

Co lepsze — inhibitory czy sartany?

Krzysztof J. Filipiak

Metaanaliza Michela E. Bertranda, współsygnowana przez innych wybitnych europejskich kardiologów: Jeana-Jacquesa Mourada, Kima Foxa, Eryka Boersmę oraz Laurę Van Vark, stanowi niewątpliwie kolejną odsłonę w dyskusji nad wyższością dwóch, przynajmniej szczerze — dość podobnych pod względem farmakologicznym grup leków: inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensynowego AT1 (sartanów).

Odsłona to dość szczególna, bowiem dotąd argumenty na „wyższość” inhibitorów ACE nad sartanami przytaczano przede wszystkim w obszarze badań dotyczących choroby wieńcowej i niewydolności serca. Z perspektywy 2011 roku można uznać, że batalię tę wygrały inhibitory ACE. To właśnie one, a nie

sartany, stanowią podstawową grupę leków stosowanych w stabilnej chorobie wieńcowej. Dwa z nich zaleca się w obowiązujących standardach, jako inhibitory ACE z wyboru, po ostrych zespołach wieńcowych i w szeroko rozumianej prewencji wtórnej (perindopril, ramipril). To inhibitory ACE, a nie sartany, są wymieniane jako leki pierwszego rzutu leczenia niewydolności serca, chociaż można w tej sytuacji sięgnąć również po walsartan oraz — u osób z grup wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego — po telmisartan.

Swoistą *terra incognita* tych „potyczek” inhibitorów ACE z sartanami była szeroko rozumiana grupa chorych na nadciśnienie tętnicze. Hipertensjododzy

mieli i mają sporo argumentów za szczególnym traktowaniem sartanów. Wyniki wielu badań wskazują, że właśnie ta grupa leków jest najlepiej tolerowana przez chorych, a zapisanie pacjentowi sartanu wiąże się z najwyższym odsetkiem osób, które takie leczenie kontynuują. To ważne argumenty, ale powiedzmy sobie szczerze, że wysuwano je na pierwszy plan przede wszystkim dlatego, że brakowało szeroko zakrojonych badań prospektywnych z zastosowaniem tych leków w porównaniu z lekami niehamującymi układu renina–angiotensyna, w których analizowano by „najtrwalszy z twardych” punktów końcowych — śmiertelność całkowitą.

Śmiertelność całkowita, a więc odsetek zgonów z każdej, dowolnej przyczyny, jest parametrem niepozostawiającym żadnych wątpliwości metodologicznych (przypomnijmy sobie, jak często zmieniała się choćby definicja zawału serca czy zgonu sercowo-naczyniowego w ostatnich latach czy w różnych badaniach), niemodyfikowalnym i niepoddającym się manipulacjom statystycznym, jeżeli jest raportowana jako prosty, niezłożony punkt końcowy.

Kłopot z pomiarem śmiertelności całkowitej i ewentualnych różnic w jej zakresie między grupą osób leczonych lekiem A a grupą osób leczonych lekiem B jest jednak taki, że potrzeba bardzo licznych grup chorych i/lub bardzo długiego okresu obserwacji, aby te różnice wykazać. Dotyczy to zwłaszcza schorzeń, w których śmiertelność całkowita w perspektywie 2- lub 3-letniej (a tyle średnio trwają obecnie duże randomizowane badania kliniczne) wynosi zaledwie kilka, a czasami mniej niż 1–2%. Tak właśnie się dzieje w przypadku nadciśnienia tętniczego, choroby o stosunkowo łagodnym — w stosunku do niewydolności serca czy niewydolności nerek — rokowaniu, która powikłania wywołuje po wielu latach i najpierw, najczęściej, są to powikłania niezakończony zgonem.

Nikt nie przeprowadzi (bo nie zasponsoruje) randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, badania klinicznego obejmującego blisko 170 000 osób z nadciśnieniem tętniczym. Można natomiast dokonać metaanalizy mniejszych badań, uzyskując imponującą liczbę włączonych do metaanalizy pacjentów.

Czego można się dowiedzieć z tej metaanalizy? Przede wszystkim tym, którzy są rozczarowani „zaledwie” 4-procentowym zmniejszeniem śmiertelności całkowitej w przypadku stosowania inhibitorów ACE i sartanów łącznie oraz „zaledwie” 6-procentową redukcją w przypadku stosowania samych inhibitorów ACE, polecam powrót do akapitów powyżej. Jakkolwiek mało dydaktycznie to zabrzmia, nad-

ciśnienie tętnicze jest chorobą o wyjściowo łagodnym rokowaniu co do zgonu, dlatego takich pacjentów należałoby obserwować przez dziesięciolecia, a nie w perspektywie kilku lat. Co więcej, leki kardiologiczne zmniejszają przede wszystkim liczbę zgonów sercowo-naczyniowych, a w metaanalizie poprzeczkę ustawiono o wiele wyżej — analizowano śmiertelność całkowitą (przedłużenie życia).

W metaanalizie Bertranda i wsp. lepiej „wypadli” chorzy leczeni inhibitorami ACE niż sartanami (tylko w tej pierwszej grupie lek przedłużał życie), choć liczba chorych włączonych do badań z jedną bądź z drugą grupą leków była *de facto* porównywalna.

Co ciekawe, zarówno inhibitory ACE, jak i sartany wywierały podobny wpływ (inhibitory ACE) lub tendencję (sartany) do zmniejszania śmiertelności całkowitej (tzw. P dla heterogeniczności wyników $p = 0,11$), ale obserwowano różne trendy redukcji śmiertelności całkowitej w odniesieniu do poszczególnych inhibitorów ACE (test istotności heterogeniczności wyników dla różnych inhibitorów ACE $p < 0,001$), z wyraźnym wskazaniem na preferowanie nieperindoprilu wśród innych inhibitorów ACE.

Co jest szczególną siłą prezentowanej metaanalizy poza bardzo dużą grupą pacjentów? Myślę, że:

- fakt doboru najnowszych badań, których wyniki opublikowano między 2000 a 2010 rokiem, a więc ocena tych leków przez pryzmat trendów terapii i standardu opieki nad chorym z nadciśnieniem tętniczym w ostatniej dekadzie;

- niewzięcie pod uwagę badań z udziałem pacjentów z niewydolnością serca (tutaj rola leków hamujących układ RAA jest na tyle silna, że zmniejszenie śmiertelności całkowitej jest łatwe do udowodnienia i zaburzałoby efekty wpływu tych leków na rokowanie co do przeżycia w nadciśnieniu); wykluczenie chorych z grup wysokiego ryzyka z powikłaniami sercowo-naczyniowymi sprawiło, że w metaanalizie nie wzięto pod uwagę niektórych bardzo popularnych inhibitorów ACE, na przykład ramiprilu, w odniesieniu do którego *de facto* nie ma badania w klasycznej populacji chorych na nadciśnienie tętnicze ogłoszonego w XXI wieku;

- niewzięcie pod uwagę badań z udziałem chorych z zawałem serca, udarem mózgu czy po operacjach naczyniowych, a więc populacji bardzo dużego ryzyka;

- niewzięcie pod uwagę badań z udziałem chorych z migotaniem przedsionków — to również populacja o gorszym rokowaniu co do przeżycia niż u osób z nadciśnieniem tętniczym;

- osobne wyłączenie i osobna analiza podgrup pacjentów z towarzyszącą cukrzycą lub niewydolnością nerek.

Co interesujące, jak już wspomniano, największy wpływ na przeżycie spośród badanych w metaanalizie leków miał perindopril lub leczenie oparte na stosowaniu tego leku z indapamidem lub amlodipiną (badania: ASCOT-BPLA, ADVANCE, HYVET). Jednak nie te badania zwiększały liczbę osób w tej metaanalizie, co ją dodatkowo uwiarygadnia. Dodajmy, że gdyby mierzyć „wagę danych” wchodzących do analizy (czyli *de facto* pacjentolata obserwacji), to spośród 19 badań objętych metaanalizą największe znaczenie miałyby badania ALLHAT z lizinoprilem (21,9% względnej wagi danych w metaanalizie), INVEST z trandolaprilem (11,8% względnej wagi danych w metaanalizie) oraz VALUE z walsartanem (11,1% względnej wagi danych w metaanalizie). Zwróćmy zatem uwagę, że to te 3 badania są źródłem prawie 45% danych metaanalizy.

Ta francusko-brytyjsko-holenderska praca przedstawiona w Paryżu spotkała się z ogromnym zainteresowaniem. Nie wątpię, że będzie wykorzystywana w promocji inhibitorów ACE, a przede wszystkim

perindoprilu. Wydaje mi się jednak, że w terapii hipotensyjnej jesteśmy już krok dalej — zwróćmy uwagę, że w badaniach, których wyniki były najkorzystniejsze co do przedłużenia życia (ASCOT-BPLA, ADVANCE, HYVET) stosowano już połączenia perindoprilu z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydopodobnym. To te połączenia, moim zdaniem, wywołując większy i stabilniejszy efekt hipotensyjny oraz potęgując właściwości kardio- i wazoprotekcyjne, tłumaczą w dużej części korzystny dla perindoprilu efekt tej metaanalizy.

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Deklaracja konfliktu interesów: autor komentarza uczestniczył w badaniach klinicznych, sesjach satelitarnych oraz gremiach doradczych następujących producentów leków hipotensyjnych ujętych w omawianej metaanalizie: Adamed, Abbott, Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Krka, MSD, Novartis, Polpharma, Sanofi Aventis, Servier.