

Konsensus w sprawie pozycji antagonistów receptora AT1 angiotensyny i inhibitorów konwertazy angiotensyny w leczeniu nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych

Krzysztof J. Filipiak, Zbigniew Gaciong, Stefan Grajek, Krzysztof Narkiewicz, Andrzej Tykarski

W środowisku medycznym kardiologów i hipertensjologów na świecie przetoczyła się w latach 2004–2008 dyskusja na temat pozycji antagonistów receptora AT1 angiotensyny (sartanów) i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych. Jej powodem były niepokojące wyniki dużych badań klinicznych (VALUE, CHARM-Alt), a w ślad za nimi wyniki metaanaliz wykazujące, że sartany mniej efektywnie niż ACEI redukują ryzyko zawału serca i nagłych zgonów sercowych. W skrajnych przypadkach sugerowano, że sartany zwiększają ryzyko zawału serca. Inne metaanalizy przedstawiały wnioski odmienne, tzn. wykazywały porównywalne korzyści wynikające ze stosowania leków z obu grup. Dyskusja ta dotarła również do Polski, przyjmując postać polemicznych artykułów pogłądowych, komentarzy do dużych badań klinicznych i kolejnych metaanaliz, które ukazały się na łamach „Nadciśnienia Tętniczego” i „Kardiologii Polskiej”, na przemian podważając (prof. Stefan Grajek) i wzmacniając (prof. Krzysztof J. Filipiak, prof. Zbigniew Gaciong) pozycję sartanów na tle ACEI w leczeniu nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych. Inną areną tego sporu były konferencje i zjazdy naukowe kardiologów i hipertensjologów, na których wykłady o prewencji i leczeniu incydentów sercowo-naczyniowych miały wydźwięk „antsartanowy” (prof. Stefan Grajek) lub „prosartanowy” (prof. Krzysztof Narkiewicz,

prof. Andrzej Tykarski), przyjmując nawet formę zacieklej debaty *pro-contra* (prof. Grajek *vs.* prof. Tykarski). Prezentowane różnice zdań, chociaż atrakcyjne intelektualnie i często widowiskowe, nie stworzyły jasnego i spójnego dydaktycznie przekazu, co do roli sartanów i ACEI w leczeniu nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych.

Biorąc pod uwagę, że najważniejsze badania kliniczne dotyczące ACEI i sartanów zostały zakończone, obie grupy są przede wszystkim lekami hipotensyjnymi, skuteczność terapii hipotensyjnej w Polsce jest niska, a zatem nie skłania do wyeliminowania żadnej z grup leków przeciwnadciśnieniowych, postanowiliśmy, w grupie wyżej wymienionych osób, znaleźć i opublikować na łamach „Nadciśnienia Tętniczego” wspólny mianownik naszych poglądów na temat wzajemnej pozycji sartanów i ACEI w leczeniu nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych w postaci konsensusu.

Przyjęliśmy, że stanowisko to ma być jasne i zwarte, bez uciekania się do nadmiernej liczby zawiłych argumentów i hipotez i jednocześnie zawierać tylko takie treści, by każdy z nas mógł się pod nim podpisać, nie łamiąc własnych przekonań.

1. Blokada układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) stanowi bardzo przydatny element terapii hipotensyjnej wielu postaci nadciśnienia tętniczego oraz prewencji i leczenia jego powikłań sercowo-naczyniowych.

2. Inhibitory ACE i sartany to najlepiej poznane grupy leków blokujących układ RAA, o porównywalnej sile hamowania tego układu.

3. Różne mechanizmy działania ACEI i sartanów mogą odgrywać istotną rolę w pozycjonowaniu terapeutycznym tych dwóch grup leków. Znaczenie kliniczne odmiennego wpływu ACEI i sartanów na stężenie angiotensyny II, angiotensyny 1–7 i aktywność odpowiednich receptorów angiotensynowych jest niepewne i pozostaje w sferze hipotez. Odmienne, znaczenie kliniczne różnego wpływu ACEI i sartanów na mechanizm bradykininowy ma racjonalne podstawy. Ten mechanizm jest najbardziej prawdopodobną przyczyną różnic w tolerancji i być może również we właściwościach kardioprotekcyjnych pomiędzy ACEI a sartanami.

4. Inhibitory ACE mają ugruntowaną pozycję w leczeniu niepowikłanego nadciśnienia tętniczego (CAPP, ANBP-2, HOPE). Ich relatywnie najsłabszą stroną w terapii hipotensyjnej jest stosunkowo częsty, uciążliwy, lecz niegroźny objaw niepożądany w postaci suchego kaszlu oraz bardzo rzadkie, lecz groźne powikłanie w postaci obrzęku naczynioruchowego krtani.

5. Sartany mają również ugruntowaną pozycję w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego (VALUE), umiarkowanym do wysokiego (LIFE) i wysokim (ONTARGET) ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ich nieco większa skuteczność hipotensyjna w porównaniu z ACEI wynika prawdopodobnie z lepszej tolerancji (brak kaszlu) i większej wytrzymałości terapeutycznej pacjentów stosujących sartany. Sprawia to, że w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym sartany mogą stanowić pełnoprawny lek pierwszego wyboru, a nie tylko alternatywę dla ACEI w przypadku ich nietolerancji.

6. Metaanalizy stwarzają podstawy do przypuszczeń, że ACEI wykazują nieco większą efektywność w redukcji ryzyka zawałów serca, innych zdarzeń sercowych i nagłej śmierci sercowej. Pogląd ten wzmacnia różnica wykresów metaregresji ACEI i sartanów sugerująca, że ACEI wykazują na tle sartanów pozahipotensyjne działanie kardioprotekcyjne, wynikające prawdopodobnie z posiadania mechanizmu bradykininowego. Ponadto, tylko w przypadku ACEI w dużych badaniach klinicznych (HOPE, EUROPA) wykazano korzyści z ich stosowania u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca. Wszystkie te argumenty przemawiają za poglądem, że ACEI są preferowaną grupą leków u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

7. Wobec przesłanek o słabszych właściwościach kardioprotekcyjnych sartanów, preferencja dla ACEI dotyczy także pacjentów po zawale serca, chociaż w przypadku sartanów istnieją badania randomizowane (VALIANT) i otwarte (*Jikei Heart Study*) dokumentujące ich korzyści. Uzasadnia to stosowanie sar-

tanów w tej grupie pacjentów w razie nietolerancji ACEI. W pozawałowej niewydolności serca jeden z sartanów ma aktualnie równorzędne wskazania terapeutyczne jak ACEI.

8. W badaniu ONTARGET, które miało rozstrzygnąć przydatność sartanów w porównaniu z ACEI u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, wykazano, że są one „nie gorsze” („*non-inferiority*”) niż ACEI. Ich wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe okazał się porównywalny. W badaniu TRANSCEND, w którym porównywano sartan z placebo w podobnej pod względem ryzyka sercowo-naczyniowego grupie pacjentów, jego efektywność była dwukrotnie mniejsza niż ACEI w badaniu HOPE. Badanie TRANSCEND dotyczyło jednak pacjentów nietolerujących ACEI, z wyjściowo niższym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

9. U pacjentów z niewydolnością serca preferowaną grupą leków blokujących układ RAA są ACEI, chociaż istnieją również badania randomizowane (CHARM, Val-HeFT) dokumentujące korzyści ze stosowania sartanów. Racjonalnie uzasadniają one stosowanie sartanów w tej grupie pacjentów w razie nietolerancji ACEI, w skojarzeniu z ACEI w przypadku nieskuteczności klinicznej ACEI oraz w razie nietolerancji β -adrenolityku.

10. Działanie neuroprotekcyjne sartanów (LIFE, MOSES) jest lepiej udokumentowane w dużych badaniach klinicznych niż działanie neuroprotekcyjne ACEI (ALLHAT, PROGRESS). Oznacza to pewne uprzywilejowanie dla sartanów w przypadku prewencji wtórnej udaru mózgu.

11. Przedstawione wyżej obserwacje pozwalają, w dużym uproszczeniu, sformułować ogólną wskazówkę, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niskie globalne ryzyko sercowo-naczyniowe lub przebyte powikłania mózgowie stwarzają przesłanki do preferowania sartanów, natomiast wysokie globalne ryzyko sercowo-naczyniowe lub obecność powikłań sercowych skłaniają bardziej do stosowania ACEI. U pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, w tym u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, jeden z sartanów ma aktualnie równorzędne dowody terapeutyczne jak ACEI (ONTARGET).

12. Wbrew teoretycznym przesłankom, skojarzenie ACEI i sartanu nie wykazało u typowych pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym dodatkowych korzyści klinicznych (ONTARGET), a wiązało się z ryzykiem nasilenia działań niepożądanych. Skojarzenie takie powinno pozostać domeną lekarzy specjalistów w odniesieniu do wybranych grup chorych, na przykład kardiologów (niewydolność serca), hipertensjologów (nadciśnienie odporne) i nefrologów (niewydolność nerek), w starannie wybranych sytuacjach klinicznych.