

Występowanie ostrych zespołów wieńcowych u pacjentów w podeszłym wieku leczonych antagonistą receptora angiotensyny lub inhibitorem konwertazy angiotensyny — badanie populacyjne UMPIRE

Aleksandra Rutz-Danielczak, Katarzyna Kolasińska-Malkowska

Opracowano na podstawie:

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.

Zapobieganie rozwojowi i powikłaniom miażdżycy od dawna pozostaje w centrum zainteresowania badaczy i klinicystów. Kamieniem milowym w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego było wprowadzenie do leczenia inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) oraz antagonistów receptorów angiotensyny (ARA, *angiotensin II receptor antagonists*), które spowalniają rozwój zmian miażdżycowych w naczyniach poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*). Od dłuższego czasu toczą się dyskusje, czy te dwie grupy leków, mające odrębne mechanizmy działania, chociaż podobny wpływ na układ RAA, wywierają podobnie korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. W ostatnich dwóch latach pojawiły się doniesienia sugerujące, że jedna z ważniejszych korzyści stosowania omawianych grup leków — jaką jest prewencja występowania zawałów serca — w przypadku sartanów nie dorównuje takiemu efektowi od dawna udowodnionemu dla inhibitorów ACE. Niektóre metaanalizy wskazywały nawet na możliwość paradoksalnego wzrostu ryzyka wystąpienia ostrego

zawału serca u pacjentów stosujących preparaty ARA. Wyniki dotychczasowych badań *head-to-head*, w których porównywano efekty stosowania inhibitorów ACE i ARA w pozawałowej niewydolności serca, sugerują zbliżone pozytywne działanie obu wymienionych grup leków. Podobne dane nie są nadal dostępne dla znacznej grupy chorych charakteryzujących się dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym i dla pacjentów z cukrzycą bez niewydolności serca.

Aby chociaż częściowo wyjaśnić pojawiające się wątpliwości, autorzy omawianego badania postanowili porównać wpływ inhibitorów ACE i ARA na częstość występowania ostrych epizodów wieńcowych w populacji osób w podeszłym wieku. W tym celu zaprojektowano badanie UMPIRE.

Metodologia

Badanie UMPIRE było retrospektywną analizą kohortową populacji ujętej w administracyjnych bazach danych opieki zdrowotnej w Kanadzie w latach 1999–2002 i objęło ponad 1,4 miliona osób w wieku

≥ 65 lat. Informacje uzyskane z bazy danych obejmowały, poza parametrami niezbędnymi do charakterystyki pacjentów, rozpoznane choroby układu sercowo-naczyniowego i choroby współistniejące, przepisywane leki oraz występowanie incydentów wieńcowych (punkty końcowe).

Retrospektywnej ocenie poddano dwie grupy chorych rozpoczynających leczenie inhibitorem ACE lub ARA. Wykluczono pacjentów, którzy wykupili lek z którejkolwiek z tych grup w ciągu poprzedzającego roku, oraz tych, którym przepisano leki z obu grup jednocześnie. Przy użyciu metod wykorzystujących wskaźniki skłonności (ang. *propensity score*) z populacji przyjmującej inhibitory ACE wybrano grupę najbardziej zbliżoną do mniejszej populacji przyjmującej ARA.

Za czas przyjmowania leku w jednej z badanych grup uznano okres od momentu rozpoczęcia terapii do wystąpienia incydentu wieńcowego, zgonu, zmiany na lek z drugiej badanej grupy, przerwania leczenia lub upływu czasu obserwacji, który mógł trwać maksymalnie 2 lata.

W obrębie danej grupy leków preparaty mogły być zmieniane. Miarą stosowania się pacjenta do zaleceń przyjmowania leków było terminowe wykupienie kolejnych recept tak, aby wydany lek wystarczał do codziennego przyjmowania. Niewykupienie kolejnej recepty w odpowiednim czasie oznaczało przerwanie leczenia. Głównym punktem końcowym było przyjęcie do szpitala z powodu ostrego zespołu wieńcowego.

Analizę czasu do wystąpienia punktu końcowego przeprowadzono przy wykorzystaniu modeli proporcjonalnych hazardów Coxa. Za ogólny wykładnik liczby chorób towarzyszących przyjęto liczbę przyjmowanych leków w ciągu roku poprzedzającego udział w badaniu. Przeprowadzono także analizę podgrup pacjentów z cukrzycą, niewydolnością serca i miażdżycą.

Wyniki

Zidentyfikowano 17 120 osób leczonych ARA i 252 721 pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, którzy spełniali kryteria włączenia do badania. Zgodnie ze wskaźnikiem skłonności możliwe było dopasowanie 96% pacjentów przyjmujących ARA do grupy leczonej inhibitorami ACE w stosunku 1:3, co stanowiło bazową próbę 16 456 chorych stosujących preparat z grupy ARA i 49 037 pacjentów otrzymujących lek z grupy inhibitorów ACE. Najważniejsze cechy charakteryzujące porównywane grupy przedstawiono w tabeli I.

Spśród osób leczonych ARA 29% rozpoczynało terapię od losartanu, 23% — od walsartanu, 22% — od irbesartanu, 17% — od kandesartanu, a 9% — od telmisartanu. Z kolei wśród przyjmujących inhibitory ACE 55% pacjentów początkowo otrzymywało ramipril, 12% — enalapril, 11% — lisinopril, 7% — fosinopril, 6% — chinalapril, a pozostali inne preparaty z tej grupy. Zgodnie z oczekiwaniami, pacjenci, którym zalecono ARA, przyjmowali lek dłużej niż chorzy przyjmujący inhibitor ACE. Przeanalizowano 71 000 osobolat, odnotowując w tym okresie 1295 przypadków hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego. W porównaniu z przyjmującymi inhibitory ACE wstępnie oceniana częstość pobytów szpitalnych była niższa w grupie ARA (19,2 *vs.* 15,1 incydentów na 100 osobolat odpowiednio dla grupy inhibitorów ACE *vs.* ARA), jednak skorygowane względne ryzyko (aRR, *adjusted relative risk*) nie różniło się istotnie między grupami (aRR = 0,89; 95-procentowy przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,76–1,04) (tab. II). Dalsza analiza danych dotyczących pierwotnego punktu końcowego potwierdziła brak istotnych różnic w liczbie rozpoznawanych ostrych zawałów serca między grupami (tab. III).

Zarówno inhibitory ACE, jak i ARA są lekami powszechnie rekomendowanymi w terapii pacjentów z cukrzycą, niewydolnością serca lub wykładnikami miażdżycy, dlatego przeprowadzono również analizy w podgrupach osób z powyższymi rozpoznaniem. Wyniki tych subanaliz nie odbiegały od podstawowej obserwacji uzyskanej dla całej populacji, jakkolwiek ogólna liczba ostrych zespołów wieńcowych była w tych podgrupach wyższa niż w populacji całkowitej, a najwięcej incydentów odnotowano u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. W porównaniu z chorymi na cukrzycę leczonymi inhibitorami ACE, skorygowane względne ryzyko wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego dla takich chorych przyjmujących ARA oceniano na 0,79 (95% CI: 0,58–1,07). W populacji osób z niewydolnością serca względne ryzyko dla pacjentów leczonych ARA było szacowane na 0,84 (95% CI: 0,59–1,20), u osób z wykładnikami miażdżycy stosujących ARA wynosiło 0,85 (95% CI: 0,70–1,04) w porównaniu z leczonymi inhibitorami ACE.

Powyższe wyniki wskazują, że u pacjentów z wysokim całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym, a za takich należy uznać pacjentów z wykładnikami miażdżycy, cukrzycą i/lub niewydolnością serca, prawdopodobieństwo wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego było podobne, niezależnie od tego, czy pacjent był leczony preparatem z grupy inhibitorów ACE czy też ARA.

Tabela I. Charakterystyka badanych grup**Table I.** Characteristics of cohort groups

	Inhibitor ACE	Populacja badana ARA	Razem
Liczba pacjentów (% kobiet)	49 037 (67%)	16 456 (66%)	65 493 (67%)
Wiek (średnia \pm SD)	73,7 \pm 5,8	73,8 \pm 5,9	73,7 \pm 5,8
Hospitalizacje w latach poprzednich (liczba, %)	15 278 (31%)	4907 (30%)	20 185 (31%)
Liczba recept na leki w ostatnim roku (średnia \pm SD)	10 (6)	10 (6)	10 (6)
Rozpoznanie/Procedury			
Zastoinowa niewydolność serca	5573 (11%)	1883 (11%)	7456 (11%)
Ostry zawał serca	10 683 (22%)	3655 (22%)	14 338 (22%)
Choroba niedokrwienna serca	10 278 (21%)	3527 (21%)	13 805 (21%)
Choroba naczyń mózgowych	4030 (8%)	1332 (8%)	5362 (8%)
Choroba naczyń obwodowych	17 672 (36%)	5960 (36%)	23 632 (36%)
Choroba nerek	4113 (6%)	3064 (6%)	1049 (6%)
Cukrzyca	11 241 (23%)	3857 (23%)	15 098 (23%)
Angiografia	2642 (5%)	843 (5%)	3305 (5%)
Angioplastyka	478 (1%)	156 (1%)	634 (1%)
CABG	883 (2%)	292 (2%)	1175 (2%)
Endarterektomia	279 (< 1%)	96 (< 1%)	375 (< 1%)
Amputacja kończyny dolnej	75 (< 1%)	30 (< 1%)	105 (< 1%)
Rewaskularyzacja chirurgiczna obwodowa	303 (< 1%)	102 (< 1%)	405 (< 1%)
Wizyta u kardiologa w poprzedzającym roku	5225 (11%)	1776 (11%)	7001 (11%)
Zużycie leków w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania			
Kwas acetylosalicylowy	9210 (19%)	10 061 (19%)	12 367 (19%)
Antyarytmiki	673 (1%)	236 (1%)	909 (1%)
Antykoagulanty	3200 (7%)	1061 (6%)	4261 (7%)
Leki hipoglikemizujące	7444 (15%)	2589 (16%)	10 033 (15%)
β -adrenolityki	16 071 (33%)	5457 (33%)	21 528 (33%)
Antagoniści wapnia	21 797 (45%)	7448 (45%)	29 427 (45%)
Digoksyna	3289 (7%)	1085 (7%)	4374 (7%)
Diuretyki pętlowe	6831 (14%)	2321 (14%)	9152 (16%)
zatrzymujące potas	6431 (13%)	2166 (13%)	8597 (13%)
tiazydowe	15 013 (31%)	5071 (31%)	20 084 (31%)
Leki hipolipemizujące	14 081 (29%)	4879 (30%)	18 960 (29%)
Nitraty	7127 (15%)	2438 (15%)	9565 (15%)
Inne leki hipotensyjne	2990 (6%)	1055 (6%)	4045 (6%)

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; inhibitor ACE — inhibitor konwertazy angiotensyny, ARA — antagonist receptoru angiotensyny, CABG (coronary artery bypass grafting) — operacyjna rewaskularyzacja mięśnia sercowego

Omówienie

Przedstawione duże retrospektywne badanie kohortowe, oceniające wpływ leczenia poszczególnymi grupami leków hamujących układ RAA na czę-

stość występowania ostrych incydentów wieńcowych w populacji osób w podeszłym wieku, dostarcza cennych informacji o znaczeniu klinicznym. Prawdopodobnie jest to pierwsze tak duże badanie retrospektywne, którego celem było porównanie korzyści

Tabela II. Pierwotny punkt końcowy — występowanie ostrego zespołu wieńcowego

Table II. Primary analysis — acute coronary syndrome outcomes

	Populacja badana		
	Inhibitor ACE (n = 49 037)	ARA (n = 16 456)	Razem (n = 65 493)
Liczba przyjęć	997	298	1295
Liczba dni obserwacji (średnia ± SD)	338 (292)	437 (287)	400 (291)
Całkowity okres obserwacji (osobolata)	52 057	19 575	71 732
Częstość ostrych zespołów wieńcowych w przeliczeniu na 1000 osobolat	19,2	15,1	18,1
Względne ryzyko dodane (95% CI)	1,00 (wartość referencyjna)	0,89 (0,76–1,04)	N/A

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; inhibitor ACE — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARA — antagonist receptoru angiotensyny; CI (confidence interval) — przedział ufności

Tabela III. Wtórny punkt końcowy — występowanie ostrego zawału serca

Tabela III. Secondary analysis — acute myocardial infarction

	Populacja badana		
	Inhibitor ACE (n = 49 037)	ARA (n = 16 456)	Razem (n = 65 493)
Liczba przyjęć	848	240	1088
Liczba dni obserwacji (średnia ± SD)	389 (292,3)	437 (286,8)	401 (291,7)
Całkowity okres obserwacji (osobolata)	52 259	19 728	71 988
Częstość ostrych zawałów serca w przeliczeniu na 1000 osobolat	16,2	12,2	15,1
Względne ryzyko dodane (95% CI)	1,00 (wartość referencyjna)	0,84 (0,74–1,01)	N/A

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; inhibitor ACE — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARA — antagonist receptoru angiotensyny; CI (confidence interval) — przedział ufności

ze stosowania inhibitorów ACE i ARA, oparte na metodzie dopasowywania ocenianych populacji na podstawie wskaźnika skłonności. Użycie wspomnianej metody pozwala na wyodrębnienie bardzo zbliżonych grup badanych, co poprzez ujednoczenie próby zwiększa wiarygodność uzyskanych wyników. Badanie to wnosi istotne implikacje terapeutyczne dla pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie tych bardziej zagrożonych incydentami wieńcowymi z racji obecności schorzeń towarzyszących, takich jak cukrzyca, niewydolność serca i wykładniki miażdżycy. Obecnie dane z dużych randomizowanych badań porównujących inhibitory ACE *vs.* ARA i uwzględniających pacjentów powyżej 65 roku życia są stosunkowo nieliczne, co podnosi znaczenie rezultatów badania UMPIRE dla podejmowania decyzji terapeutycznych w tej subpopulacji. Ocena pierwotnego punktu końcowego, wyrażająca się stwierdzeniem, że nie ma znamiennej różnicy w częstości występowania ostrych zespołów wieńcowych między grupami chorych leczonych inhibitorami ACE i ARA, zaprzecza prezentowanej ostatnio przez niektórych badaczy opinii o zwiększeniu zagrożenia zawałem serca u osób leczonych sartanami. Jest to bardzo ważna informacja dla lekarzy klinicystów prowadzących chorych w podeszłym wieku, którzy posiadają jed-

noznaczne wskazania do leczenia zmniejszającego ryzyko sercowo-naczyniowe za pomocą blokady układu RAA, i to nie tylko tych, którzy nie tolerują inhibitorów ACE.

Istotnym problemem mogącym mieć wpływ na wyniki prezentowanej pracy pozostaje właściwa współpraca pacjentów, którą sprawdzano jedynie orientacyjnie. Dotychczasowe obserwacje, szczególnie w leczeniu nadciśnienia tętniczego, sugerują, że pacjenci najsumienniejszy przyjmują preparaty z grupy ARA, podczas gdy leki z innych grup leków hipotensyjnych są odstawiane relatywnie częściej. Tę sugestię potwierdzono w przeprowadzonym ostatnio w Kanadzie badaniu populacyjnym, w którym stopień kontynuowania terapii hipotensyjnej oceniano z dostępnych administracyjnych danych medycznych dotyczących odnawiania recept (na podstawie rejestru recept i liczby wypisanych leków w danym okresie czasu obliczano wskaźnik współpracy). W porównaniu z ARA szacowane w ten sposób prawdopodobieństwo przerwania terapii po 39 miesiącach było wyższe dla pozostałych 4 podstawowych grup leków, łącznie z inhibitorami ACE. Autorzy badania UMPIRE posłużyli się podobną metodą oceny współpracy i również stwierdzili, że pacjenci otrzymujący ARA lepiej stosowali się do zaleceń. Można

zatem zaryzykować twierdzenie, że ten fakt przyczynił się do obserwowanego 11-procentowego spadku ryzyka względnego w grupie leczonej sartanami.

Do innych ograniczeń omawianego badania można zaliczyć brak pełnych danych dotyczących liczby i przyczyn zgonów w badanej grupie. Z łącznej oceny wykluczono zgony pozaszpitalne i na izbie przyjęć; chociaż nie obserwowano różnic w śmiertelności całkowitej (te dane nie były prezentowane w pracy), to jednak nie wyodrębniono zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Z badania wykluczono znaczącą populację pacjentów przed 65 rokiem życia przyjmujących leki hamujące układ RAA. Ponadto, czas obserwacji obejmował

okres do 2 lat, i nie jest pewne, czy rezultaty terapii długoterminowej potwierdziłyby wyniki tej pracy.

Wnioski

Prezentowane badanie jest pierwszą, opartą na dużej populacji, analizą porównawczą ARA i inhibitorów ACE, w której podczas 71 000 osobolet obserwacji stwierdzono podobną częstość występowania zawałów serca i ostrych epizodów wieńcowych w całej grupie badanej, jak również w wyodrębnionych podgrupach chorych z cukrzycą, niewydolnością serca lub wykładnikami miażdżycy.

Adres do korespondencji: dr med. Aleksandra Rutz-Danielczak
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel.: (061) 854-90-90, faks: (061) 854-90-94