

Wpływ stosowania inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensynowego na śmiertelność całkowitą chorych na nadciśnienie tętnicze

Effect of ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers on all-cause mortality in hypertensive patients

Na podstawie: Bertrand M.E., Mourad J.J., Fox K.M., Boersma E., Van Vark L. Impact of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality in hypertension trials

Kongres European Society of Cardiology, Paryż, 28 sierpnia 2011 roku

Przedrukowano za zgodą z: *Choroby Serca i Naczyn* 2011; 8: 115–118

Zgodnie z wytycznymi europejskich towarzystw kardiologicznych nadrzędnym celem leczenia chorych na nadciśnienie tętnicze jest obniżenie globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Redukcja wartości ciśnienia tętniczego wiąże się wprawdzie ze znamienym zmniejszeniem częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych, jednak jej wpływ na śmiertelność całkowitą jest słabiej zaznaczony. W dużych randomizowanych badaniach klinicznych wykazano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny pod wpływem terapii lekami hamującymi układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) w grupach pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, po przebytych zawale serca i z przewlekłą niewydolnością serca, natomiast badania w populacji chorych na nadciśnienie tętnicze dostarczyły mniej jednoznacznych danych.

Celem metaanalizy przeprowadzonej przez profesora Michela E. Bertranda i współautorów, której wyniki ogłoszono na ostatnim kongresie *European Society of Cardiology* na przełomie sierpnia i września 2011 roku, była ocena wpływu leczenia inhibi-

torami konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) i antagonistami receptora angiotensynowego (ARB, *angiotensin receptor blockers*) na śmiertelność całkowitą w populacji chorych na nadciśnienie tętnicze. Do metaanalizy włączono prospektywne, randomizowane badania kliniczne, przeprowadzone w latach 2000–2010, w których oceniano skuteczność (w tym wpływ na śmiertelność całkowitą) leczenia inhibitorami ACE lub ARB w porównaniu ze stosowaniem placebo lub innych grup leków hipotensyjnych i w których co najmniej 66% badanej grupy stanowili chorzy na nadciśnienie tętnicze. Z metaanalizy wykluczono badania przeprowadzone w populacjach pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, ostrym zespołem wieńcowym, świeżym udarem mózgu, migotaniem przedsionków i po zabiegach kardiologicznych. Ostatecznie metaanalizą objęto 19 badań z łączną liczbą ponad 165 tysięcy pacjentów (tab. I). Średnia wieku w analizowanej grupie wynosiła 67 lat, 57% stanowili mężczyźni, nadciśnienie tętnicze występowało u 92% pacjentów, średnie wyjściowe ciśnienie skurczowe wynosiło 153 mm Hg, a średni okres obserwacji trwał 4 lata.

Spśród 19 włączonych do metaanalizy badań tylko w 3 obserwowano istotną statystycznie redukcję śmiertelności całkowitej w grupach pacjentów otrzymujących lek hamujący aktywność układu RAA — we wszystkich 3 badaniach lekiem tym był perindopril stosowany w skojarzeniu z indapamidem (w badaniu ADVANCE) albo dołączany do leczenia in-

Adres do korespondencji: lek. Agnieszka Kapłon-Cieślicka
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, tel.: 22 599 29 58
e-mail: agnieszka.kaplon@gmail.com


 Copyright © 2011 Via Medica, ISSN 1428–5851

Tabela I. Wykaz 19 badań klinicznych objętych metaanalizą przeprowadzoną przez Bertranda i wsp.

| Akronim badania | Liczba pacjentów | Inhibitory ACE stosowane w badaniu | ARB stosowane w badaniu |
|--|------------------|------------------------------------|-------------------------|
| RENAAL ¹ | 1513 | — | Losartan |
| IDNT ² | 1146 | — | Irbesartan |
| LIFE ³ | 9193 | — | Losartan |
| ALLHAT ⁴ | 24 309 | Lisinopril | — |
| ANBP-2 ⁵ | 6083 | Enalapril i inne inhibitory ACE | — |
| SCOPE ⁶ | 4937 | — | Kandesartan |
| INVEST ⁷ | 22 576 | Trandolapril | — |
| JMIC-B ⁸ | 1650 | Enalapril/lisinopril/imidapril | — |
| VALUE ⁹ | 15 245 | — | Walsartan |
| MOSES ¹⁰ | 1352 | — | Eprosartan |
| ASCOT-BPLA ¹¹ | 19 257 | Perindopril | — |
| JIKEI HEART ¹² | 3081 | — | Walsartan |
| ADVANCE ¹³ | 11 140 | Perindopril | — |
| HYVET ¹⁴ | 3845 | Perindopril | — |
| PROFESS ¹⁵ | 20 332 | — | Telmisartan |
| TRANSCEND ¹⁶ | 5926 | — | Telmisartan |
| HIJ-CREATE ¹⁷ | 2049 | — | Kandesartan |
| KYOTO HEART ¹⁸ | 3031 | — | Walsartan |
| NAVIGATOR ¹⁹ | 9306 | — | Walsartan |
| Całkowita liczba pacjentów objętych metaanalizą | 165 971 | | |

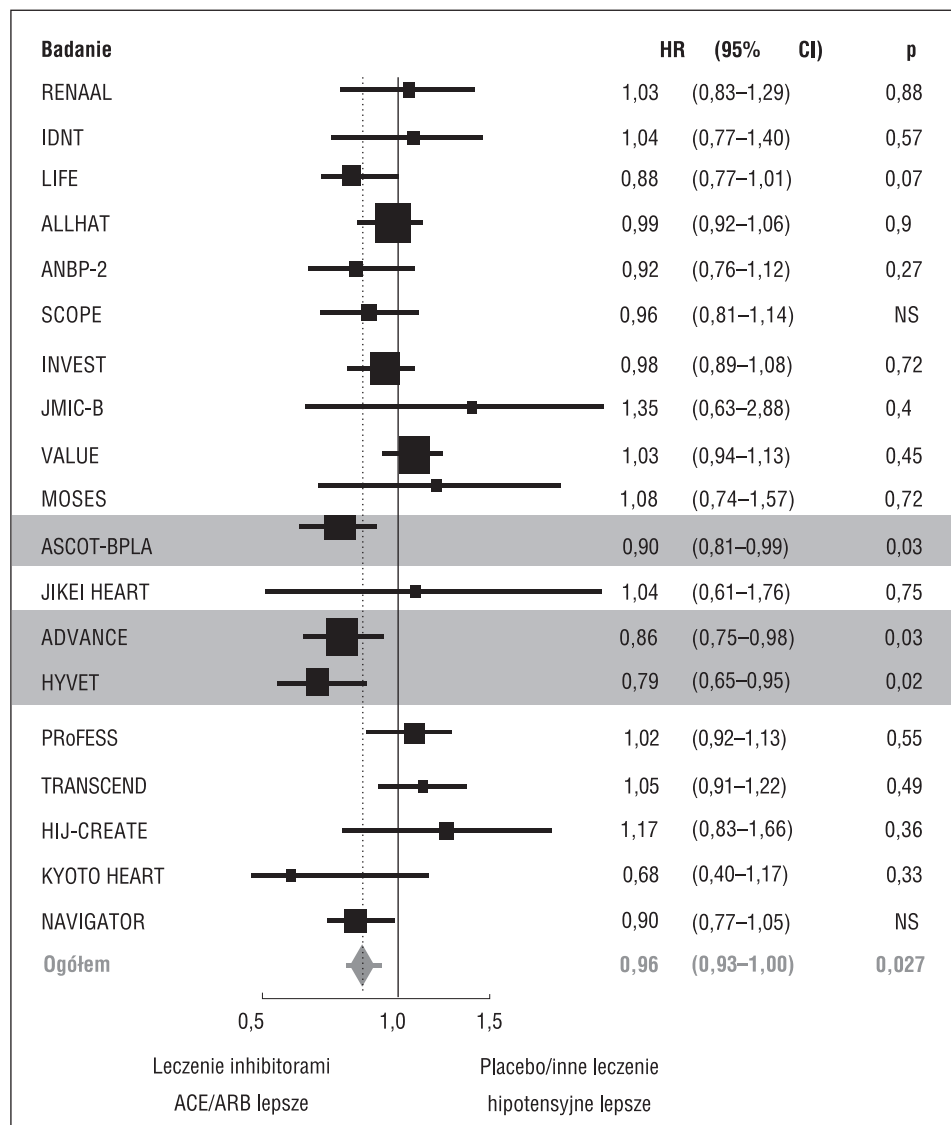
¹Brenner B.M. i wsp. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 861–869; ²Lewis E.J. i wsp. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 851–860; ³Dahlöf B. i wsp. Lancet 2002; 359: 995–1003; ⁴ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2002; 288: 2981–2997; ⁵Lindon M.H. i wsp. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 583–592; ⁶Lithell H. i wsp. J. Hypertens. 2003; 21: 875–886; ⁷Pepine C.J. i wsp. JAMA 2003; 290: 2805–2816; ⁸Yui Y. i wsp. Hypertens. Res. 2004; 27: 181–191; ⁹Julius S. i wsp. Lancet 2004; 363: 2022–2031; ¹⁰Schrader J. i wsp. Stroke 2005; 36: 1218–1226; ¹¹Dahlöf B. i wsp. Lancet 2005; 366: 895–906; ¹²Mochizuki S. i wsp. Lancet 2007; 369: 1431–1439; ¹³Patel A. i wsp. Lancet 2007; 370: 829–840; ¹⁴Beckett N.S. i wsp. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 1887–1898; ¹⁵Yusuf S. i wsp. N. Engl. J. Med. 2008; 359: 1225–1237; ¹⁶Yusuf S. i wsp. Lancet 2008; 372: 1174–1183; ¹⁷Kasanuki H. i wsp. Eur. Heart J. 2009; 30: 1203–1212; ¹⁸Sawada T. i wsp. Eur. Heart J. 2009; 30: 2461–2469; ¹⁹McMurray J.J. i wsp. N. Engl. J. Med. 2010; 362: 1477–1490; ACE (angiotensin-converting enzyme) — konwertaza angiotensyny; ARB (angiotensin receptor blocker) — antagonist receptoru angiotensynowego. Opracowano na podstawie prezentacji ustnej, ESC Congress, Paryż, 2011

dapamidem (w badaniu HYVET) lub amlodipiną (w badaniu ASCOT-BPLA) w przypadku niewystarczającej skuteczności hipotensyjnej tych leków w monoterapii.

W metaanalizie 19 badań stosowanie leku hamującego układ RAA (inhibitora ACE lub ARB) wiązało się z niewielkim, granicznie istotnym statystycznie zmniejszeniem śmiertelności całkowitej (ryzyko względne [HR, *hazard ratio*] 0,96; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,93–1,00), bez wpływu takich zmiennych, jak: wiek, płeć, średni okres obserwacji czy średnie wyjściowe ciśnienie skurczowe. Analiza podgrup nie wykazała istotnego statystycznie związku między śmiertelnością całkowitą a terapią lekami hamującymi układ RAA, niezależnie od tego, czy dotyczyła ona badań, w których terapię tę porównywano ze stosowaniem placebo (7 badań) czy z innym leczeniem hipotensyjnym (12 badań). Co ciekawe, w 3 badaniach, w których

ponad połowę pacjentów stanowili chorzy na cukrzycę lub przewlekłą niewydolność nerek, terapia lekiem hamującym układ RAA również nie powodowała obniżenia ryzyka zgonu.

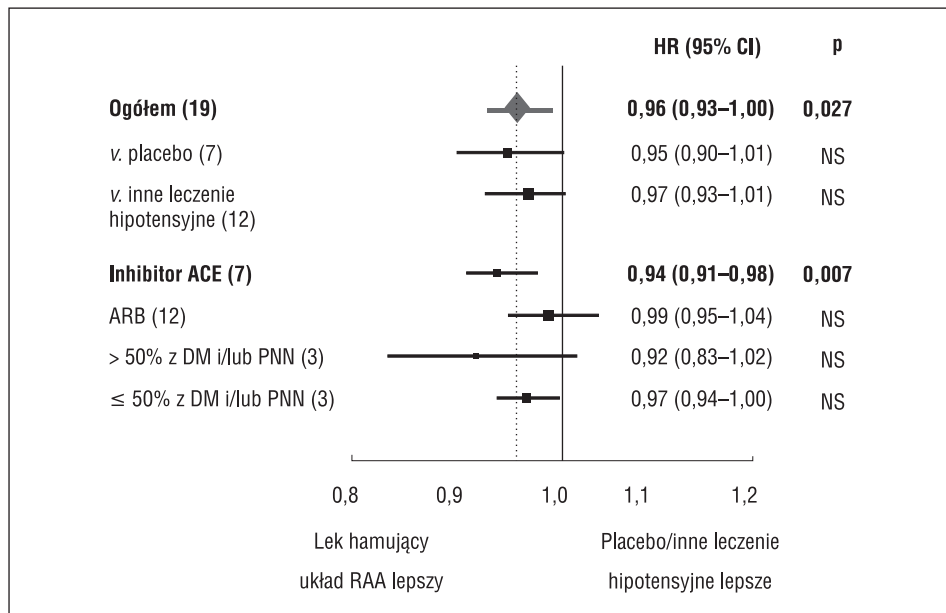
Porównano także wyniki leczenia obiema grupami leków hamujących układ RAA, dokonując odrębnej analizy danych z 7 badań, w których stosowano inhibitory ACE oraz z 12 badań, w których stosowano ARB. Terapia ARB nie miała wpływu na śmiertelność całkowitą, natomiast leczenie inhibitorami ACE powodowało istotną statystycznie, 6-procentową redukcję ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR 0,94; 95% CI 0,91–0,98; $p = 0,007$). Przeprowadzona następnie analiza skuteczności poszczególnych leków z grupy inhibitorów ACE (lisinoprilu, trandolaprilu, enalaprilu, imidaprilu i perindoprilu) wykazała, że jedynie terapia perindopilem prowadzi do znamiennej, 13-procentowej redukcji śmiertelności całkowitej (HR 0,87; 95% CI 0,81–0,94;



Rycina 1. Wpływ stosowania leków hamujących układ renina–angiotensyna–aldosteron na śmiertelność całkowitą — wyniki metaanalizy 19 badań; HR (*hazard ratio*) — ryzyko względne; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; NS — różnica nieistotna statystycznie; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny; ARB (*angiotensin receptor blocker*) — antagonist receptoru angiotensynowego. Opracowano na podstawie prezentacji ustnej, ESC Congress, Paryż, 2011

$p < 0,001$). Nie udowodniono natomiast, aby leczenie którymkolwiek z poddawanych analizie ARB (losartanem, irbesartanem, kandesartanem, walsartanem, eprosartanem lub telmisartanem) zmniejszało ryzyko zgonu. Wyniki metaanalizy przedstawiono na rycinach 1 i 2.

Autorzy metaanalizy skonkludowali, że terapia inhibitorami ACE, a zwłaszcza perindoprilem, poprawia rokowanie chorych na nadciśnienie tętnicze. Oszacowali, że stosowanie inhibitorów ACE zapobiega dodatkowo 12 zgonom na 1000 pacjentów leczonych przez 4 lata.



Rycina 2. Wpływ stosowania leków hamujących układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) na śmiertelność całkowitą — analiza podgrup (w nawiasach podano liczbę badań objętych analizą); HR (*hazard ratio*) — ryzyko względne; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; NS — różnica nieistotna statystycznie; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny; ARB (*angiotensin receptor blocker*) — antagonist receptoru angiotensyny; DM (*diabetes mellitus*) — cukrzyca; PNN — przewlekła niewydolność nerek. Opracowano na podstawie prezentacji ustnej, ESC Congress, Paryż, 2011