

■ TITLE ASCOT-LLA

Prevention of coronary and 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.

Sever PS et al for the ASCOT investigators: [Lancet. 2003; 361: 1149-58.](#)

■ PECO

P: 19,342 例。40~79 歳。

未治療例 \geq 160/100mmHg, 治療例 \geq 140/90mmHg。

3 つ以上の心血管危険因子(左室肥大, 心電図異常, 2 型 DM, 末梢動脈疾患, stroke か TIA 歴, 男 55 歳以上, 微量アルブミン尿や蛋白尿, T-Ch / HDL $>$ 6, 早期 CHD 家族歴, 喫煙など)有する例。
総コレステロール \leq 250mg/dL (6.5mmol/L)で Statin や fibrate 未治療例。

(除外基準)

:ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬, ACE 阻害薬, β 遮断薬, 利尿薬, ドキサゾシン, スタチンの禁忌あるいは忍容性のない例,

二次性高血圧既往, 悪性高血圧, MI 既往あるいは、早朝 TG $>$ 4.5 mmol/L、心不全、コントロール不良不整脈

治療中の狭心症, 3 か月以内の脳卒中, 一過性脳虚血発作, 脳血管手術例など。

any clinically important haematological or biochemical abnormality on routine screening.

E: ASCOT-BPLA 試験で Ca 拮抗薬をベースとした新規降圧薬併用療法群(9639 例)と β 遮断薬をベースとした従来降圧薬併用療法群(9618 例)にランダム化し、さらに HMG-CoA reductase 阻害薬

C: ASCOT-BPLA 試験で Ca 拮抗薬をベースとした新規降圧薬併用療法群(9639 例)と β 遮断薬をベースとした従来降圧薬併用療法群(9618 例)にランダム化し、プラセボ群(5137 例)

O:

Primary endpoint : Non-fatal MI* plus fatal CHD

Secondary endpoints : Total cardiovascular events and procedures

Total coronary events

Non-fatal MI† plus fatal CHD

All-cause mortality

Cardiovascular mortality

Fatal and non-fatal stroke

Fatal and non-fatal heart failure

Tertiary endpoints : Silent MI

Unstable angina

Chronic stable angina

Peripheral arterial disease

Development of diabetes mellitus

Development of renal impairment

■ この試験の結果は信頼できるか～内的妥当性(デザイン)の吟味

デザイン : ASCOT-BPLA 試験 (PROBE [Prospective Randomised Open Blinded Endpoints]) 後
 →ランダム化, プラセボ対照, 二重盲検, intention-to-treat
 (BPLA は pragmatic な RCT だが、LLA は治験に近いデザイン。)

2×2 factorial で、interaction は確認されたのか？

セッティング : 多施設

(719 施設: 北欧の一般診療 686 施設, イギリス, アイルランドの regional center 33 施設)

登録期間 : 1998 年 2 月～2000 年 5 月

追跡期間 : 約 5 年間

試験計画 : 次を過程して n 数想定

(HR 0.7 power 90% $\alpha=0.05$)

追跡中の両群の治療について(追加された治療)・・・PECO ※ 参照

追跡率 :

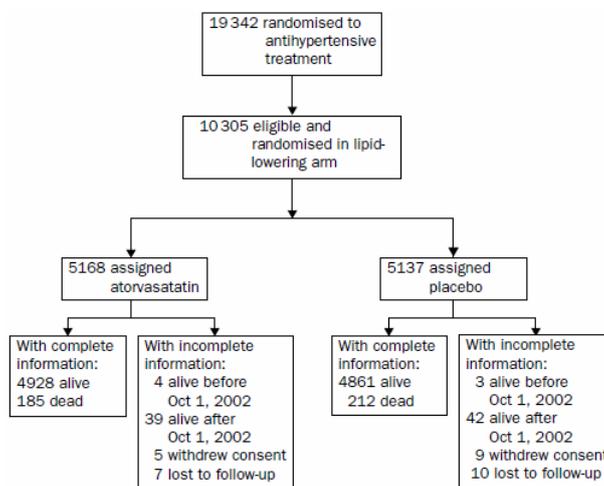


Figure 1: Trial profile

■ 結果は何か？

・ BASELINE

- 降圧治療試験; 平均年齢 62.9 歳, 男性 76.5%, 白人 95.4%, 体重 87.5kg (男性), 75.2kg (女性), 血圧 165/95mmHg, 危険因子を 3 つ有する例 50.2%, 3 つ以上 49.8%; 55 歳以上 84%, 男性 76%, 微量アルブミン尿/尿蛋白 62%, 喫煙 31%,
- 脂質低下治療試験; 63.1 歳, 81.2%, 94.6%, 87.2kg, 76.0kg, 165/95mmHg, 平均リスク因子 3.7, 糖尿病 (atorvastatin 群 24.3%, プラセボ群 24.8%), 左室肥大 (14.4%, 14.2%), 末梢血管疾患 (5.1%, 4.9%)。

	Atorvastatin (n=5168)	Placebo (n=5137)
Patients' characteristics		
Woman	979 (18.9%)	963 (18.7%)
Age (years)		
≤60-0	1882 (36.4%)	1853 (36.1%)
>60-0	3286 (63.6%)	3284 (63.9%)
Mean (SD)	63.1 (8.5)	63.2 (8.6)
White	4889 (94.6%)	4863 (94.7%)
Current smoker	1718 (33.2%)	1656 (32.2%)
Alcohol consumption (units/week)	8.0 (11.3)	8.2 (12.0)
Systolic blood pressure (mm Hg)	164.2 (17.7)	164.2 (18.0)
Diastolic blood pressure (mm Hg)	95.0 (10.3)	95.0 (10.3)
Heart rate (beats/min)	71.3 (12.8)	71.8 (12.6)
BMI (kg/m ²)	28.6 (4.7)	28.7 (4.6)
Total cholesterol (mmol/L)	5.5 (0.8)	5.5 (0.8)
LDL-cholesterol (mmol/L)	3.4 (0.7)	3.4 (0.7)
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.3 (0.4)	1.3 (0.4)
Triglycerides (mmol/L)	1.7 (0.9)	1.6 (0.9)
Glucose (mmol/L)	6.2 (2.1)	6.2 (2.1)
Creatinine (mmol/L)	99.0 (16.9)	99.0 (16.4)
Medical history		
Previous stroke or TIA	485 (9.4%)	516 (10.0%)
Diabetes	1258 (24.3%)	1274 (24.8%)
LVH (on ECG or ECHO)	744 (14.4%)	729 (14.2%)
ECG abnormalities other than LVH	741 (14.3%)	729 (14.2%)
Peripheral vascular disease	261 (5.1%)	253 (4.9%)
Other relevant cardiovascular disease	188 (3.6%)	207 (4.0%)
Mean (SD) number of risk factors	3.7 (0.9)	3.7 (0.9)
Drug treatment		
Previous antihypertensive treatments		
None	1021 (19.8%)	996 (19.4%)
1	2314 (44.8%)	2279 (44.4%)
≥2	1833 (35.5%)	1862 (36.2%)
Lipid-lowering treatment	41 (0.8%)	51 (1.0%)
Aspirin use	882 (17.1%)	868 (16.9%)

Data not shown as n (%) are mean (SD). BMI=body-mass index. TIA=transient ischaemic attack. LVH=left-ventricular hypertrophy. ECG=electrocardiogram. ECHO=echocardiogram.

Table 1: Baseline characteristics

●有効性のまとめ

一次エンドポイントおよび脳卒中に対する有効性が確認されたため 2002 年、追跡期間 3.3 年(中央値)で予定より早く終了した。降圧治療試験終了予定の 2005 年初めまで atorvastatin は継続投与。

1 年後, atorvastatin 群ではトリグリセリドがプラセボ群と比べて 17%の低下, 終了時には 14%の低下であった。また LDL-C 値は 1 年後に同群で 35%, 終了時に 29%低下した。atorvastatin 群の遵守率は 87%, プラセボ群の 9%がオープンラベルで atorvastatin を服用。平均血圧は atorvastatin 群 138.3/80.4mmHg, プラセボ群 138.4/80.4mmHg。

	Total cholesterol (mmol/L)				LDL-cholesterol (mmol/L)				HDL-cholesterol (mmol/L)				Triglycerides (mmol/L)			
	Atorvastatin		Placebo		Atorvastatin		Placebo		Atorvastatin		Placebo		Atorvastatin		Placebo	
	n	Conc	n	Conc	n	Conc	n	Conc	n	Conc	n	Conc	n	Conc	n	Conc
Baseline	5168	5.48 (0.78)	5137	5.48 (0.78)	4669	3.44 (0.72)	4627	3.44 (0.72)	5168	1.31 (0.37)	5137	1.31 (0.36)	4733	1.66 (0.92)	4687	1.65 (0.87)
6 months	4802	4.13 (0.80)	4744	5.47 (0.84)	4491	2.21 (0.67)	4395	3.45 (0.75)	4799	1.31 (0.36)	4744	1.29 (0.35)	4527	1.37 (0.81)	4477	1.68 (0.96)
1 year	4736	4.16 (0.82)	4668	5.45 (0.85)	4458	2.25 (0.69)	4384	3.45 (0.76)	4736	1.30 (0.37)	4668	1.28 (0.35)	4496	1.37 (0.85)	4466	1.65 (0.99)
2 years	4659	4.14 (0.81)	4586	5.35 (0.90)	4486	2.24 (0.68)	4386	3.37 (0.78)	4659	1.30 (0.37)	4586	1.27 (0.36)	4522	1.36 (0.78)	4440	1.60 (0.88)
3 years	3880	4.18 (0.85)	3865	5.27 (0.90)	3748	2.28 (0.71)	3713	3.30 (0.80)	3880	1.30 (0.37)	3865	1.28 (0.36)	3775	1.32 (0.76)	3764	1.54 (0.94)
End of follow-up	4415	4.21 (0.85)	4348	5.21 (0.91)	4256	2.32 (0.72)	4170	3.27 (0.81)	4415	1.31 (0.37)	4348	1.29 (0.37)	4277	1.29 (0.73)	4215	1.49 (0.87)

Conc=concentration.

Table 2: Mean (SD) plasma concentrations by visit and treatment

- 一次エンドポイント: atorvastatin 群 100 例, プラセボ群 154 例 (HR 0.64, 95%CI 0.50~0.83, p=0.0005)。この有効性は 1 年目から現れた。サブグループによる有効性の差はなかった。
- 全脳卒中は 89 例 vs 121 例 (0.73, 0.56~0.96, p=0.024),
- 総心血管イベントは 389 例 vs 486 例 (0.79, 0.69~0.90, p=0.0005),
- 総冠動脈イベントは 178 例 vs 247 例 (0.71, 0.59~0.86, p=0.0005)と,

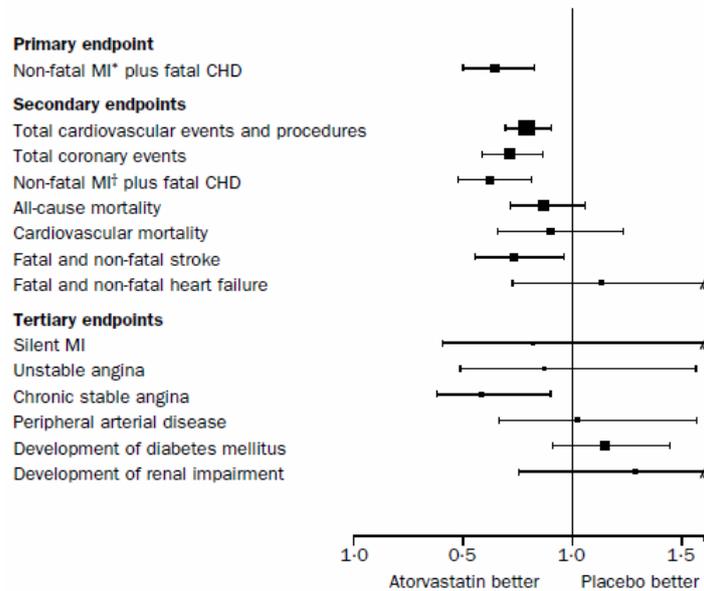


Figure 3: Effects of atorvastatin and placebo on primary, secondary, and tertiary endpoints. Area of squares is proportional to amount of statistical information. Point estimates of hazard ratios are given with 95% CI. MI=myocardial infarction. *Includes silent MI. †Excludes silent MI.

	Atorvastatin		Placebo		Unadjusted hazard ratio (95% CI)	p
	n (%)	Rate*	n (%)	Rate*		
Primary endpoint†						
Non-fatal MI‡ plus fatal CHD	100 (1.9)	6.0	154 (3.0)	9.4	0.64 (0.50–0.83)	0.0005
Secondary endpoints‡						
Total cardiovascular events and procedures	389 (7.5)	24.1	486 (9.5)	30.6	0.79 (0.69–0.90)	0.0005
Total coronary events	178 (3.4)	10.8	247 (4.8)	15.2	0.71 (0.59–0.86)	0.0005
Non-fatal MI§ plus fatal CHD	86 (1.7)	5.2	137 (2.7)	8.3	0.62 (0.47–0.81)	0.0005
All-cause mortality	185 (3.6)	11.1	212 (4.1)	12.8	0.87 (0.71–1.06)	0.1649
Cardiovascular mortality	74 (1.4)	4.4	82 (1.6)	4.9	0.90 (0.66–1.23)	0.5066
Fatal and non-fatal stroke	89 (1.7)	5.4	121 (2.4)	7.4	0.73 (0.56–0.96)	0.0236
Fatal and non-fatal heart failure	41 (0.8)	2.5	36 (0.7)	2.2	1.13 (0.73–1.78)	0.5794
Tertiary endpoints†						
Silent MI	14 (0.3)	0.8	17 (0.3)	1.0	0.82 (0.40–1.66)	0.5813
Unstable angina	21 (0.4)	1.3	24 (0.5)	1.4	0.87 (0.49–1.57)	0.6447
Chronic stable angina	33 (0.6)	2.0	56 (1.1)	3.4	0.59 (0.38–0.90)	0.0135
Peripheral arterial disease	42 (0.8)	2.5	41 (0.8)	2.5	1.02 (0.66–1.57)	0.9254
Life-threatening arrhythmias	10 (0.2)	0.6	3 (0.1)	0.2	3.31 (0.91–12.01)	0.0540
Development of diabetes mellitus	154 (3.0)	9.4	134 (2.6)	8.2	1.15 (0.91–1.44)	0.2493
Development of renal impairment	31 (0.6)	1.9	24 (0.5)	1.4	1.29 (0.76–2.19)	0.3513

MI=myocardial infarction. *Per 1000 patient-years. †Full definition of endpoints provided in reference 24. ‡Includes silent MI. §Excludes silent MI.

Table 3: Hazard ratio of atorvastatin treatment on primary, secondary, and tertiary endpoints

- 1次エンドポイントも2次エンドポイントも、イベント総数が200を超えているので、早期終了でも問題なさそう。
- 過去の試験結果とほぼ一致しているので、早期中止の影響も少なそう。

	Atorvastatin		Placebo		Unadjusted hazard ratio (95% CI)	p
	n (%)	Rate*	n (%)	Rate*		
Diabetes (n=2532)	38 (3.0%)	9.6	46 (3.6%)	11.4	0.84 (0.55-1.29)	0.4253
Non-diabetes (n=7773)	62 (1.6%)	4.9	108 (2.8%)	8.7	0.56 (0.41-0.77)	0.0003
Current smoker (n=3374)	35 (2.0%)	6.2	60 (3.6%)	11.2	0.56 (0.37-0.85)	0.0053
Non-current smoker (n=6931)	65 (1.9%)	5.9	94 (2.7%)	8.5	0.70 (0.51-0.96)	0.0243
Obese (n=3425)†	35 (2.0%)	6.4	59 (3.4%)	10.8	0.59 (0.39-0.90)	0.0130
Non-obese (n=6880)	65 (1.9%)	5.8	95 (2.8%)	8.6	0.67 (0.49-0.92)	0.0137
LVH on ECG or ECHO (n=1473)	15 (2.0%)	6.2	22 (3.0%)	9.3	0.67 (0.35-1.29)	0.2236
No LVH on ECG or ECHO (n=8832)	85 (1.9%)	6.0	132 (3.0%)	9.4	0.64 (0.49-0.84)	0.0011
Older (>60 years, n=6570)	71 (2.2%)	6.8	111 (3.4%)	10.7	0.64 (0.47-0.86)	0.0027
Younger (≤60 years, n=3735)	29 (1.5%)	4.7	43 (2.3%)	7.1	0.66 (0.41-1.06)	0.0869
Female (n=1942)	19 (1.9%)	5.9	17 (1.8%)	5.3	1.10 (0.57-2.12)	0.7692
Male (n=8363)	81 (1.9%)	6.1	137 (3.3%)	10.3	0.59 (0.44-0.77)	0.0001
Previous vascular disease (n=1471)	21 (2.9%)	9.0	26 (3.5%)	11.2	0.80 (0.45-1.42)	0.4376
No previous vascular disease (n=8834)	79 (1.8%)	5.5	128 (2.9%)	9.1	0.61 (0.46-0.81)	0.0005
Renal dysfunction (n=6517)	60 (1.8%)	5.7	97 (3.0%)	9.3	0.61 (0.44-0.84)	0.0025
No renal dysfunction (n=3788)	40 (2.1%)	6.6	57 (3.0%)	9.5	0.70 (0.47-1.04)	0.0783
With metabolic syndrome (n=3926)‡	47 (2.4%)	7.6	61 (3.1%)	9.9	0.77 (0.52-1.12)	0.1675
Without metabolic syndrome (n=6379)	53 (1.7%)	5.1	93 (2.9%)	9.1	0.56 (0.40-0.79)	0.0007

LVH=left-ventricular hypertrophy; ECG=electrocardiography; ECHO=echocardiography. *Per 1000 patient-years. †Body-mass index >30 kg/m². ‡Definition of metabolic syndrome provided in reference 24.

Table 4: Hazard ratio of atorvastatin treatment on primary endpoint by subgroup

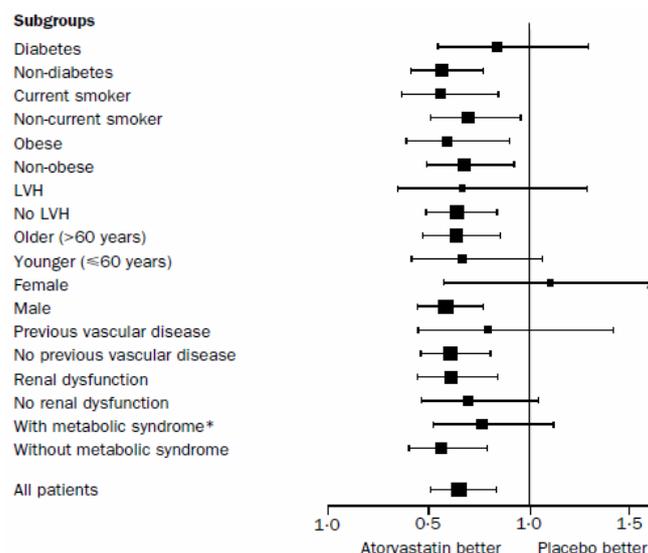


Figure 5: Effects of atorvastatin and placebo on the primary endpoint in prespecified subgroups

Area of squares is proportional to amount of statistical information. Point estimates of hazard ratios are given with 95% CI. LVH=left-ventricular hypertrophy. *Definition of metabolic syndrome provided in reference 24.

いずれも atorvastatin 群で有意に低下した。死亡数は 185 例 vs 212 例 (0.87, 0.71–1.06, $p=0.16$)。atorvastatin 治療による短い追跡期間での主要な心血管イベントの抑制効果は大きく、本試験の結果は次の高脂血症ガイドラインに影響する可能性がある。

●有害事象

The number of serious adverse events and rates of liver-enzyme abnormalities did not differ between patients assigned atorvastatin or placebo. One non-fatal case of rhabdomyolysis was reported in a man receiving atorvastatin who had had a very high alcohol intake and a recent febrile illness.

■ 適用について考える。(外的妥当性)の検討

その結果は患者さんに当てはめることができるか？

- ・日常的に多い高血圧患者で高脂血症がなくても、高リスクであれば高血圧治療に加えて高脂血症治療を行うことにより、動脈硬化予防の有効性があることを示したものと思われるが、 2×2 factorial というデザインの影響が判断に困る。

現場で、どのような事前の説明が必要か？どのスタッフにするべきか？

他に知りたいことはないか？

日本の一般的な医療、歴史的背景と違う点はあるか？

この論文の結果から、何か薬剤師が自施設で取り組めることがないか？