

Badanie HOPE

Marcin Cwynar, Tomasz Grodzicki

Rola inhibitorów konwertazy angiotensyny I (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) w terapii nadciśnienia tętniczego oraz w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych została ugruntowana przez wyniki wielu badań eksperymentalnych oraz klinicznych, opartych na porównaniach inhibitorów ACE *vs.* placebo bądź inny lek hipotensyjny.

Dotychczas najwięcej danych oceniających wpływ inhibitorów ACE *vs.* placebo dostarczyła opublikowana w bieżącym roku w *Journal of Hypertension* metaanaliza 17 badań klinicznych obejmująca grupę 101 626 pacjentów wysokiego ryzyka, powstała w ramach zespołu badawczego *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*. Wykazano w niej, że stosowanie inhibitorów ACE w porównaniu z placebo prowadzi do zmniejszenia ryzyka wystąpienia udarów mózgu o 19%, choroby niedokrwiennej serca o 16% oraz niewydolności serca o 27% na każde 5 mm Hg redukcji ciśnienia tętniczego. Jednak po uwzględnieniu zależnego od inhibitorów ACE obniżenia ciśnienia tętniczego, dodatkowa, niezależna od ciśnienia redukcja ryzyka utrzymała się jedynie dla choroby niedokrwiennej serca i wynosiła 9%, nie była natomiast obserwowana dla udarów mózgu oraz niewydolności serca [1].

Wśród opublikowanych badań jedynie niewielka część dotyczyła osób w podeszłym wieku i tylko w niektórych z nich wykazano korzystny wpływ inhibitorów ACE na obniżenie częstości udarów mózgu [2] oraz przewlekłej niewydolności serca [3]. Omawiane doniesienie jest natomiast pierwszym, w którym wykazano, że przyjmowanie inhibitora ACE (ramiprilu) w grupie osób w podeszłym wieku o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym prowadzi do zmniejszenia częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych. Otrzymane wyniki, potwierdzające rolę inhibitorów ACE w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych oraz w zmniejszaniu ryzyka śmiertelności sercowo-naczyniowej, są zgodne z danymi uzyskanymi w populacji ogólnej chorych o podwyższonym

ryzyku lub z chorobą niedokrwinną serca w badaniach *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE), *Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition* (PEACE) oraz *EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease* (EUROPA), co wykazali w metaanalizie Dagenais i wsp. [4].

W dyskusji omawianej pracy autorzy porównali wyniki badania HOPE uzyskane u osób starszych i młodszych, wykazując porównywalną redukcję częstości incydentów sercowo-naczyniowych pod wpływem stosowania ramiprilu w grupie osób ≥ 70 . roku życia w porównaniu z osobami poniżej 70. roku życia. Niemniej, ze względu na wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów w wieku ≥ 70 . roku życia, bezwzględna redukcja ryzyka w tej grupie była większa: aby zapobiec jednemu incydentowi sercowo-naczyniowemu należało przez okres 4,5 roku leczyć 18 osób ≥ 70 . roku życia w porównaniu z 33 pacjentami z młodszej grupy wiekowej.

Kolejną grupę badań stanowią analizy przeprowadzone w heterogennych grupach chorych, porównujące skuteczność inhibitorów ACE z innymi i grupami leków hipotensyjnych w odniesieniu do ryzyka wystąpienia udarów mózgu, choroby niedokrwiennej serca oraz niewydolności serca. Aktualnie najwięcej danych dotyczących tego zagadnienia wnoszą wyniki omawianej powyżej najnowszej metaanalizy grupy badawczej *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*, w której porównywano bezpośrednią skuteczność inhibitorów ACE z analizowanymi łącznie diuretykami i β -adrenolitykami, antagonistami wapnia oraz sartanami w odniesieniu do powyższych jednostek chorobowych. W analizach inhibitor ACE *vs.* diuretyk/ β -adrenolityk (6 programów klinicznych, 47 430 pacjentów) oraz inhibitor ACE *vs.* sartan (3 programy kliniczne, 18 447 pacjentów) nie wykazano różnic między ocenianymi klasami leków. Także analizy inhibitor ACE *vs.* antagonisty wapnia (6 programów klinicznych, 26 443 pacjentów) nie wykazały różnic między lekami w oce-

nie ryzyka udarów mózgu oraz choroby niedokrwiennej serca. Jednak w odniesieniu do ryzyka niewydolności serca uzyskano dane świadczące o granicznej ($p = 0,06$) 10-procentowej redukcji ryzyka w grupie przyjmującej inhibitor ACE [1].

Na podstawie wyników dotychczasowych badań, w piśmiennictwie aktualnie dominuje opinia potwierdzona przez Normana M. Kaplana w lutym numerze *Hypertension*, że znaczącą część różnic między wynikami leczenia z użyciem poszczególnych klas leków hipotensyjnych można przypisać różnemu obniżeniu ciśnienia tętniczego. Pozwala to na sformułowanie wniosku, iż korzyści ze stosowania wszystkich leków hipotensyjnych wynikają głównie z obniżenia ciśnienia tętniczego. Istnieją jednak wyjątki od powyższego twierdzenia, dotyczące właśnie klasy inhibitorów ACE. Po pierwsze, przy takim samym stopniu obniżenia ciśnienia tętniczego w porównaniu z innymi grupami leków hipotensyjnych, inhibitory ACE mogą lepiej zapobiegać zawałom serca i niewydolności serca. Po drugie, wydaje się, że hamowanie aktywności układu renina–angiotensyna–aldosteron przez inhibitory ACE oraz sartany zapobiega nowym przypadkom cukrzycy lub opóźnia ich występowanie w porównaniu z leczeniem diuretykami, a nawet w jeszcze większym stopniu w porównaniu z lekami β -adrenolitycznymi [5].

Zagadnieniem wzbudzającym w ostatnim czasie coraz liczniejsze kontrowersje jest również nefroprotecyjne działanie inhibitorów ACE. Liczne doniesienia o przewadze inhibitorów ACE i sartanów pod względem działania nefroprotecyjnego zostały w znacznym stopniu podane w wątpliwość przez wyniki opublikowanej w 2005 roku w piśmie *Lancet* metaanalizy Casasa i wsp., analizującej wpływ różnych klas leków hipotensyjnych na progresję chorób nerek. W metaanalizie wykazano, że największy efekt nefroprotecyjny inhibitorów ACE i sartanów wynikał głównie z ich działania hipotensyjnego, co potwierdzono także u chorych na cukrzycę [6].

Omawiane badanie ugruntowuje rolę ramiprilu w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych oraz w zmniejszaniu śmiertelności sercowo-naczyniowej u pacjentów wysokiego ryzyka, wskazując, że nawet starsi chorzy odnoszą korzyści z terapii inhibitorami ACE. Warto podkreślić, że korzyści u osób po 70. roku życia były większe niż u osób młodszych. I choć znaczna część naszych geriatrycznych pacjentów ze względu na przeciwwskazania nie mogłaby uczestniczyć w tym badaniu (jak i w większości innych badań), to przy wyborze terapii pacjenta w podeszłym wieku należy pamiętać o wynikach subanalizy Gianni i wsp. [7] i traktować podeszły wiek jako dodatkowe wskazanie do stosowania inhibitorów ACE.

Piśmiennictwo

1. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J. Hypertens.* 2007; 25: 951–958.
2. Ratnasabapathy Y., Lawes C.M., Anderson C.S. The Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS): clinical implications for older patients with cerebrovascular disease. *Drug Aging* 2003; 20: 241–251.
3. Masoudi F.A., Rathore S.S., Wang Y. i wsp. National patterns of use and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors in older patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2004; 110: 724–731.
4. Dagenais G.R., Pogue J., Fox K. i wsp. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368: 581–588.
5. Kaplan N.M. Clinical trials for hypertension: expectations fulfilled and unfulfilled. *Hypertension* 2007; 49: 257–259.
6. Casas J.P., Chua W., Loukogeorgakis S. i wsp. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026–2033.
7. Gianni M., Bosch J., Pogue J. i wsp. Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1382–1388.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Tomasz Grodzicki
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Wydział Lekarski, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków
tel.: (012) 424 88 00, faks: (012) 424 88 53
e-mail: tomekg@su.krakow.pl