

Antagonisté receptoru AT1 pro angiotenzin II (ARB) v léčbě hypertenze STUDIE SCOPE

Jiří Vítovec¹, Jindřich Špinar²

¹I. interní kardioangiologická klinika, FN u sv. Anny, Brno

²II.interní klinika, FN u sv. Anny, Brno

Studie SCOPE sledovala účinek candesartanu v léčbě hypertenze u starších nemocných s cílem určit změnu kognitivních funkcí.

Klíčová slova: hypertenze, ARB, kognitivní funkce.

ANGIOTENSIN II AT1 RECEPTOR ANTAGONISTS (ARB) IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION SCOPE STUDY
SCOPE study follows and action of candesartan in the treatment of hypertension in older patients and a goal is to assess any change in cognitive functions.

Key words: hypertension, ARB, cognitive functions.

V minulém čísle tohoto časopisu jsme Vás seznámili se studií LIFE⁽⁸⁾ a nyní bychom Vám představili další klinickou studii – SCOPE – the Study on Cognition and Prognosis in Elderly hypertensives, která porovnává léčbu candesartanem (ARB) s placebem u starší populace a výsledky byly prezentovány na světovém kongresu o hypertenzi v Praze v roce 2002^(4,5).

Plán studie SCOPE

Ve studii SCOPE byl srovnáván candesartan s jinou anti-hypertenzní léčbou (vyjma ACE-I a AIIA) u 4964 hypertoniků starších 70 let^(6,7). Mezi hlavní zařazovací kritéria patřil věk 70–89 let, systolický krevní tlak (TKs) 160–179 mmHg a/nebo diastolický krevní tlak (TKd) 90–99 mmHg. Pokud měli nemocní již zavedenou antihypertenzní léčbu, museli být převedeni na hydrochlorothiazid (HCT) 12,5 mg a splnit vstupní kritéria. Poté byli nemocní randomizováni k léčbě candesartan 8 mg nebo placebo, pokud po měsíci byl TKs > 160 mmHg a/nebo TKd > 85 mmHg byla dávka zdvojnásobena a pokud po 3 měsících byl TKs ≥ 160 mmHg a/nebo TKd ≥ 90 mmHg mohla být přidána libovolná antihypertenzní medikace vyjma ACE-I a AIIA, tak aby bylo dosaženo uspokojivé kontroly krevního tlaku (obrázek 1).

Cíle studie SCOPE

Primární cíl studie SCOPE bylo snížení kardiovaskulárních příhod – úmrtí, infarktů myokardu a cévních mozkových příhod, sekundárním cílem pak bylo ovlivnění demence a kognitivních funkcí. Mezi další cíle patřila celková úmrtnost, renální funkce, hospitalizace, vznik nového diabetes mellitus a kvalita života.

Vstupní charakteristika souboru

Do studie bylo zařazeno 4937 (27 nemocných z původního počtu nebylo randomizováno) hypertoniků v 15 zemích a 527 centrech, kteří splnili zařazovací a vylučovací kritéria, a kteří byli sledováni 3–5 let, kdy celkový počet sledování dosáhl účtyhodných 18 445 patientských let. Obě léčebné větve se od sebe při randomizaci nelišily (tabulka 1).

Antihypertenzní léčba a krevní tlak

Nemocní mohli mít během studie přidánu antihypertenzní léčbu, pokud nebyla jejich kontrola hypertenze uspokojivá.

Ve skupině zařazené k léčbě candesartanem na konci studie bylo na monoterapii 25 % nemocných, na fixní kombinaci s hydrochlorothiazidem od počátku studie 26 % a 49 % nemocných mělo přidánu další antihypertenzní medikaci, a to v 33 % diuretikum, v 17 % betablokátor, v 18 % blokátor vápníkových kanálů a v 11 % ACE inhibitor či AIIA (blokáda renin angiotenzinového systému musela být nezbytná z jiného důvodu než hypertenze, např. rozvoj srdečního selhání).

Tabulka 1. Vstupní charakteristika nemocných ve studii SCOPE

parametr	Candesartan (n=2477)	placebo (n=2460)
věk (roky)	76,4	76,4
věk > 80 let (%)	21,2	21,5
ženy (%)	64,8	64,2
MMSE	28,5	28,5
TK (mmHg)	166,0/90,3	166,5/90,4
izolovaná systolická hypertenze (%)	30,4	31,1
předchozí léčba hypertenze (%)	52,4	53,0
předchozí IM	4,5	4,6
předchozí CMP	3,9	3,9
Diabetes mellitus	12,5	11,6
kouření	8,7	8,7

Poznámka: MMSE = Mini Mental State Examination = soubor 20 přesně definovaných otázek a úkolů s možností dosažení maximálně 30 bodů, což svědčí o neporušených mentálních funkcích. Dosažení méně jak 24 bodů svědčí pro demenci, která byla vyřazovacím kritériem.

Tabulka 2. Hlavní výsledky studie SCOPE

	candesartan n (%)	placebo n (%)	p
hlavní kardiovaskulární příhody	238 (9,6)	266 (10,8)	ns
kardiovaskulární úmrtí	141 (5,7)	150 (6,1)	ns
IM bez úmrtí	54 (2,2)	47 (1,9)	ns
CMP bez úmrtí	68 (2,7)	93 (3,8)	0,04
všechny IM	70 (2,8)	63 (2,6)	ns
IM s úmrtím	18 (0,7)	18 (0,7)	ns
všechny CMP	89 (3,6)	115 (4,7)	0,04
CMP s úmrtím	24 (1,0)	26 (1,1)	ns
Celková úmrtnost	255 (10,3)	264 (10,7)	ns

Tabulka 3. Nežádoucí účinky, které vedly k přerušení studijní léčby ve >0,5 %

	candesartan (%)	placebo (%)	p
cévní poškození mozku	1,0	1,7	ns
infarkt myokardu	1,3	1,1	ns
závratě	1,3	0,9	ns
srdeční selhání	0,6	0,9	ns
úraz	0,6	0,5	ns
bolesti hlavy	0,5	0,6	ns
náhlá smrt	0,5	0,6	ns
vzestup krevního tlaku	0,3	0,7	ns
zápal plic	0,5	0,5	ns

Tabulka 4. Srovnání výsledků studií SCOPE a LIFE

	SCOPE (n = 4 937)	LIFE (n = 9 193)
velké kardiovaskulární příhody	-11 %	-13 %
CMP	-24 %	-26 %
IM	+10 %	+5 %
nový diabetes mellitus	-20 %	-25 %

Ve skupině zařazené k léčbě placebem na konci studie bylo na monoterapii 16 % nemocných, na fixní kombinaci s hydrochlorothiazidem (tedy na monoterapii hydrochlorothiazidem) od počátku studie 18 % a 66 % nemocných mělo přidánu další antihypertenzní medikaci, a to v 44 % diuretikum, v 26 % betablokátor, v 28 % blokátor vápníkových kanálů a v 15 % ACE inhibitor či AIIA.

Krevní tlak na konci studie ve skupině s candesartanem byl 145/80 mmHg, což znamená pokles o 21,7/10,8 mmHg. Krevní tlak na konci studie v placebové větvi byl 149/82 mmHg, což znamená pokles o 18,5/9,2 mmHg. Rozdíl v poklesu tlaku mezi oběma skupinami byl 3,2/1,6 mmHg ($p < 0,001$).

U nemocných, kde nebyla přidána doprovodná antihypertenzní léčba (vyjma HCT před začátkem studie), byl krevní tlak na konci studie v candesartanové skupině 144/80 mmHg, což je pokles o 21,8/11,0 mmHg a v placebové skupině 148/82 mmHg, pokles o 17,2/8,4 mmHg. Rozdíl v poklesu je 4,7/2,6 mmHg ($p < 0,001$) ve prospěch candesartanu.

Výsledky

Primární cíl, pokles velkých kardiovaskulárních příhod (úmrtí, IM, CMP), byl o 10,9 %, což nedosáhlo statistické významnosti ($p = 0,19$). Statisticky významný byl pokles cévních mozkových příhod a na hranici statistické významnosti byl pokles nového diabetes mellitus (tabulka 2).

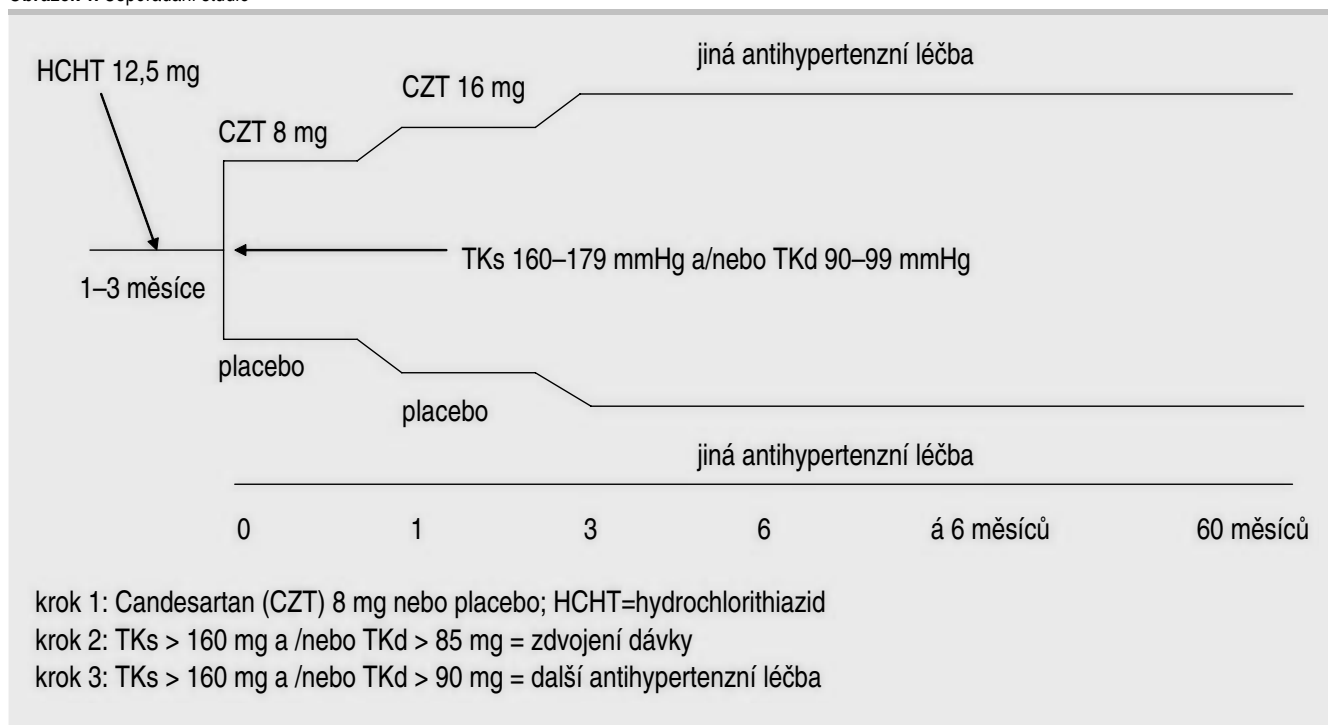
Primární cíl byl dosažen u nemocných, kteří neměli během studie přidánu další antihypertenzní medikaci, kde pokles velkých kardiovaskulárních příhod (úmrtí, IM, CMP) v candesartanové větvi byl o 32,19 % ($p = 0,012$).

Počet „nežádoucích účinků“, které byly důvodem k přerušení studijní léčby byl celkově nízký, a je uveden v tabulce 3.

Nesignifikanční pokles kognitivních funkcí byl 13,5 vs 15,2 příhod/pacientský rok ve prospěch candesartanu (ns), výskyt demence byl 6,8 vs 6,3 ve prospěch placeba (ns), pokles kognitivních funkcí a/nebo demence byl téměř stejný 15,3 vs 15,8 příhod/pacientský rok (NS).

Diskuze

Studie SCOPE přináší další cenné poznatky o postavení AII antagonistů v léčbě hypertenze. Za nejčinnější můžeme považovat jasné potvrzení výsledků studií SCOPE a LIFE ve snížení výskytu CMP a výskytu nového DM (tabulka 4). Rozdíly ve výskytu infarktu myokardu byly v obou studiích

Obrázek 1. Uspořádání studie

minimální a ve studii SCOPE představovaly pouhých 7 nefatálních příhod.

Studie SCOPE byla původně plánována jako srovnání candesartanu s placebem. Vzhledem k tomu, že při nedostatečné kontrole krevního tlaku byla povolena od 3. měsíce další antihypertenzní medikace, nejedná se o srovnání s placebem, ale s aktivní léčbou, která zahrnuje všechny typy antihypertenziv, což je zásadní rozdíl proti studii LIFE, kde srovnávací lék byl jasně dán – atenolol (2).

Věk je další významnou informací z této studie. Metaanalýza dvojité slepých studií a výsledky pilotní části studie HYVET neukázaly prospěch z léčby hypertenze nemocných starších 80 let. V této studii > 1/5 nemocných na začátku studie a > 1/2 nemocných na konci studie byla starší 80 let, přesto efekt léčby candesartanem u nemocných, kde nebyla jiná antihypertenzní medikace, byl vysoce pozitivní a ukazuje na prospěšnost a bezpečnost této léčby i u populace ve vysokém věku.

Studie SCOPE ve svém plánu kladla velký důraz na ovlivnění demence, kognitivních funkcí a vůbec duševní stav ne-

mocných. Z teoretického hlediska se zdá být zcela správné, že dobrá kontrola hypertenze, a nepřímo tímto předcházení cévním mozkovým příhodám (HOPE, PROGRESS) blokadou renin-angiotenzinového systému, by mohla zlepšit mentální stav nemocných. Je však velmi pravděpodobné, že s touto „prevencí“ je třeba začít mnohem dříve, než po sedmdesátce. Proto není překvapující, že rozvoj demence i pokles kognitivních funkcí nebyl rozdílný v obou skupinách.

Závěr

Výsledky studie SCOPE jsou cenným příspěvkem k pohledu na léčbu hypertenze u starší populace. Především je léčba hypertenze bezpečná a účinná i v sedmém a osmém decenniu. AIIA antagonista candesartan byl stejně účinný na tvrdé cíle (mortalita, IM) jako zavedená a doporučovaná antihypertenziva a byl účinnější v prevenci cévní mozkové příhody a rozvoje nového diabetes mellitus. S použitím americké klasifikace můžeme říci, že máme evidenci důkazů „A“, tedy prokázáno (dvě mortalitní studie), že AII antagonisté jsou účinná a bezpečná antihypertenziva s výrazným efektem na snížení cévních mozkových příhod a na snížení vzniku nového diabetes mellitus^(1, 3, 6, 7, 8, 9).

Literatura

1. Carson P, Gilda T, Higginbotham M, et al: Angiotensin Receptor Blockers: Evidence for Preserving Target Organs. *Clinical Cardiology* 2001; 24: 183–190.
2. 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.
3. Fogari R, Gasparo M: Addressing Those Two That Go Together: The Angiotensin II Receptors and Their Role in Blood-flow Regulation. *Blood pressure* 2001; 10: 6–15.
4. Hansson L, Lithell H, Skoog I. V zastoupení řešitelů studie SCOPE: Study on cognition and prognosis in elderly hypertensives (SCOPE). *Blood pressure* 1999; 8: 177–183.
5. Hansson L, Lithell H, Skoog I. V zastoupení řešitelů studie SCOPE: Study on cognition and prognosis in elderly hypertensives (SCOPE). Baseline characteristics. *Blood pressure* 2000; 9: 146–151.

6. Horký K., Widimský J. sen., Cífková R., Widimský J. jun. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2000. *Vnitřní lékařství* 2000; 46 (suppl.1): 5–13.
7. Špinar J, Vitovec J. Blokátory receptoru I pro angiotenzin II – další pokrok v léčbě hypertenze a srdečního selhání? *Cor et vasa* 1999; 41 (1): 51–55.
8. Vitovec J, Špinar J.: Antagonisté receptoru AT1 pro angiotenzin II (ARB) v léčbě hypertenze studie LIFE. *Klin Farmakol Farm* 2003;1: 43–45
9. Widimský J.: Kardiovaskulární orgánové projevy esenciální hypertenze – možnosti cílené léčby a prevence. *Vnitřní lékařství* 1995; 41(6): 403–410

prof. MUDr. Jiří Vitovec, CSc.

I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny

Pekařská 53, 656 91 Brno

e-mail: jvitovec@med.muni.cz