

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę i sartany — czy wyniki badań opublikowane w 2008 roku zmienią codzienną praktykę?

ACE-inhibitors and sartans — will large trials results published in 2008 change our every-day clinical practice?

Summary

Sartans have been available for over 10 years. However, the debate concerning the advantage of sartans vs ACE inhibitors is still ongoing. Recently published results of large clinical trials have provided new arguments in this debate. Moreover, the benefits of sartans combined with ACE inhibitors have been widely suggested. One of the large trials published in 2008 also provides some new data in this field. The new published results suggest that telmisartan can be considered as an alternative agent for ramipril in patients with symptomatic atherosclerosis or diabetes, however, some important concerns were raised by significantly faster reduction of glomerular flow rate related to the use of telmisartan (ONTARGET trial). TRANSCEND trial showed that telmisartan moderately reduces the risk of cardiovascular death/stroke/myocardial infarction in intolerant to ACE inhibitors patients with symptomatic atherosclerosis or diabetes. However, there was no reduction in hospitalisations due to heart failure in this population. ONTARGET Trial Investigators failed to show any benefit from combination therapy consisted of ramipril and telmisartan. On the other hand this combination was related to higher frequency of side effects, especially renal ones. Taking all the above into account it seems that the published in 2008 large clinical trials will not change actual guidelines concerning treatment of hypertension in patients with symptomatic atherosclerosis or diabetes. ACE inhibitors remain the drugs of choice for these patients.

key words: hypertension, atherosclerosis, cardiovascular risk, ACE inhibitors, sartans

Arterial Hypertension 2008, vol. 12, no 6, pages 444–453.

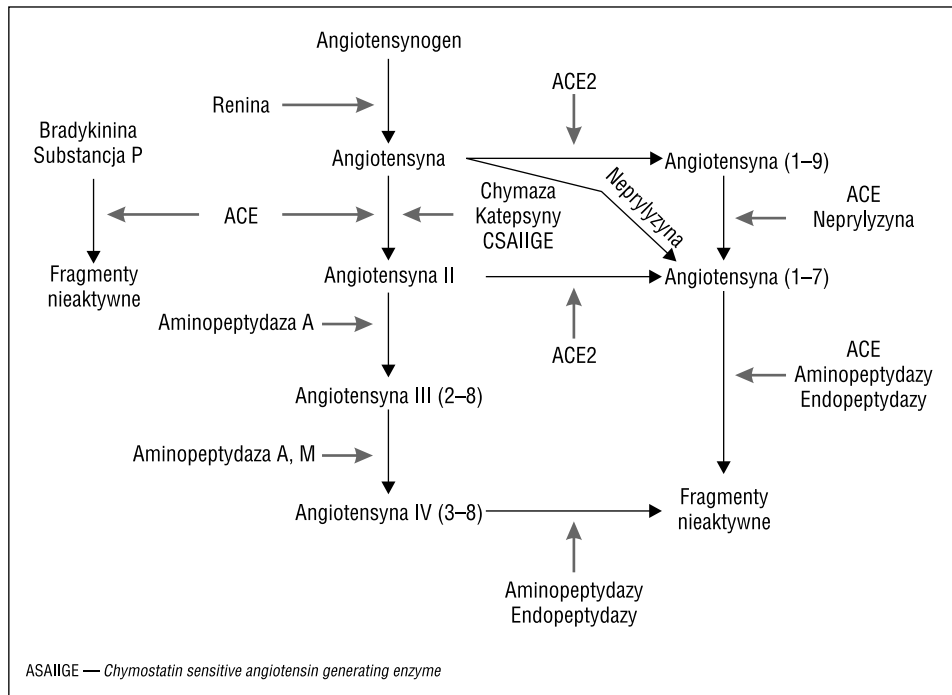
Wstęp

Układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) odgrywa podstawową rolę w utrzymaniu homeostazy układu krążenia poprzez wpływ na objętość przestrzeni międzykomórkowej, gospodarkę sodową, napięcie mięśni gładkich ścian tętnic, jak również z powodu troficznych efektów działania angiotensyny II i aldosteronu [1]. Nadmierna aktywność tego układu odgrywa istotną rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego, przerostu mięśnia lewej komory serca, zmian budowy ścian tętnic, nefropatii i miażdżycy, co w konsekwencji prowadzi do zawałów serca, niewydolności serca oraz udarów mózgu.

Podstawowe informacje dotyczące fizjologii układu RAA są powszechnie znane. Na rycinie 1 przedstawiono uproszczony schemat układu RA. Należy podkreślić, że enzym konwertujący angiotensynę (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) nie tylko rozkłada angiotensynę I do angiotensyny II oraz bradykininę do nieaktywnych fragmentów, ale rozkłada wiele innych substancji białkowych (m.in. substancję P), a także katalizuje konwersję angiotensyny 1–7 do nieaktywnych peptydów [2]. Bierze również udział w rozkładaniu angiotensyny 1–7 do nieaktywnych fragmentów. Z kolei inny enzym konwertujący katalizuje konwersję angiotensyny I do

Adres do korespondencji: dr hab. med. Piotr Jankowski
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków
tel.: (012) 424–73–00
faks: (012) 424–73–20
e-mail: piotrjankowski@interia.pl

 Copyright © 2008 Via Medica, ISSN 1428–5851



Rycina 1. Peptydy układu renina–angiotensyna oraz enzymy biorące udział w ich syntezie i degradacji [2]
Figure 1. Biochemical mechanisms for the production and degradation of angiotensin peptides [2]

angiotensyny 1–9, a angiotensyny II do angiotensyny 1–7 (ryc. 1). Uważa się, że podwyższenie stężenia angiotensyny 1–7 pod wpływem inhibitorów ACE istotnie przyczynia się do wazodylatacji i hamowania proliferacji obserwowanych po zastosowaniu leków z tej grupy [2]. Niedawno opublikowane wyniki badań dowodzą, że biologiczna rola ACE wykracza poza układ krążenia [3]. Wykazano na przykład, że enzym ten bierze udział w modulacji układu immunologicznego i może się wiązać z patogenezą wielu innych stanów chorobowych [3]. Wszystkie peptydy układu RA działają poprzez receptory, których funkcja nie we wszystkich przypadkach została dobrze poznana (tab. I). Uważa się, że po zablokowaniu przez sartany receptorów angiotensyny II typu 1 przewagę zyskuje aktywacja receptorów typu 2. Aktywacja tych receptorów w dużym stopniu ma działanie antagoniczne do aktywacji receptorów typu 1 (tab. I).

Kilka klas leków kardiologicznych wpływa na aktywność układu RAA [2]. Są to: β -adrenolityki (zmniejszają uwalnianie reniny z aparatu przykłębuszkowego), inhibitory reniny, inhibitory ACE, leki blokujące receptory angiotensyny II typu I (sartany) oraz antagoniści aldosteronu. Zmniejszanie uwalniania reniny jest tylko jednym z mechanizmów działania β -adrenolityków. Spośród pozostałych klas inhibitory ACE oraz sartany należą do podstawowych klas leków przeciwnadciśnieniowych i są zalecane zarówno przez Europejskie, jak i Polskie Towar-

zystwo Nadciśnienia Tętniczego jako leki pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego [4, 5].

Inhibitory ACE poprawiają rokowanie u pacjentów z ostrym zawałem serca, niewydolnością serca, bezobjawową dysfunkcją lewej komory serca, jak również u osób ze stabilną chorobą niedokrwienną serca i nadciśnieniem tętniczym [6]. W niedawno opublikowanych metaanalizach nie stwierdzono, aby wiek lub płeć istotnie wpływały na skuteczność tych leków [7, 8]. Alternatywne szlaki przemiany angiotensyny I w angiotensynę, których inhibitory ACE nie hamują (ryc. 1), stanowią potencjalne ograniczenie skuteczności tych leków. Ponadto stosunkowo częstym działaniem niepożądanym inhibitorów ACE jest kaszel. Istniało więc mocne uzasadnienie dla poszukiwań leków bezpośrednio blokujących receptory angiotensyny II. Sartany wprowadzono do praktyki w latach 90. XX wieku. Leki te są równie skuteczne jak inhibitory ACE w kontroli nadciśnienia tętniczego [9]. W kilku próbach klinicznych wykazano, że zmniejszają one ryzyko poważnych incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo [6]. Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE nie stwierdzono, aby wiek lub płeć wpływały istotnie na redukcję ryzyka wystąpienia ważnych incydentów sercowo-naczyniowych pod wpływem leczenia sartanami [7, 8]. Wykazano podobną skuteczność sartanów w porównaniu z inhibitorami ACE u osób po zawałe serca oraz u pacjentów z niewydolnością serca.

Tabela I. Receptory układu renina–angiotensyna [2, 30, 31]**Table I.** Receptors of the renin–angiotensin system [2, 30, 31]

Receptor	Pełna nazwa	Ligand(y)	Funkcja
R/P-R	Receptor dla reniny/proreniny	Renina i prorenina	Zwiększanie produkcji angiotensyny, niezależna od angiotensyny indukcja proliferacji komórek i produkcji macierzy pozakomórkowej
AT ₁	Receptor angiotensyny II typu 1	Angiotensyna II, angiotensyna III	Wazokonstrykcja, zwiększanie uwalniania aldosteronu i aktywności układu sympatycznego, indukcja wzrostu i proliferacji komórek, produkcji macierzy pozakomórkowej, zapalenia, efekty prozakrzepowe
AT ₂	Receptor angiotensyny II typu 2	Angiotensyna II	Działanie antagonistyczne do receptora AT ₁ , promocja apoptozy, działanie ochronne na tkankę nerwową, być może działanie synergistyczne z receptorem AT ₁ w indukcji zapalenia
AT ₃	Receptor angiotensyny II typu 3		Nieznaną
AT ₄	Receptor angiotensyny IV	Angiotensyna IV	Wazodylatacja, zmniejszanie transportu sodu w cewkach nerkowych, poprawa pamięci, uwalnianie inhibitora aktywatora plazminogenu-1
mass	Receptor mass	Angiotensyna (1–7)	Działanie antagonistyczne do receptora AT ₁ , hamowanie wzrostu i proliferacji komórek

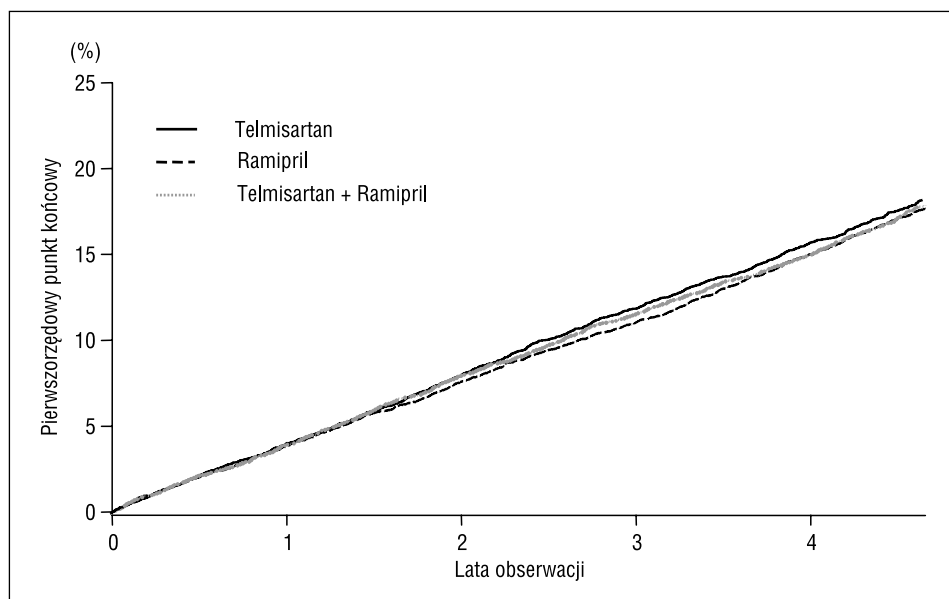
Od chwili wprowadzenia sartanów do praktyki lekarskiej zarówno w Polsce, jak i w innych krajach trwa dyskusja, która ze wspomnianych klas leków powinna być preferowana w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Część ekspertów argumentuje, że inhibitory ACE nie blokują całkowicie powstawania angiotensyny II, wskazuje także na korzyści związane z przewagą aktywacji receptorów angiotensyny II typu 2 u osób leczonych sartanami. Jednak inni eksperci podkreślają, że efekt biologiczny inhibitorów ACE wynika nie tylko ze zmniejszenia produkcji angiotensyny II, ale również ze wzrostu stężenia bradykininy, substancji P, angiotensyny 1–7 i innych peptydów. Rozważa się także znaczenie nieco odmiennego profilu „plejotropowych” działań tych dwóch grup leków [2]. Opublikowane ostatnio wyniki dużych prób klinicznych dostarczają kolejnych argumentów w tej dyskusji. Ponadto od kilku lat rozważa się korzyści ze stosowania skojarzenia inhibitorów ACE z sartanami. Takie postępowanie ma zapewnić pełniejsze zablokowanie układu RA przy jednoczesnym zwiększaniu stężenia bradykininy i innych peptydów rozkładanych przez ACE. Jedno z dużych badań klinicznych opublikowanych w 2008 roku dotyczy również tego problemu.

Wyniki badań opublikowanych w 2008 roku

Badanie *The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) zaplanowano w celu porównania

skuteczności inhibitora ACE (stosowano ramipril w dawce 10 mg), sartanu (telmisartan w dawce 80 mg) i ich skojarzenia u osób w wieku ≥ 55 lat, z objawową miażdżycą lub cukrzycą, bez jawnej niewydolności serca i bez udokumentowanej skurczowej dysfunkcji lewej komory serca [10]. Przedstawione kryteria były podobne do kryteriów zastosowanych w badaniu *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) [11]. Jednym z celów badania ONTARGET było wykazanie, że telmisartan nie jest mniej skuteczny niż ramipril w grupie podobnej do populacji, w której wykazano wyższość ramiprilu nad placebo. Do badania włączono 25 620 pacjentów, w tym 27% kobiet. Średnia wieku badanej populacji wyniosła nieco ponad 66 lat. Prawie 75% osób miało rozpoznaną chorobę niedokrwienną serca (49% przebyło zawał serca, 22% operację pomostowania aortalno-wieńcowego, a 29% zabieg angioplastyki wieńcowej), 21% przebyło udar mózgu lub epizod krótkiego niedokrwienia mózgu, a 38% chorowało na cukrzycę. Nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 69% osób, a wyjściowe ciśnienie tętnicze mierzone na końcynie górnej wyniosło 142/82 mm Hg. Grupy osób leczonych ramiprilem, telmisartanem oraz grupa poddana terapii skojarzonej nie różniły się istotnie pod względem wymienionych cech, jak również pod względem stosowanego leczenia farmakologicznego (leki przeciwplatekcyjne 81%, β -adrenolityki 57%, diuretyki 28%, antagoniści wapnia 33%, statyny 62%).

Mediana okresu obserwacji wyniosła 4,7 roku. W czasie trwania badania osoby leczone telmisartanem oraz pacjenci z grupy leczenia skojarzonego miały



Rycina 2. Wpływ telmisartanu na ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru mózgu lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca w populacji osób z objawową miażdżycą lub cukrzycą (badanie ONTARGET [10])

Figure 2. The influence of telmisartan on the risk of CV death, myocardial infarction, stroke or heart failure hospitalisation in patients with symptomatic atherosclerosis or diabetes (ONTARGET Trial [10])

nico niższe ciśnienie tętnicze (odpowiednio o 0,9/0,6 mm Hg i 2,4/1,4 mm Hg) w porównaniu z grupą przyjmującą ramipril. Telmisartan odstawiano rzadziej niż ramipril (23,0% vs. 24,5%, $p < 0,05$) i niż leczenie skojarzone (23,0% vs. 29,3%, $p < 0,001$). Również ramipril odstawiano rzadziej niż leczenie skojarzone (24,5% vs. 29,3%, $p < 0,001$). Ramipril w porównaniu z telmisartanem częściej był odstawiany z powodu kaszlu (4,2% vs. 1,1%) lub obrzęku naczyniopochodnego (0,3% vs. 0,1%), natomiast rzadziej z powodu spadków ciśnienia (1,7% vs. 2,7%). W grupie leczenia skojarzonego kaszel był przyczyną odstawienia leków w 4,6% przypadków, objawowe epizody hipotonii — 4,8%, upośledzenie czynności nerek — 1,1%, a biegunka — 0,5% pacjentów.

Pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu, hospitalizacja z powodu niewydolności serca), podobnie jak wiele drugorzędowych punktów końcowych, wystąpił z podobną częstością w trzech badanych grupach (ryc. 2). Jediną różnicę w zakresie punktów końcowych zaobserwowano dla upośledzenia czynności nerek (definiowanego jako potrzeba odstawienia leku z powodu upośledzenia czynności nerek), które występowało istotnie częściej w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z grupą leczoną zarówno ramiprilem (13,5% vs. 10,2%, $p < 0,0001$), jak i telmisartanem (13,5% vs. 10,6%, $p < 0,0001$) [10]. Nie stwierdzono istotnego wpływu wieku, płci, wartości ciśnienia tętniczego na początku

badania, ani obecności cukrzycy na wyniki badania. Chociaż upośledzenie czynności nerek (definiowane jak wyżej), jak również upośledzenie czynności nerek wymagające dializoterapii wystąpiło z podobną częstością w grupach leczonych inhibitorem ACE i sartanem, to szybkość filtracji kłębuszkowej w mniejszym stopniu zmniejszyła się w trakcie trwania badania w grupie leczonej ramiprilem niż telmisartanem ($-2,8 \pm 17,2$ ml/min/1,73 m² vs. $-4,1 \pm 17,4$ ml/min/1,73 m², $p < 0,0001$). Szybkość filtracji kłębuszkowej zmniejszyła się w większym stopniu w grupie leczenia skojarzonego, zarówno w porównaniu z grupą ramiprilu ($-6,1 \pm 17,9$ ml/min/1,73 m² vs. $-2,8 \pm 17,2$ ml/min/1,73 m², $p < 0,0001$), jak i z grupą telmisartanu ($-6,1 \pm 17,9$ ml/min/1,73 m² vs. $-4,1 \pm 17,4$ ml/min/1,73 m², $p < 0,0001$) [12]. Leczenie skojarzone wiązało się również z istotnie częstszym (o 9%) występowaniem punktu końcowego złożonego ze zgonu, potrzeby wykonania dializy i podwojenia stężenia kreatyniny [12]. Częstsze występowanie działań niepożądanych (w tym częstsze występowanie dysfunkcji nerek) u osób leczonych inhibitorem ACE i sartanem zgadza się z wynikami niedawno opublikowanej metaanalizy [13].

Badanie ONTARGET stanowi ważny dowód na brak korzyści z kojarzenia inhibitorów ACE z sartanami w grupie osób z objawową miażdżycą lub cukrzycą, bez jawnej niewydolności serca i bez udokumentowanej skurczowej dysfunkcji lewej komory serca [10]. Podobne wyniki przyniosło badanie *Val-*

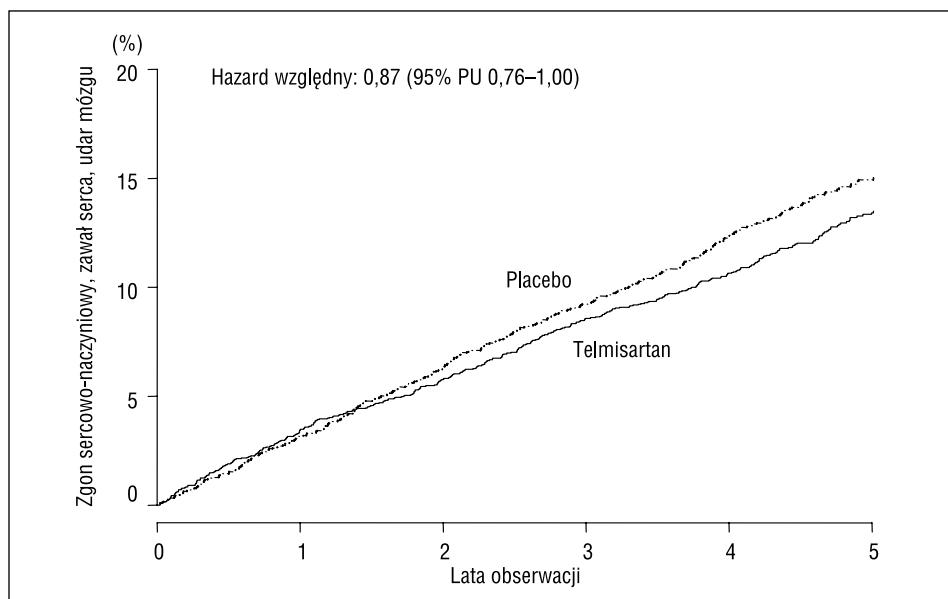
sartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) [14], w którym oceniano między innymi efekt dodania walsartanu do kaptoprilu u osób z ostrym zawałem serca. Należy jednak podkreślić, że u osób z niewydolnością serca wykazano pewne korzyści z dołączenia sartanu do inhibitora ACE [15, 16]. Z drugiej strony badanie ONTARGET było badaniem większym i o wyższej jakości naukowej.

W ostatnich latach podkreśla się, że leki przeciwnadciśnieniowe poprawiają rokowanie przede wszystkim poprzez obniżanie ciśnienia tętniczego [5]. Pacjenci przydzieleni do leczenia skojarzonego w badaniu ONTARGET mieli niższe ciśnienie tętnicze (śr. o 2,4/1,4 mm Hg) w porównaniu z grupą leczoną tylko ramipilem. Ponieważ oceniono, że jednomilimetrowa różnica w wartości skurczowego ciśnienia tętniczego wiąże się z około 5-procentowym zwiększeniem ryzyka zgonu z powodów sercowo-naczyniowych [17], należałoby oczekiwać ponad 10-procentowej różnicy między ramionami badania ONTARGET. Za brak takiej różnicy mogą odpowiadać: częstsze występowanie działań niepożądanych (częstsze epizody hipotonii), szybszy postęp niewydolności nerek u osób zakwalifikowanych do terapii skojarzonej lub obecność jakiejś zmiennej zakłócającej, której nie uwzględniono w dotychczasowych analizach bazy danych badania ONTARGET. Być może kolejne analizy tej bazy pozwolą na dokładniejszą ocenę przyczyn braku korzyści z leczenia skojarzonego, mimo większego obniżenia ciśnienia tętniczego.

W ogłoszonym we wrześniu bieżącego roku badaniu *Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease* (TRANSCEND) oceniano skuteczność telmisartanu w porównaniu z placebo w grupie pacjentów z objawową miażdżycą lub cukrzycą, bez jawnej niewydolności serca, którzy nie tolerowali inhibitorów ACE [18]. W badaniu uczestniczyło 5926 pacjentów. Najczęstszą przyczyną nietolerancji inhibitorów ACE były kaszel (88%) oraz objawowe niedociśnienie (4%). Inne przyczyny występowały stosunkowo rzadko: obrzęki naczynioruchowe lub reakcje uczuleniowe (1%), upośledzenie czynności nerek (1%). Średnia wieku wyniosła 67 lat, kobiety stanowiły 43% badanej populacji. Chorobę niedokrwinną serca stwierdzono u 75% osób, chorobę tętnic obwodowych u 11% pacjentów, udar mózgu lub przejściowe niedokrwienie mózgu u 22% osób. Nadcisnienie tętnicze miało 76% uczestników badania, a cukrzycę 36%. Wyjściowe ciśnienie tętnicze mierzone na górnej kończynie wyniosło 141/82 mm Hg. Leki przeciwplatekcyjne stosowano u 79% uczestników badania, β -adrenolityki u 58% osób, diuretyki u 33%, antagonistów wapnia u 40%, a statyny u 55% pacjentów.

Mediana okresu obserwacji wyniosła (podobnie jak w badaniu ONTARGET) 4,7 roku. W okresie obserwacji ciśnienie tętnicze mierzone na górnej kończynie było o 4,0/2,2 mm Hg niższe w grupie leczonej telmisartanem niż w grupie przyjmującej placebo. Ogólnie telmisartan był bardzo dobrze tolerowany. Odsetek pacjentów, którzy trwale przegrali stosowanie badanego leku był mniejszy w grupie leczonej telmisartanem niż w grupie otrzymującej placebo (21,6% vs. 23,7%, $p = 0,055$), przy czym objawowa hipotonia była częściej przyczyną przerwania leczenia w grupie telmisartanu (1,0% vs. 0,5%, $p < 0,05$). Wyniki te potwierdzają znany wcześniej fakt bardzo dobrej tolerancji telmisartanu.

Nie stwierdzono istotnego wpływu telmisartanu na częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu, hospitalizacja z powodu niewydolności serca), który wystąpił u 15,7% osób z grupy leczonej telmisartanem oraz u 17,0% z grupy przyjmującej placebo ($p = \text{NS}$). Natomiast stosowanie telmisartanu spowodowało zmniejszenie ryzyka występowania jednego z drugorzędowych punktów końcowych, złożonego ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca oraz udaru mózgu o 13% (13,0% vs. 14,8%, $p < 0,05$) (ryc. 3). Jednak, gdy uwzględniono w analizie liczbę porównań, różnica ta przestała być istotna statystycznie ($p = 0,068$). Gdy osobno analizowano poszczególne składowe powyższego złożonego punktu końcowego okazało się, że liczba zawałów serca (3,9% vs. 5,0%, $p = 0,06$), podobnie jak liczba udarów mózgu (3,8% vs. 4,6%, $p = 0,14$) czy zgonów sercowo-naczyniowych (7,7% vs. 7,5%, $p = 0,78$), nie różniła się istotnie między ramionami badania. Nie stwierdzono istotnego wpływu wieku, płci, wartości ciśnienia tętniczego na początku badania, ani obecności cukrzycy na skuteczność telmisartanu. W badanej populacji telmisartan nie wpłynął na częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca (4,5% vs. 4,3%, $p = \text{NS}$), natomiast zmniejszył o 8% ryzyko hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych ($p < 0,05$). Punkt końcowy złożony z powikłań makroangiopatycznych i mikroangiopatycznych również wystąpił u mniejszego odsetka pacjentów leczonych telmisartanem (17,7% vs. 19,8%, $p = 0,049$). Wyniki badania TRANSCEND są często porównywane z wynikami badania HOPE (w badaniu HOPE stosowanie ramiprilu zmniejszyło ryzyko wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru mózgu o 22%) [11]. Rzeczywiście, kryteria włączenia do tych badań były podobne, ale z jednym bardzo ważnym wyjątkiem: do badania TRANSCEND włączano osoby z objawami nietolerancji inhibitorów ACE. Już z tego powodu (poza



Rycina 3. Wpływ telmisartanu na ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru mózgu w populacji osób z objawową miażdżycą lub cukrzycą oraz nietolerancją inhibitorów ACE (badanie TRANSCEND [18])

Figure 3. The influence of telmisartan on the risk of CV death, myocardial infarction or stroke in patients with symptomatic atherosclerosis or diabetes intolerant to ACE inhibitors (TRANSCEND Trial [18])

innymi wymienianymi w piśmiennictwie różnicami, takimi jak: mniejsza częstość stosowania leków kardiologicznych poprawiających rokowanie i większe ryzyko sercowo-naczyniowe populacji badania HOPE) należy wykazać dużą ostrożność przy porównywaniu skuteczności ramiprilu i telmisartanu w tych badaniach. Wciąż nie jest wykluczone, że leki blokujące układ RA są mniej skuteczne u osób nietolerujących inhibitorów ACE. Istotnie, wyniki badań ONTARGET (telmisartan równoważny ramiprilowi) oraz TRANSCEND i HOPE (mniejszy efekt badanego leku w badaniu TRANSCEND w porównaniu z badaniem HOPE) mogą sugerować takie wyjaśnienie [10, 11, 18].

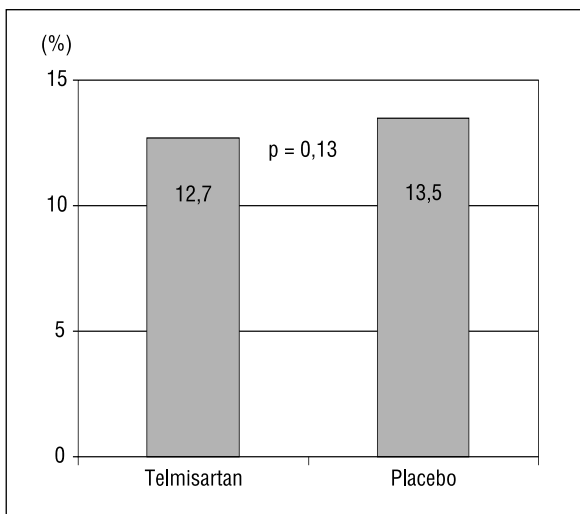
Kolejne duże badanie opublikowane w bieżącym roku to badanie *the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes* (PROFESS), do którego włączono 20 332 osób po niedawno przeżytym niedokrwiennym udarze mózgu [19]. Średnia wieku wyniosła 66 lat, a kobiety stanowiły 36% badanej populacji. Nadciśnienie tętnicze miało 74% uczestników badania, a cukrzycę 28%. Wyjściowe ciśnienie tętnicze mierzone na górnej kończynie wyniosło 144/84 mm Hg. Leki β -adrenolityczne były stosowane u 21% uczestników badania, inhibitory ACE u 37% osób, diuretyki u 21%, antagonisty wapnia u 24%, a statyny u 47% pacjentów.

Mediana okresu obserwacji wyniosła 2,5 roku. W okresie obserwacji ciśnienie tętnicze było o 3,8/2,0 mm Hg

niższe w grupie telmisartanu niż w grupie placebo. Odsetek pacjentów, którzy przerwali stosowanie badanego leku był większy w grupie telmisartanu niż w grupie placebo (14% vs. 11%, $p < 0,001$), przy czym największa różnica dotyczyła liczby pacjentów przerywających stosowanie leku z powodu objawowych epizodów hipotonii.

Nie stwierdzono istotnego wpływu telmisartanu na częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był kolejny udar mózgu (8,7% vs. 9,2%, $p = 0,23$). Różnica w ryzyku wystąpienia wielu innych punktów końcowych, w tym punktu złożonego ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca oraz udaru mózgu (12,7% vs. 13,5%, $p = 0,13$), również nie osiągnęła istotności statystycznej (ryc. 4). Nie stwierdzono istotnego wpływu wieku płci, wartości ciśnienia tętniczego na początku badania ani obecności cukrzycy na wyniki badania.

Publikacja wyników dwóch badań oceniających skuteczność telmisartanu w porównaniu z placebo u osób wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego umożliwiła wspólną analizę wyników obu badań [18]. W obu badaniach uczestniczyło ponad 26 000 osób. Wyniki tej „metaanalizy” wykazały, że telmisartan zmniejsza ryzyko wystąpienia punktu końcowego złożonego ze zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca, udaru mózgu lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 7% ($p < 0,05$). Przy



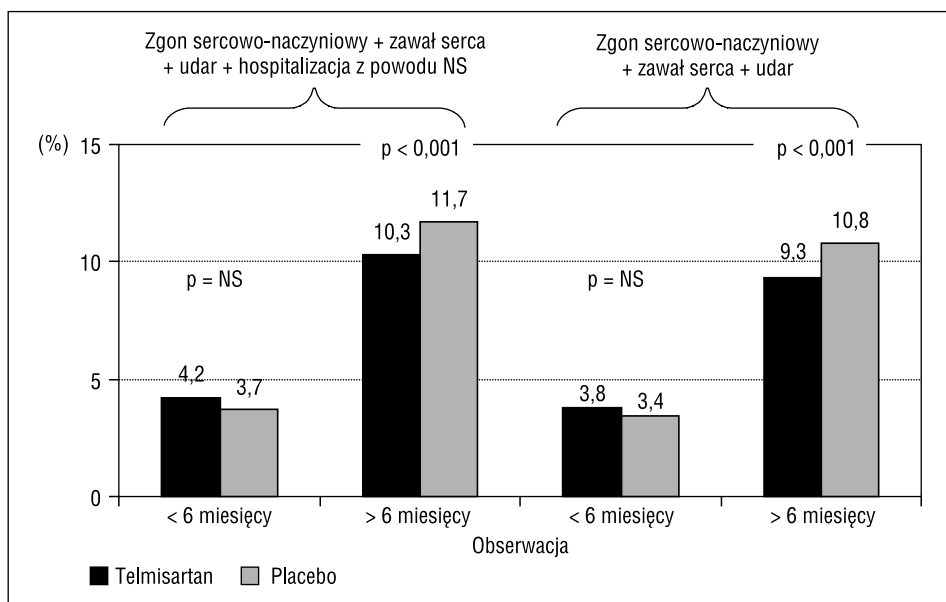
Rycina 4. Wpływ telmisartanu na ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru mózgu w populacji po udarze niedokrwiennym mózgu (badanie PRoFESS [19])

Figure 4. The influence of telmisartan on the risk of CV death, myocardial infarction or stroke in patients after ischaemic stroke (PRoFESS Trial [19])

analizie wyłącznie twardych punktów końcowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu) stosowanie telmisartanu wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego o 9% ($p < 0,05$). Nie stwierdzono natomiast istotnego wpływu telmisartanu na częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Należy podkreślić, że korzyści ze stosowania telmisarta-

nu uwidoczniają się dopiero po co najmniej 6-miesięcznej terapii (ryc. 5), a wyniki badania PRoFESS sugerują, że ryzyko wystąpienia kolejnego udaru mózgu być może zostaje zmniejszone dopiero po ponad 2 latach leczenia [19].

W czasie Kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*American Heart Association*) w listopadzie bieżącego roku ogłoszono wyniki badania *Irbesartan in heart failure with preserved EF (I-PRESERVE)*, w którym badano skuteczność irbesartanu (w porównaniu z placebo) w grupie 4128 pacjentów (wiek ≥ 60 lat) z niewydolnością serca (NYHA II-IV) oraz zachowaną lub nieznacznie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca ($EF \geq 45\%$) [20]. W tej populacji leczenie irbesartanem nie wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu z wszystkich przyczyn ani zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Nie stwierdzono też istotnego wpływu na ryzyko zgonu z powodu niewydolności serca lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, jak również na ryzyko zawału serca, ani na ryzyko wystąpienia udaru mózgu. Częstość występowania wielu złożonych punktów końcowych również nie różniła się istotnie. Na uwagę zasługuje częstość stosowania w badanej populacji innych leków modyfikujących aktywność układu RAA: β -adrenolityków (72%), inhibitorów ACE (38–39%) i spironolaktonu (27–28%). Reasumując, w badaniu nie wykazano korzyści ze stosowania irbesartanu u osób poddawanych terapii innymi lekami wpływającymi na układ RAA [20].



Rycina 5. Wpływ telmisartanu na ryzyko sercowo-naczyniowe w połączonych populacjach badania PRoFESS oraz TRANSCEND ($n = 26\ 258$) [18]

Figure 5. The influence of telmisartan on the cardiovascular risk in PRoFESS and TRANSCEND Trials ($n = 26\ 258$) [18]

Tabela II. Relacja między centralnym i obwodowym ciśnieniem skurczowym oraz ciśnieniem tętna a ryzykiem wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych w populacji badania ICARe Dicomano [21]. Opis w tekście**Table II.** The relationship between central and peripheral blood pressure and the risk of cardiovascular events in ICARe Dicomano Study [21]

Parametr ciśnienia	Analiza jednoczynnikowa	Analiza wieloczynnikowa
		Iloraz hazardu (95-procentowy przedział ufności)
Obwodowe ciśnienie skurczowe (o 10 mm Hg)	1,14 (1,04–1,25)	NS
Centralne ciśnienie skurczowe (o 10 mm Hg)	1,28 (1,17–1,41)	1,19 (1,08–1,31)
Obwodowe ciśnienie tętna (o 10 mm Hg)	1,23 (1,11–1,38)	NS
Centralne ciśnienie tętna (o 10 mm Hg)	1,34 (1,21–1,48)	1,23 (1,10–1,37)

W bieżącym roku opublikowano kolejne badanie, w którym wykazano, że centralne ciśnienie tętnicze ma wyższą wartość prognostyczną w porównaniu z ciśnieniem mierzonym na kończynie górnej [21]. Tym razem zależność tę wykazano w populacji osób starszych. Do tego badania włączono 398 osób w wieku ≥ 65 roku życia, bez nadciśnienia tętniczego lub z nadciśnieniem nieleczonym farmakologicznie. Analiza jednoczynnikowa wykazała, że ryzyko sercowo-naczyniowe rośnie o 14% przy podwyższeniu ciśnienia skurczowego w tętnicy ramieniowej o 10 mm Hg i o 28% przy podobnym wzroście centralnego ciśnienia skurczowego (tab. II). Co więcej, analiza wieloczynnikowa wykazała, że w badanej grupie tylko ciśnienie centralne było niezależną zmienną przewidującą wystąpienie poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (ciśnienie skurczowe: iloraz hazardu 1,19 [1,08–1,31], ciśnienie tętna: 1,23 [1,10–1,37]). Nie stwierdzono takiego związku dla ciśnienia obwodowego. Naturalnie, wyniki tego badania nie stoją w sprzeczności z licznymi badaniami wskazującymi na istotną korelację między wartościami ciśnienia obwodowego a ryzykiem sercowo-naczyniowym (w badaniach tych obserwowano wielotysięczne grupy osób). Badanie to dowodzi, że związek między ciśnieniem centralnym a rokowaniem jest na tyle silny, że do wykazania jego obecności wystarczy obserwacja grupy kilkusetosobowej.

Wspomniane badanie pozostaje w zgodzie z badaniami dowodzącymi, że ciśnienie centralne jest jednym z najważniejszych czynników determinujących rokowanie, o znaczeniu porównywalnym z funkcją nerek, nasileniem miażdżycy tętnic wieńcowych, czy wielkością frakcji wyrzutowej lewej komory serca [22]. W rzeczywistości to właśnie ciśnienie centralne bezpośrednio odpowiada za obciążenie lewej komory, determinuje ukrwienie serca i mózgu, a także działa na ściany tętnic wieńcowych i szyjnych, będąc jedną z głównych przyczyn powsta-

wania miażdżycy w tych okolicach. Powstawanie tętniaków aorty również należy wiązać bezpośrednio z wartościami ciśnienia centralnego, a tylko pośrednio z wysokością ciśnienia tętniczego w tętnicach kończyny górnej. W wielu badaniach wykazano, że leki przeciwnadciśnieniowe różnią się wpływem na centralne ciśnienie skurczowe i centralne ciśnienie tętna [23]. Omawiane wyżej wyniki opublikowanych w tym roku dużych badań klinicznych są szczególnie ważne w świetle badań oceniających wartość predykcyjną ciśnienia centralnego, gdyż wykazano, że właśnie inhibitory ACE w większym stopniu zmniejszają centralne ciśnienie skurczowe niż ciśnienie obwodowe [2]. Obecnie taka ewidencja jest dostępna dla perindoprilu [24, 25], ramiprilu [26] i lisinoprilu [27, 28]. Wykazano również, że eprosartan korzystniej wpływa na centralne ciśnienie tętnicze niż atenolol [29].

Podsumowanie

Wyniki omówionych badań wskazują, że telmisartan może być dobrą alternatywą dla ramiprilu u pacjentów z objawową miażdżycą lub cukrzycą, niemniej pewien niepokój musi budzić szybsze zmniejszanie się filtracji kłębuszkowej u osób leczonych telmisartanem w porównaniu z ramiprilem (badanie ONTARGET). Wdrażając do leczenia leki blokujące układ RA u takich pacjentów, lekarz ma obecnie wybór między podobnie skutecznymi lekami, a podejmując decyzję o zastosowaniu któregoś z nich, powinien uwzględnić takie czynniki, jak nieco odmienne profile działań niepożądanych i koszt leku. Wiadomo także, że telmisartan w umiarkowanym stopniu zmniejsza ryzyko wystąpienia twardych punktów końcowych u osób nietolerujących inhibitorów ACE osób z objawową miażdżycą lub cukrzycą (badanie TRANSCEND). Nie ma pewności, czy korzyści związane ze stosowaniem telmisartanu odnoszą

się do wszystkich sartanów, czy tylko do tego leku, obecnie więc telmisartan będzie sartanem pierwszego wyboru w tej populacji. Ponadto w badaniu ONTARGET dowiedziono, że u pacjentów z objawową miażdżycą lub cukrzycą, bez niewydolności serca leczenie skojarzone inhibitorem ACE i sartanem nie daje większych korzyści niż stosowanie któregoś z tych leków w monoterapii, powodując więcej działań niepożądanych. Reasumując, nie należy oczekiwać, by wyniki omówionych w artykule badań spowodowały istotną zmianę aktualnych wytycznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego u osób z objawową miażdżycą lub cukrzycą. Lekami z wyboru u tych pacjentów pozostają inhibitory ACE.

Streszczenie

Od wprowadzenia sartanów do praktyki lekarskiej zarówno w Polsce, jak i w innych krajach trwa dyskusja czy ta klasa leków, czy raczej inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) powinny być preferowane w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Opublikowane w 2008 roku wyniki dużych prób klinicznych dostarczają kolejnych argumentów w tej dyskusji. Ponadto od kilku lat rozważa się korzyści ze stosowania skojarzenia inhibitorów ACE z sartanami. Jedno z dużych badań klinicznych opublikowanych w 2008 roku dotyczy również tego problemu. Wyniki tych badań wskazują, że telmisartan może być dobrą alternatywą dla ramiprilu u pacjentów z objawową miażdżycą lub cukrzycą, niemniej pewien niepokój musi budzić szybsze zmniejszanie się filtracji kłębuszkowej u osób leczonych telmisartanem w porównaniu z ramiprilem (badanie ONTARGET). Wdrażając do leczenia leki blokujące układ renina-angiotensyna u takich pacjentów, lekarz ma obecnie wybór między podobnie skutecznymi lekami, a podejmując decyzję o zastosowaniu któregoś z nich powinien uwzględnić takie czynniki, jak nieco odmiennie profile działań niepożądanych i koszt leku. Dzięki badaniu TRANSCEND wiadomo, że telmisartan w umiarkowanym stopniu zmniejsza ryzyko wystąpienia twardych punktów końcowych u nietolerujących inhibitory ACE osób z objawową miażdżycą lub cukrzycą, nie wpływając przy tym na częstość hospitalizacji z powodu niewydolności krążenia. Ponadto w badaniu ONTARGET dowiedziono, że u pacjentów z objawową miażdżycą lub cukrzycą, bez niewydolności serca leczenie skojarzone inhibitorem ACE i sartanem nie daje większych korzyści niż którykolwiek z tych leków w monoterapii, powodując

więcej skutków ubocznych. Reasumując, nie należy oczekiwać, by wyniki omówionych w artykule badań spowodowały istotną zmianę aktualnych wytycznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego u osób z objawową miażdżycą lub cukrzycą. Lekami z wyboru u tych pacjentów pozostają inhibitory ACE.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, miażdżycza, ryzyko sercowo-naczyniowe, inhibitory ACE, sartany
Nadciśnienie Tętnicze 2008, tom 12, nr 6, strony 444–453.

Piśmiennictwo

- Schmieder R.E., Hilgers K.F., Schlaich M.P., Schimdt B.M. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 369: 1208–1219.
- Safar M.E., Bentos A. Pleiotropic effects of drugs inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system. *Curr. Pharm. Des.* w druku.
- Shen X.Z., Xiao H.D., Li P. i wsp. New insights into the role of angiotensin-converting enzyme obtained from the analysis of genetically modified mice. *J. Mol. Med.* 2008; 86: 679–684.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1751–1762.
- Grodzicki T., Gryglewska B., Tomasik T. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2008 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12: 317–342.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–1535.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336: 1121–1123.
- Turnbull F., Woodward M., Neal B. i wsp. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Eur. Heart J.* w druku.
- Matchar D.B., McCrory D.C., Orlando L.A. i wsp. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148: 16–29.
- The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1547–1559.
- Yusuf S., Sleight P., Pogue J. i wsp. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
- Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M. i wsp. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–553.

13. Phillips C.O., Kashani A., Ko D.K. i wsp. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 1930–1936.
14. 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.
15. McMurray J.J., Ostergren J., Swedberg K. i wsp. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767–771.
16. Krum H., Carson P., Farsang C. i wsp. Effect of valsartan added to background ACE inhibitor therapy in patients with heart failure: results from Val-HeFT. *Eur. J. Heart. Fail.* 2004; 6: 937–945.
17. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. i wsp. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913.
18. Yusuf S., Teo K., Anderson C. i wsp. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–1183.
19. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L. i wsp. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1225–1237.
20. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J. i wsp. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* w druku.
21. Pini R., Cavallini M.C., Palmieri V. i wsp. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARE Dicomano Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 2432–2439.
22. Jankowski P., Kawecka-Jaszcz K., Czarnecka D. i wsp. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension* 2008; 51: 848–855.
23. Kawecka-Jaszcz K., Jankowski P. Znaczenie centralnego ciśnienia tętna dla praktyki klinicznej. W: Więcek A., Kokot F. (red.). *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym*. Tom VI. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2007; 31–34.
24. Asmar R.G., London G.M., O'Rourke M.F., Safar M.E. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38: 922–926.
25. Morgan T., Lauri J., Bertram D., Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 118–123.
26. Hirata K., Vlachopoulos C., Adji A., O'Rourke M.F. Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor 'beyond blood pressure lowering': beyond blood pressure or beyond the brachial artery? *J. Hypertens.* 2005; 23: 551–556.
27. Deary A.J., Schumann A.L., Murfet H. i wsp. Influence of drugs and gender on the arterial pulse wave and natriuretic peptide secretion in untreated patients with essential hypertension. *Clin. Sci. (Lond)* 2002; 103: 493–499.
28. Neal D.A., Brown M.J., Wilkinson I.B., Byrne C.D., Alexander G.J. Hemodynamic effects of amlodipine, bisoprolol, and lisinopril in hypertensive patients after liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 48–50.
29. Dhakam Z., McEniery C.M., Yasmin i wsp. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19: 214–219.
30. Inagami T., Ichihara A. Prorenin/renin receptor, signals, and therapeutic efficacy of receptor blocker in end-organ damage. *Curr. Hypertens. Rep.* 2007; 9: 474–479.
31. Saavedra J.M., Benicky J., Zhou J. Angiotensin II: multitasking in the brain. *J. Hypertens. Suppl.* 2006; 24: S131–137.