

# Badanie UMPIRE — kolejna odsłona w batalii sartany kontra inhibitory konwertazy angiotensyny

Krzysztof J. Filipiak

Omówione w niniejszym numerze „Nadciśnienia Tętniczego” i przedstawione bardzo szczegółowo wyniki badania **UMPIRE** to — według tytułu, jaki nadał temu komentarzowi — doskonały przyczynek do dyskusji nad miejscem i rolą dwóch najważniejszych dzisiaj grup leków hipotensyjnych, hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*).

Warto zwrócić uwagę, że badanie rejestrowe UMPIRE, opublikowane w prestiżowym amerykań-

skim piśmie hipertensjologicznym, to kolejny, chociaż pośredni dowód, że antagoniści receptorów angiotensyny (sartany, ARA [*angiotensin II receptor antagonists*]) mają co najmniej tak samo korzystny wpływ na ryzyko wystąpienia ostrych zespołów wieńcowych jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) [1]. Jak pamiętamy, wychodząc z dość spekulatywnych przesłanek patofizjologicznych, jak też bazując na metaanalizach wybranych badań (głównie tzw. analiz

*post-hoc*), pogląd ten był podważany. Formułowano wręcz opinie, że sartany zwiększają ryzyko zawału serca, a w związku z tym u osób z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową (zwłaszcza tych po przebytych zawałach serca) powinny być preferowane inhibitory ACE [2]. Działo się tak mimo tego, że wyniki randomizowanych, prospektywnych badań klinicznych typu *head-to-head* — w których porównywano ryzyko zawału serca u osób leczonych inhibitorem ACE lub sartanem jako główny, wcześniej określany (tzw. *pre-specified*) punkt końcowy — absolutnie na to nie wskazywały. Co więcej, dowody na brak różnicy między sartanami a inhibitorami ACE nie przekonywały „niedowiarków” nawet, gdy pochodziły z wieloletniej, prospektywnej obserwacji *head-to-head* w grupach osób najwyższego ryzyka zawału serca (osoby po już przebytych zawałach), tak jak w badaniu *Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial* (VALIANT) z walsartanem i/lub kaptoprilem [3].

Także w Polsce prominentni kardiologowie głosili wyższość inhibitorów ACE nad sartanami, posuwając się do tak absurdalnych sformułowań, że „lepiej mieć kaszel niż zawał serca”. Co interesujące, nawet pierwszy autor prezentowanego badania UMPIRE — prof. Subodh Verma z Toronto — publikował prace sugerujące związek sartanów z ryzykiem zawału serca. Nie wiadomo oczywiście, na ile wnioski obecnej pracy zmieniają poglądy własne tego naukowca, można jednak założyć, że idea przeprowadzenia badania miała też zweryfikować jego wcześniejsze hipotezy.

W jaki sposób aktualnie można się odnieść do zasygnalizowanych dylematów? Wyniki badania UMPIRE przeprowadzonego z udziałem dużej liczby osób wybranych z bazy zdrowotnej prowincji Ontario w Kanadzie, wskazują, że nie ma różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego w zależności od stosowania inhibitorów ACE lub sartanów. Co więcej, być może — choć nie nabrało to istotności statystycznej — ryzyko ostrego zespołu wieńcowego jest mniejsze o około 11% w przypadku stosowania sartanów niż inhibitorów ACE. Być może jest również mniejsze wśród osób z cukrzycą, niewydolnością serca lub klinicznie jawną miażdżycą, odpowiednio o: 21%, 16% i 15%. Dane te oczywiście mogą być krytykowane, ponieważ pochodzą nie z randomizowanego, prospektywnego badania klinicznego, ale z analizy dużej bazy danych. Chociaż zastosowana technika statystyczna (tzw. metoda *propensity score*) jest aktualnie postępowaniem istotnie zmniejszającym ryzyko błędnie formułowanych wniosków z takiej analizy, jednak nie eliminuje ich całkowicie [4]. Można spekulować, że obserwowana korzyść na rzecz sartanów wynika na

przykład z wyjściowo lepszemu profilu pacjentów nimi leczonych, co przy stosowaniu leków nowszych i droższych (sartany) w porównaniu z lekami starszymi i tańszymi (inhibitory ACE) musi być zawsze brane pod uwagę. Nawet uwzględnienie w komentowanym badaniu podobnego rozkładu osób z porównywalnym dochodem w obu grupach nie eliminuje do końca tych wątpliwości. Ale wyniki badania UMPIRE to nie jedyny atut, jaki zyskały w ostatnim czasie sartany.

Kończący się rok 2007 wniósł dwa istotne argumenty do tej dyskusji. Należy przyznać, że oba na korzyść sartanów. Autor niniejszego komentarza pisał o tym niedawno wraz z prof. Krzysztofem Narkiewiczem na łamach suplementu do pisma „Choroby Serca i Naczyń” [5]. **Po pierwsze**, w nowych, ogłoszonych w czerwcu 2007 roku wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego *European Society Of Hypertension/European Society Of Cardiology* (ESH/ESC) wśród stanów, w przypadku których należy preferować określony lek hipotensyjny, umieszczono dodatkowe wskazanie dla sartanów w brzmieniu: „przebyty zawał serca”. Sartany zrównały się zatem pod tym względem z inhibitorami ACE, a w wytycznych ESH/ESC uznano, że w grupie osób najbardziej narażonych na zawał serca (a więc osób po przebytych zawałach serca), inhibitory ACE i sartany są lekami preferowanymi spośród innych preparatów hipotensyjnych. Można zatem uznać, że w dyskusji nad ewentualną wyższością jednej grupy leków nad drugą, eksperci ESH/ESC nie przychyliłi się do opinii, że sartany mogłyby zwiększać ryzyko zawału serca. Warto dodać, że takie stanowisko ekspertów usankcjonowało istniejące już wcześniej — zarejestrowane zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w krajach Unii Europejskiej — wskazanie do stosowania sartanów u osób po zawałach serca. Wskazanie takie, jak na razie, zarejestrowano tylko dla walsartanu, co było pochodną wyników badania VALIANT.

**Po drugie**, opublikowane na łamach pisma „Lancet” wyniki badania *Jikei Heart Study* (JIKEI) przynoszą nawet argumenty wskazujące na rolę sartanów w zapobieganiu ostrym zespołom wieńcowym [6]. W tym wielośrodkowym, prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym grupę 3081 Japończyków w wieku 20–79 lat przydzielano do leczenia opartego na walsartanie lub do innych strategii terapeutycznych, w których nie stosowano sartanów. U wszystkich pacjentów zdiagnozowano nadciśnienie tętnicze w skojarzeniu z chorobą wieńcową i/lub niewydolnością serca. W grupie pacjentów otrzymujących walsartan najczęściej stosowanym lekiem, poza sartanem, był antagonistą wapnia. W grupie

kontrolnej strategii leczenia hipotensyjnego opierała się głównie na połączeniu antagonisty wapnia z inhibitorem ACE. W badaniu tym ryzyko hospitalizacji z przyczyn wieńcowych zmniejszyło się w grupie leczonej walsartanem aż o 65%, a wynik ten był nawet lepszy niż zmniejszanie ryzyka udaru mózgu czy przejściowych incydentów niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, gdzie szczególne miejsce sartańców udowodniono już wcześniej w klasycznym badaniu MOSES, porównującym eprosartan z nitrendipiną.

Wyrażany jest pogląd, że po badaniu JIKEI należy jeszcze raz przemodelować postrzeganie tej grupy leków, traktując sartany podobnie jak inhibitory ACE — leki zarejestrowane aktualnie do stosowania w stabilnej chorobie wieńcowej (perindopril, ramipril) w celu zmniejszenia ryzyka niestabilności wieńcowej (zawału serca). Komentowane badanie rejestrowe UMPIRE dodatkowo wzmacnia ten pogląd. Wydaje się, że w tym kierunku zmierza ewolucja wskazań terapeutycznych dotyczących sartańców, a 2008 rok będzie pod tym względem szczególnie ważny. Oczekiwane wyniki badań *ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) z telmisartanem/ramipilem pozwolą jeszcze raz zweryfikować i porównać sartan z inhibitorem ACE pod względem ryzyka zawału serca, także w populacji osób ze stabilną chorobą wieńcową.

Z praktycznego punktu widzenia zagadnienie potencjalnego wpływu sartańców i inhibitorów ACE na ryzyko zawału serca jest kwestią raczej akademickich debat i sporów. W realnej rzeczywistości, jak świadczą o tym dane firm monitorujących sprzedaż poszczególnych leków hipotensyjnych na świecie, środki finansowe wydawane na zakup sartańców wskazują, że lekarze—praktycy takich wątpliwości nie mają. Biorąc pod uwagę dane firmy IMS Word z jednego półroczna, ogłoszone na początku 2007 roku, ranking dziesięciu najważniejszych (wg tzw. wartości sprzedaży) leków hipotensyjnych przedstawiał się następująco:

- 1) walsartan/walsartan HCTZ,
- 2) amlodipina,
- 3) losartan/losartan HCTZ,
- 4) kandesartan,
- 5) irbesartan,
- 6) ramipril,
- 7) metoprolol/metoprolol XL,
- 8) preparat złożony: amlodipina/benazepril,

- 9) olmesartan,
- 10) telmisartan.

Należy zwrócić uwagę, że we wspomnianym rankingu jest aż 6 sartańców (łącznie liczone preparaty proste i złożone walsartanu, preparaty proste i złożone losartanu, kandesartan, irbesartan, olmesartan, telmisartan), zaledwie jeden inhibitor ACE (ramipril) i jeden lek złożony z inhibitora ACE i antagonisty wapnia. Do tych danych należy, rzecz jasna, mieć również stosunek krytyczny, pamiętając, że odzwierciedlają one głównie praktykę terapii hipotensyjnej największego rynku farmaceutycznego na świecie — Stanów Zjednoczonych. Praktyka ta również zmieni się zapewne w najbliższym czasie, gdy w Stanach Zjednoczonych powszechniej będą stosowane dwa bardzo intensywnie promowane w ostatnim czasie preparaty złożone (połączenie walsartanu z amlodipiną oraz olmesartanu z amlodipiną). Ale warto przyjrzeć się tym zestawieniom w ramach spekulacji, jak będzie wyglądać praktyka stosowania preparatów hipotensyjnych w kolejnych latach w Europie.

## Piśmiennictwo

1. Verma S., Mamdani M.M., Al.-Omran M. i wsp. Angiotensin receptor blockers vs angiotensin converting enzyme inhibitors and acute coronary syndrome outcomes in elderly patients: a population-based cohort study (UMPIRE study results). *J. Am. Soc. Hypertens.* 2007; 1 (4): 286–294.
2. Strauss M.H., Hall A.S. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation* 2006; 114: 838–854.
3. McMurray J., Solomon S., Pieper K. i wsp. The effect of valsartan, captopril, or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction: an analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 726–733.
4. Rosenbaum P.R., Rubin D.B. Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. *J. Am. Stat. Assoc.* 1984; 79: 516–524.
5. Narkiewicz K., Filipiak K.J. Wprowadzenie do suplementu. *Choroby Serca i Naczyń* 2007; (supl. A): V–VI.
6. Mochizuki S., Dahloef B., Shimizu M. i wsp. Walsartan in a Japanese population with hypertension and Rother Cardiovascular Disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369: 1431–1439.

Adres do korespondencji: dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak  
I Katedra i Klinika Kardiologii AM w Warszawie  
Centralny Szpital Kliniczny AM  
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa  
e-mail: krzysztof.filipiak@amwaw.edu.pl