

ミニ・レビュー —小西賞受賞者—

高血圧併用療法とCOPE Trial

梅本誠治

山口大学医学部附属病院臨床研究センター 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : 高血圧, 脳卒中, カルシウム拮抗薬, β 遮断剤, サイアザイド系類似利尿薬

和文抄録

高血圧患者における心血管イベントの発症予防には降圧目標値を達成することが最も重要であり, そのためには数種類の降圧薬を併用することが多い。われわれは, 日本高血圧学会後援のもと, 山口大学と協和発酵キリン株式会社の共同研究として, L/T型ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬ベニジピン4 mg/日内服にて降圧目標値を達成できなかった40-85歳の本態性高血圧患者3,293名を対象に, ベニジピンを基礎薬として, アンジオテンシンII受容体拮抗薬, β 遮断剤あるいはサイアザイド系類似利尿薬の組み合わせについて心血管疾患発症と降圧目標値達成度を検討したCombination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events (COPE) TrialをPROBE法にて多施設共同平行群間比較試験としてわが国で初めて実施し, 平均3.6年観察した。その結果, ベニジピン+サイアザイド系類似利尿薬の組み合わせは, ベニジピン+ β 遮断薬の組み合わせよりも脳卒中の発症を有意に抑制した。さらにCOPE Trialのサブ解析として, 脳卒中の病型についてTOAST分類を用いてさらに比較検討した結果, 患者背景, 脳卒中の既往, 抗血小板薬/抗凝固薬の投与状況, 血圧の推移と降圧目標値達成度のいずれにも3群間で差はなかった。COPE Trialの観察期間中, 3群間で脳卒中の発症頻度に差はなかった。一方, 脳卒中のハザード比は, ベニジピンと β 遮断剤の併用はサイアザイド系類似利尿

薬との併用よりも全脳卒中, 脳出血と脳梗塞ともに有意に高値であった。さらに, 初発脳出血と一過性脳虚血発作を除く初発脳梗塞の発症頻度も, ベニジピンと β 遮断薬の併用はサイアザイド系類似利尿薬との併用に比べとも有意に高かった。ベニジピンとアンジオテンシンII受容体拮抗薬との併用は, これら2群との間に差はなかった。

はじめに

わが国では, 欧米諸国と比べて食塩摂取量が多く, 遺伝子背景からも食塩感受性高血圧の頻度が高く¹⁾, 急速に進む高齢化や生活習慣の欧米化にともなう慢性腎臓病の増加に加えて^{2, 3)}, 冠攣縮性狭心症や脳卒中の発症頻度も高い^{4, 5)}。さらに, 体格や疾病構造が異なり, 人種間の遺伝的差異, 薬剤投与量や感受性も考慮すると, 欧米における臨床研究の結果を直接わが国に当てはめることはできない。

心血管イベントの発症予防には厳格な降圧療法が最も重要であり, 各種降圧薬を用いた大規模臨床研究の結果でも, 単剤では降圧目標値の達成が困難で, 複数の降圧薬が併用されることが非常に多い⁶⁾。日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインにおいて併用薬の推奨される組合せが示されているが⁷⁾, これら併用薬剤の心血管疾患予防効果と安全性に関するわが国独自のエビデンスが少ないのが現状である。

一方, 世界に先駆けてCa拮抗薬の強力な降圧効果に着目したのは日本であり⁸⁾, Ca拮抗薬による優れた脳卒中予防効果も明らかであり⁹⁾, わが国では脳卒中の原因となる高血圧患者数が多く, 脳卒中の

発症も多いことから⁴⁾、その治療にあたっては、Ca拮抗薬を中心とした効率の良い併用療法が求められている⁷⁾。わが国では、Ca拮抗薬はレニン・アンジオテンシン系阻害薬に比べて安価で医療経済的な面からも支持され、血圧コントロールならびに脳卒中や冠攣縮性狭心症の予防の観点からも使用されている⁹⁾。しかし、わが国では臨床研究に基づく患者のための高血圧併用療法に関するエビデンスが乏しい。

高血圧に対する降圧薬併用療法のエビデンス

降圧目標値を達成するためには2, 3種類の薬剤を併用することが多いが、異なるクラスの降圧薬の併用は同一薬の倍量投与よりも降圧効果が大きいことがメタ解析で示されている¹⁰⁾。

RENAAL¹¹⁾では、主にCa拮抗薬にアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)を追加併用することで末期腎不全への進行が抑制された。わが国においても、高用量ARBへの増量に対して通常用量のACE阻害薬あるいはARBとCa拮抗薬併用の降圧増強効果と蛋白尿減少効果が証明されている¹²⁻¹⁴⁾。HIJ-CREATE¹⁵⁾では、心血管疾患合併高血圧患者においてCa拮抗薬をベースとした場合、ARB併用群が非併用群よりも心血管イベントの発症が抑制された。ADVANCE¹⁶⁾では、糖尿病患者で、現行の降圧治療に加えてACE阻害薬+利尿薬を併用した群はプラセボ群よりも糖尿病合併症や冠動脈イベント、心血管死、総死亡が低く、HYVET¹⁷⁾では、80歳以上の高齢者で、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme; ACE)阻害薬+利尿薬併用でプラセボ群よりも血圧が低下し、脳卒中の発症リスクと死亡、総死亡が有意に低下した。脳卒中再発抑制試験として行われたPROGRESS¹⁸⁾では、ACE阻害薬に利尿薬を追加併用することで、脳卒中再発予防効果が示された。ASCOT¹⁹⁾では、ACE阻害薬+Ca拮抗薬の組み合わせが β 遮断薬+利尿薬の併用よりも降圧効果に優れ、心血管イベントも抑制した。ACE阻害薬をベースとして利尿薬とCa拮抗薬の併用効果を比較したACCOMPLISHでは²⁰⁾、ACE阻害薬とCa拮抗薬併用は利尿薬併用よりも心血管イベントの発症と死亡を抑制した。ACCOMPLISHのサブ解析では、Ca拮抗薬併用は利尿薬併用よりも尿中アルブミン減少効果は劣って

いたが、慢性腎臓病の進展抑制効果は優れ²¹⁾、BMIレベル別のサブ解析では²²⁾、ACE阻害薬+Ca拮抗薬併用はBMIレベルにかかわらず心血管イベントを抑制するが、ACE阻害薬+利尿薬併用は肥満群以外では抑制効果が認められなかった。高リスク高血圧患者を対象としたVALUEでは²³⁾、Ca拮抗薬+利尿薬とARB+利尿薬は複合心血管イベントの予防効果がほぼ同等であった。さらに、Ca拮抗薬と利尿薬を併用することで、降圧以上の脳卒中を含む心血管イベント抑制効果が示された^{24, 25)}。冠動脈疾患患者を対象に非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬が用いられたINVESTでは²⁶⁾、Ca拮抗薬+ACE阻害薬は β 遮断薬+利尿薬と総死亡、非致死的心筋梗塞および非致死の脳卒中の抑制効果は同等であった。 β 遮断薬+Ca拮抗薬はACTIONにおいて多くの冠動脈疾患患者に用いられ、特に高血圧患者ではイベント抑制に有用であった²⁷⁾。

高血圧薬物治療研究会大規模臨床研究： COPE Trial

Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events (COPE) Trialは、日本高血圧学会後援のもと山口大学と協発酵キリン株式会社の共同研究として併用療法を必要とする本態性高血圧患者を対象に、わが国で初めてL/T型ジヒドロピリジン系の長時間作用型Ca拮抗薬ベニジピンを基礎薬とする降圧薬併用療法の有効性と安全性を検討した医師主導多施設共同前向き試験で無作為化オープンラベル遮蔽エンドポイント法(Prospective Randomized Open Blinded-Endpoint design; PROBE design)を用いて実施された^{28, 29)}。COPE Trialは2003年4月から全国で実施され、3,501例を集積・追跡して2010年11月に研究を終了した。また、COPE Trialでは全国各地の基幹病院とクリニックの病診連携によるネットワークを組織し、個々の医師の臨床研究経歴や資質に依存しない信頼性の高い研究データを、ICH-GCP準拠で、研究の透明性を確保しながら、効率よく収集する目的で、わが国で初めて全ての医療機関に臨床研究コーディネーターを研究協力者(臨床研究コーディネーター, Clinical Research Coordinator; CRC)として医療機関の臨床研究・治験業務を支援する治験

施設支援機関（Site management Organization；SMO）から派遣することで、日常診療で多忙な研究参加医師をサポートした大規模臨床研究である。

COPE Trialの結果

COPE Trialは、L/T型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬ベニジピンを基礎薬として、ARB、 β 遮断剤あるいはサイアザイド系類似利尿薬の組み合わせについて心血管疾患発症と降圧目標値達成度を検討した。本研究では、ベニジピン4mg/日内服にて降圧目標値を達成できなかった40–85歳の本態性高血圧患者3,293名を対象に、平均3.6年観察した。本研究の結果、3群間で総心血管イベントに差はなかったが、Ca拮抗薬とサイアザイド系類似利尿薬の組み合わせが β 遮断薬との組み合わせよりも、ハードエンドポイント（心血管死+一過性脳虚血発作を除く脳卒中+心筋梗塞）ならびに脳卒中において、それらの発症を有意に抑制した²⁹⁾。また、脳卒中は特に高齢者において有意に抑制され³⁰⁾。一方、慢性腎臓病患者を対象としたサブ解析では、蛋白尿陰性患者において低下した腎機能が併用薬の種類にかかわらず改善した³¹⁾。

COPE Trialにおける安全性について

COPE Trialではすべての治療群が良好な忍容性を示し、重篤な有害事象のため研究を中止した患者数は、3群とも約1%で、有害事象の発生率も3群間で差はなく約46%であった。また、ベニジピン–サイアザイド系類似利尿薬群では、高尿酸血症、低カリウム血症および血清クレアチニン値上昇が他の2群に比べて発症頻度が高く、一方、以下の有害事象は他の1群または2群において高頻度に認められた：徐脈（ベニジピン– β 遮断薬群）、高カリウム血症（ベニジピン–ARB群）、めまい（ベニジピン– β 遮断薬群およびベニジピン–サイアザイド系類似利尿薬群）およびALT値上昇（ベニジピン–ARB群およびベニジピン–サイアザイド系類似利尿薬群）。

COPE Trialの脳卒中サブ解析

本研究は、COPE trialの事前に設定されたサブ解析として、ベニジピンを基礎薬としたこれら3つの組み合わせが脳卒中の病型に対する発症抑制効果についてさらに詳細に検討した。平均3.6年の観察期間で得られたCOPE Trailのデータに基づき、2名の脳神経内科専門医を含むイベント評価委員会が研究担当医師から報告された身体所見、自覚症状を含む臨床経過と単純頭部Computed Tomography、拡散強調画像を含むMagnetic Resonance Imaging所見、心電図変化及び頸動脈エコー等の画像を用いて脳血管イベントについてWorld Health Organizationの診断基準に基づき脳卒中と一過性脳虚血発作を診断した。さらに、イベント評価委員会は脳梗塞についてThe trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) 分類を用いて詳細に病型分類を行ない、3群間で発症した脳卒中の病型について比較検討した³²⁾。

患者背景では、脳卒中の既往、抗血小板薬/抗凝固薬の投与状況、血圧の推移と降圧目標値達成度のいずれにも3群間で差はなかった。COPE Trialの観察期間中、心房細動と心房粗動は観察期間中全体で19例確認されたが、それらの発症頻度にも3群間で差はなかった。全脳卒中は56例、4.7千人・年、脳出血19例、1.6千人・年、脳梗塞30例、2.5千人・年、一過性脳虚血発作7例、0.6千人・年であり、3群間でそれらの発症頻度に差はなかった。

一方、脳卒中のハザード比は、性別、年齢、BMI、ベースラインの収縮期血圧、脳卒中の既往、糖尿病、脂質異常症と抗血小板薬の投与あるいは収縮期血圧の推移で調整後ともにベニジピンと β 遮断剤の併用はベニジピンとサイアザイド系類似利尿薬の併用よりも全脳卒中だけでなく、脳出血と脳梗塞ともに有意に高値であった。

さらに、初発脳出血と一過性脳虚血発作を除く初発脳梗塞の発症頻度についてそれぞれ検討した結果、ベニジピンと β 遮断薬の併用はベニジピンとサイアザイド系類似利尿薬の併用に比べても有意に高かった。ベニジピンとARBの併用は、これらの発症頻度についてベニジピンとサイアザイド系類似利尿薬の併用よりも高値、ベニジピンと β 遮断薬の併用よりも低値であったが、これら2群との間には差はなかった。

考察と本研究における限界について

食塩の過剰摂取は血管リスクの中でもとくに脳卒中発症の独立した危険因子である³³⁾。また、わが国は脳卒中の発症頻度が冠動脈疾患の発症率よりも高く、脳梗塞の中でもとくにラクナ梗塞の発症頻度が高いが、降圧目標値を目指す降圧薬療法によりラクナ梗塞が有意に低下した一方で³⁴⁾、治療抵抗性高血圧と最近の代謝異常に基づく疾患の増加により、アテローム血栓性脳梗塞の発症頻度は減少していない³⁵⁾。Ca拮抗薬を用いた降圧治療は脳卒中予防に有効である一方³⁶⁾、 β 遮断薬は脳卒中予防効果が他の降圧薬に比べて劣っている³⁷⁾。COPE Trialの対象患者は主に低リスク高血圧患者であるが、ベニジピンを基礎薬とした併用療法においても β 遮断薬はサイアザイド系類似利尿薬と比べて脳卒中の発症抑制に劣ることが示され²⁹⁾、さらに今回のサブ解析結果からベニジピンとサイアザイド系類似利尿薬の併用は、 β 遮断薬の併用よりも脳出血、脳梗塞の発症をともに有意に抑制することが明らかになった。

受診ごとの血圧変動の増大は、平均血圧値と独立して、とくに脳卒中の発症リスクを高め、血圧変動を低下させる降圧薬、なかでもCa拮抗薬とサイアザイド系類似利尿薬は、脳卒中リスクをより低下させることが報告されている³⁷⁾。COPE Trialでは研究期間中の血圧の推移と降圧目標値達成度に3群間で差がなく、多因子調整後も脳卒中の発症についてベニジピンと β 遮断剤の併用はサイアザイド系類似利尿薬の併用に比べて劣ることから、本研究の結果はこれら併用薬療法による血圧変動性の差を反映しているのかも知れない。

COPE TrialはPROBE法を用いた比較的低リスク高血圧患者を対象とした臨床研究で、今回の解析は事前に設定したサブ解析ではあるが主要評価項目ではないこと、観察期間が比較的短期間で、解析対象症例数も少なく、脳卒中の発症頻度も低かったことから、これらに関連するバイアスが本サブ解析について存在する可能性がある。

終わりに

本研究の結果、ベニジピン4mg/日にて降圧目標値を達成できなかった本態性高血圧患者において、

ベニジピンとサイアザイド類似利尿薬の併用はベニジピンと β 遮断剤の併用に比べて、全脳卒中の発症だけでなく、脳出血、脳梗塞の発症をともに抑制することが明らかになった。COPE Trialの研究結果は、わが国4,300万人の高血圧診療におけるCa拮抗薬の重要性を再認識させるものであり、実地医療に多大なインパクトを与えるものとなった。本研究結果を受けて、高血圧治療ガイドライン (JSH2014) では、第一選択薬と併用療法のアルゴリズムから β 遮断薬が外れることとなった³⁸⁾。

謝 辞

COPE Trial実施に際し、物心両面で長期間にわたり多大なご支援を賜りました器官病態内科学前教授 松崎益徳 先生 (山口大学名誉教授, 医療法人聖比留会会長) ならびに薬剤部前教授 神谷 晃 先生 (山口大学名誉教授, 香川学園 理事長), 山口大学医学部経営管理課の方々, 共同研究者である協和発酵キリン株式会社をはじめ全国のCOPE Trial関係各位に厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) Katsuya T, Ishikawa K, Sugimoto K, Rakugi H, Ogihara T. Salt sensitivity of Japanese from the viewpoint of gene polymorphism. *Hypertens Res* 2003; **26**: 521-555.
- 2) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int* 2005; **68**: 228-236.
- 3) Nagata M, Ninomiya T, Doi Y, Yonemoto K, et al. Trends in the prevalence of chronic kidney disease and its risk factors in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; **25**: 2557-2564.
- 4) Nishigaki K, Inoue Y, Yamanouchi Y, Fukumoto Y, et al. Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina: a meta-analysis. *Circ J*

- 2010 ; 74 : 1943-1950.
- 5) Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Tanizaki Y, et al. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community : the Hisayama study. *Stroke* 2003 ; 34 : 2349-2354.
 - 6) Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension : The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013 ; 31 : 1281-1357.
 - 7) Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, Fujita T, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res* 2009 ; 32 : 3-107.
 - 8) Murakami M, Murakami E, Takekoshi N, Tsuchiya M, et al. Antihypertensive effect of 4-(2-nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid dimethylester (Nifedipine, Bay-a 1040), a new coronary dilator. *Jpn Heart J* 1972 ; 13 : 128-135.
 - 9) Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management : a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009 ; 27 : 2121-2158.
 - 10) Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure : meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009 ; 122 : 290-300.
 - 11) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 861-869.
 - 12) Fujita T, Ando K, Nishimura H, Ideura T, et al. Antiproteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 1543-1549.
 - 13) Hasebe N, Kikuchi K. Controlled-release nifedipine and candesartan low-dose combination therapy in patients with essential hypertension : the NICE Combi (Nifedipine and Candesartan Combination) Study. *J Hypertens* 2005 ; 23 : 445-453.
 - 14) Saito I, Saruta T. Controlled release nifedipine and valsartan combination therapy in patients with essential hypertension : the adalat CR and valsartan cost-effectiveness combination (ADVANCE-combi) study. *Hypertens Res* 2006 ; 29 : 789-796.
 - 15) Yamaguchi J, Hagiwara N, Ogawa H, Koyanagi R, et al. Effect of amlodipine + candesartan on cardiovascular events in hypertensive patients with coronary artery disease (from The Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease [HIJ-CREATE] Study). *Am J Cardiol* 2010 ; 106 : 819-824.
 - 16) Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 829-840.
 - 17) Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1887-1898.
 - 18) PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001 ; 358 : 1033-1041.
 - 19) Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine

- adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005 ; **366** : 895-906.
- 20) Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008 ; **359** : 2417-2428.
- 21) Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlof B, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH) : a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010 ; **375** : 1173-1181.
- 22) Weber MA, Jamerson K, Bakris GL, Weir MR, et al. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates : subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. *Lancet* 2013 ; **381** : 537-545.
- 23) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, 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.
- 24) Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis : principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002 ; **106** : 2422-2427.
- 25) Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study : a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005 ; **23** : 2157-2172.
- 26) Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST) : a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 ; **290** : 2805-2816.
- 27) Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension : the ACTION trial. *J Hypertens* 2005 ; **23** : 641-648.
- 28) Ogihara T, Matsuzaki M, Matsuoka H, Shimamoto K, et al. The combination therapy of hypertension to prevent cardiovascular events (COPE) trial : rationale and design. *Hypertens Res* 2005 ; **28** : 331-338.
- 29) Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, Rakugi H, et al. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension : a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2011 ; **29** : 1649-1659.
- 30) Ogihara T, Matsuzaki M, Umemoto S, Rakugi H, et al. Combination therapy for hypertension in the elderly : a sub-analysis of the Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events (COPE) Trial. *Hypertens Res* 2012 ; **35** : 441-448.
- 31) Rakugi H, Ogihara T, Umemoto S, Matsuzaki M, et al. Combination therapy for hypertension in patients with CKD : a subanalysis of the Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events trial. *Hypertens Res* 2013 ; **36** : 947-958.
- 32) Umemoto S, Ogihara T, Rakugi H, Matsumoto M, et al. Effects of a benidipine-based combination therapy on the risk of stroke according to stroke subtype : the COPE trial. *Hypertens Res* 2013 ; **36** : 1088-1095.
- 33) Gardener H, Rundek T, Wright CB, Elkind

- MS, et al. Dietary sodium and risk of stroke in the northern Manhattan study. *Stroke* 2012 ; **43** : 1200-1205.
- 34) Miura K, Nakagawa H, Ohashi Y, Harada A, et al. Four blood pressure indexes and the risk of stroke and myocardial infarction in Japanese men and women : a meta-analysis of 16 cohort studies. *Circulation* 2009 ; **119** : 1892-1898.
- 35) Kubo M, Kiyohara Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, et al. Decreasing incidence of lacunar vs other types of cerebral infarction in a Japanese population. *Neurology* 2006 ; **66** : 1539-1544.
- 36) Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010 ; **9** : 469-480.
- 37) Webb AJ and Rothwell PM. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability : a systematic review. *Stroke* 2011 ; **42** : 2860-2865.
- 38) Shimamoto K, Ando K, Fujita T, Hasebe N, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res* 2014 ; **37** : 253-387.

Evidence for the Treatment of Hypertension with Combination Therapy and the COPE Trial

Seiji UMEMOTO

Center for Clinical Research, Yamaguchi University Hospital, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

It is well-known that the majority of hypertensive patients will require several antihypertensive drugs to reach the target blood pressure. The Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events trial was an investigator-initiated multi-center study with PROBE design, and compared the dihydropyridine T/L-type calcium channel blocker benidipine based therapies with an angiotensin receptor blocker (ARB), a β -blocker (BB), or a thiazide diuretic (TD), and the results suggested that benidipine combined with a BB appeared to be less beneficial in reducing the risk of stroke compared with the benidipine-TD combination. We further evaluated the treatment effects on different stroke subtypes among the three benidipine-based regimens. All stroke events were sub-classified with the TOAST criteria. Although few differences in stroke subtypes were observed among the three treatment groups, multi-adjusted hazard ratios of the incidence of all types of stroke, hemorrhagic stroke and ischemic stroke were significantly higher with the benidipine-BB regimen than with the benidipine-TD regimen. The incidence of both hemorrhagic and ischemic stroke in the benidipine-ARB regimen was not different compared to the other two treatment regimens. This sub-analysis demonstrated that blood pressure-lowering therapy with a benidipine-TD regimen might be beneficial for hypertensive patients to prevent both hemorrhagic and ischemic stroke.