50–74 lat, z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie rozkurczowe  $> 100$  mm Hg), prowadzona w ośrodkach zdrowia w Szwecji i Norwegii. Chorzy otrzymywali po randomizacji w ośrodku centralnym diltiazem ( $n = 5410$ ) lub terapię opartą na diuretyku tiazydowym i  $\beta$ -blokerze ( $n = 5471$ ). W razie nieskutecznego leczenia (ciśnienie rozkurczowe  $> 90$  mm Hg) leczenie uzupełniano, rozpoczynając od inhibitora konwertazy. Oceniano częstość pierwotnych zdarzeń końcowych: udary mózgu oraz zawały serca zakończone i niezakończone zgonem, śmiertelność sercowo-naczyniową z innych przyczyn.

### Wyniki

Po 24 miesiącach średnie ciśnienie tętnicze w grupie otrzymującej diltiazem zmniejszyło się z 154,9/88,6 mm Hg do 134,6/69,9 mm Hg, a w grupie

otrzymującej terapię konwencjonalną z 151,7/88,7 mm Hg do 128,4/70,0 mm Hg. Efekt hipotensyjny w odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego był porównywalny w obu grupach, natomiast redukcja ciśnienia skurczowego była istotnie większa w grupie leczonej konwencjonalnie ( $p < 0,001$ ). Skuteczność hipotensyjna w monoterapii wynosiła 50% dla diltiazemu i 45% dla diuretyku lub  $\beta$ -blokera. Pierwotne elementy oceny końcowej wystąpiły u 403 pacjentów leczonych diltiazemem i u 400 pacjentów leczonych diuretykiem i/lub  $\beta$ -blokerem (16,6 *vs* 16,2 zdarzeń/1000 pacjentów/rok; ryzyko względne 1,0;  $p = 0,97$ ). Udary mózgu wystąpiły u 159 pacjentów leczonych diltiazemem i u 196 pacjentów leczonych diuretykiem i/lub  $\beta$ -blokerem (6,4 *vs* 7,9 zdarzeń/1000 pacjentów/rok; ryzyko względne 0,8;  $p = 0,04$ ), a zawały serca odpowiednio u 183 i 157 pacjentów (7,4 *vs* 6,3 zdarzeń/1000 pacjentów/rok; ryzyko względne 1,16;  $p = 0,17$ ).

### Wnioski

Diltiazem był jednakowo skuteczny w redukcji śmiertelności oraz prewencji powikłań sercowo-naczyniowych jak leczenie oparte na diuretyku tiazydowym i  $\beta$ -blokerze. U osób z nadciśnieniem leczenie oparte na diltiazemie skuteczniej zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru mózgu.

## Komentarz

Ukazanie się wyników dwóch przedstawionych wyżej dużych prób klinicznych INSIGHT (International Nifedipine once-daily Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) i NORDIL (Nordic Diltiazem Study) ma podwójne znaczenie dla naszej wiedzy o przydatności antagonistów wapnia w terapii nadciśnienia tętniczego. Po pierwsze, po ukazaniu się wyników badania CAPP (dotyczącego inhibitora konwertazy, antagonistów wapnia byli jedną z czterech podstawowych grup leków hipotensyjnych nieposiadającą znaczących badań dokumentujących ich korzystny wpływ na śmiertelność i ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, bez względu na wiek. Stawiało to pod znakiem zapytania tezę o równoprawieniu podstawowych grup leków hipotensyjnych, zawartą w prestiżowych wytycznych WHO/ISH z 1999 roku. Po drugie, grupa antagonistów wapnia, szczególnie pochodne dihydropirydynowe, została opisana w publikacjach Furbera, Psaty i Pahora z lat 1995–1996, które sugerowały, że leki tej grupy mogą zwiększać śmiertelność u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i nadciśnieniem tętniczym, a także podnosić ryzyko wystąpienia nowotworu i krwawień z przewodu pokarmowego. Mimo opublikowania stanowiska komitetu ekspertów Międzynarodowego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, że te niekorzystne obserwacje odnoszą się jedynie do krótkodziałającej nifedypiny, a nie dotyczą długodziałających pochodnych dihydropirydynowych, a tym bardziej diltiazemu i werapamilu, nieuzasadnione obawy wśród lekarzy pozostały. Badania INSIGHT i NORDIL rozstrzygają obie te ważne kwestie na korzyść antagonistów wapnia. Nifedypina GITS i diltiazem okazały się równie skuteczne jak terapia konwencjonalna diuretykiem tiazydowym w redukcji śmiertelności oraz prewencji powikłań sercowo-

wych-naczyniowych. Nie dostrzeżono również różnic w występowaniu poważnych powikłań.

Istniały już wcześniejsze badania oceniające wpływ antagonistów wapnia na śmiertelność i ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, które wykazały istotne obniżenie częstości udarów mózgu w porównaniu z placebo i taki sam efekt protekcyjny w porównaniu z innymi schematami terapii. Dotyczyły one jednak jedynie populacji osób w wieku starszym z nadciśnieniem tętniczym (STONE, STOP-2) lub były zawężone do izolowanego nadciśnienia skurczowego (Syst-Eur, Syst-China). Pewnym ograniczeniem badań INSIGHT i NORDIL jest brak grupy kontrolnej otrzymującej placebo, co uniemożliwia ocenę bezwzględnego wpływu antagonistów wapnia na częstość założonych elementów oceny końcowej. Przeprowadzenie takiego projektu nie jest już, ze zrozumiałych względów etycznych, możliwe. Niemniej jednak obliczona w badaniu INSIGHT, na podstawie programu oceny ryzyka, spodziewana teoretycznie częstość pierwotnych elementów oceny końcowej bez terapii hipotensyjnej była w obu grupach dwukrotnie wyższa od uzyskanej.

Dwie interesujące obserwacje, przemawiające na korzyść antagonistów wapnia, to istotnie niższe ryzyko udaru mózgu u pacjentów leczonych diltiazemem niż u chorych leczonych diuretykiem tiazydowym w badaniu NORDIL oraz mniejsze ryzyko rozwoju cukrzycy u osób z nadciśnieniem leczonych nifedypiną GITS w porównaniu z lekiem moczopędnym. Wydaje się jednak, że formułowanie na tej podstawie ogólniejszych wniosków na temat przewagi leczenia hipotensyjnego antagonistami wapnia nad terapią konwencjonalną w określonych sytuacjach klinicznych należy pozostawić do czasu zakończenia amerykańskiego programu ALLHAT (40 000 osób) i przeprowadzenia, projektowanej przez zespół badaczy WHO/ISH, metaanalizy 37 dużych randomizowanych badań dotyczących efektów terapii hipotensyjnej, obejmujących 270 000 osób.