

## Terapia lekami hamującymi układ renina–angiotensyna a ryzyko zgonu — komentarz do metaanalizy van Vark i wsp. *Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. Eur. Heart J. 2012; 33: 2088–2097*

**Zbigniew Gaciong**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Współcześnie co siódmy zgon na świecie jest bezpośrednio związany z nadciśnieniem tętniczym, które stanowi najważniejszy globalny czynnik przedwczesnej zachorowalności i śmiertelności [1]. Począwszy od badania Amerykańskich Weteranów z 1967 roku, do dnia dzisiejszego zgromadzono wyniki z wielu badań klinicznych, które dowodzą, że obniżenie ciśnienia tętniczego pozwala na znaczące zmniejszenie ryzyka wszystkich powikłań nadciśnienia. W publikacji analizującej odległe 22-letnie wyniki obserwacji pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu SHEP wykazano, że osoby pierwotnie włączone do grupy leczonej aktywnie żyły dłużej niż chorzy, którym los przydzielił przyjmowanie placebo [2]. Przeprowadzona przy użyciu tych danych kalkulacja pozwala oszacować, że miesiąc skutecznego leczenia to dodatkowy dzień życia pacjenta z nadciśnieniem tętniczym! W badaniu SHEP średni wiek pacjenta w chwili włączenia wynosił 72 lata, można więc sądzić, że w przypadku wczesnego rozpoczęcia terapii korzyści należy mierzyć w latach!

Właśnie o wydłużeniu życia myśleli badacze, którzy przeprowadzili metaanalizę 20 prób klinicznych, w których oceniano rokowanie u chorych otrzymujących leki hamujące układ renina–angiotensyna — inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) lub antagonistów receptora AT<sub>1</sub> dla angiotensyny II (ARB [*angiotensin II type 1 receptor blocker*], sartany). Badana grupa zawierała ogółem 158 998 pacjentów, spośród których u 71 401 stosowano inhibitor układu renina–angiotensyna (inhibitor ACE lub sartan), a 87 597 osób znalazło się w grupie kontrolnej, której podawano placebo lub inny lek hipotensyjny [3].

Autorzy stwierdzili, że w porównaniu z grupą kontrolną stosowanie leków hamujących układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) wiąże się z 5-procentową redukcją ryzyka zgonu ogółem i 7-procentową redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, przy czym efekt ten wynikał całkowicie ze stosowania inhibitorów ACE, które odpowiadały za zmniejszenie ryzyka zgonu o 10%. Największy udział w tej redukcji miały badania, w których stosowano perindopril (ASCOT-BPLA, ADVANCE, HYVET), a w badaniach tych średnia redukcja liczby zgonów wynosiła 13% ( $p = 0,001$ ). Podobnego zjawiska nie stwierdzono u pacjentów otrzymujących sartany, a między osobami stosującymi inhibitory ACE i przyjmującymi ARB autorzy stwierdzili istotną statystycznie różnicę ryzyka zgonu w odniesieniu do tych dwóch grup leków ( $p$  dla interakcji = 0,036). We wniosku podkreślili, że szerokie stosowanie inhibitorów ACE uratuje kolejne życia.

W każdej metaanalizie kluczową kwestię stanowi dobór badań do statystycznego opracowania. Autorzy omawianej metaanalizy uznali, że badanie HOPE, w którym ramipril stosowany u chorych z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zmniejszył ryzyko zgonu o istotne 25% w porównaniu z placebo ( $p = 0,005$ ), nie zostanie włączone do pracy [4]. Stwierdzili bowiem, że jest to zbyt ważne badanie (cyt.: *a landmark study in this respect*), by je „mieszać” z innymi publikacjami. Podobnie wykluczyli inne badania z zastosowaniem inhibitorów ACE, takie jak EUROPA, prawdopodobnie dlatego, że jednym z kryteriów włączenia do ich metaanalizy było występowanie nadciśnienia tętniczego u co najmniej 66,7% pacjentów.

W badaniu EUROPA tylko 27% chorych miało nadciśnienie tętnicze w chwili włączenia, ale jako kryterium rozpoznania autorzy przyjęli wartość ciśnienia powyżej 160/95 mm Hg lub stosowanie leków obniżających ciśnienie tętnicze [5]. W badaniu EUROPA lek z grupy leków hipotensyjnych (beta-adrenolityk) przyjmowało 62% chorych. Co więcej, autorzy wykluczyli z analizy te próby, w których bezpośrednio porównywano obie klasy leków, w tym badanie ONTARGET. W tym ostatnim 8576 chorych (w tym 69% z nadciśnieniem tętniczym i 74% z chorobą wieńcową) otrzymywało 10 mg ramiprilu, a 8542 pacjentów — 80 mg telmisartanu na dobę. Ryzyko zgonu ogółem i z przyczyn sercowo-naczyniowych było identyczne w obu grupach, podobnie jak występowanie najważniejszych powikłań ze strony układu krążenia [6].

Co interesujące, z metaanalizy van Vark i wsp. wynika, że na obserwowane wyniki rzutuje głównie różnica ryzyka zgonu ogółem, a nie z przyczyn sercowo-naczyniowych, a jej główną przyczyną jest większa śmiertelność w grupie kontrolnej niż w stosującej inhibitor ACE. Patrząc na tabelę 1, można by wyciągnąć wniosek, że placebo sartanów jest równie skuteczne, co aktywna terapia inhibitorem ACE (?!). W pominiętym przez autorów badaniu HOPE istotnej redukcji ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych nie towarzyszyła różnica w odniesieniu do liczby zgonów ogółem.

W komentarzu do powyższej metaanalizy Alberto Donzelli [7] zwrócił uwagę na fakt, że w badaniach (ASCOT-BPLA, HYVET i ADVANCE), które przechyliły szalę na rzecz inhibitorów ACE, terapia opierała się stosowaniu połączeń lekowych. W badaniu ASCOT-BPLA perindopril dodawano do amlodipiny [8], zaś

w HYVET porównywano placebo i terapię opartą na indapamidzie [9]. Z kolei w badaniu ADVANCE jako badany lek podawano gotowe skojarzenie indapamidu z perindoprilem, natomiast w grupie kontrolnej chorym zmieniano stosowany inhibitor ACE na perindopril, w wyniku czego 55% chorych w tej grupie przyjmowało perindopril, a 5% inne inhibitory ACE [10]. Autor komentarza ubolewa nad tym, że zamiast deliberować nad różnicami między inhibitorami ACE i sartanami należy szerzej stosować skuteczne i tanie diuretyki tiazydopodobne. W, także pominiętym przez autorów, badaniu PROGRESS znaczącą prewencję wtórną udaru uzyskano po dołączeniu indapamidu do perindoprilu [11].

Metaanaliza van Vark i wsp. jest pierwszą, w której porównano wybrane grupy leków w odniesieniu do ryzyka zgonów. Obejmuje ona mniejszą grupę chorych aniżeli praca Law i wsp. [12] czy Bangalore i wsp. [13]. W pierwszej uwzględniającej 147 badań z liczbą ponad 900 000 uczestników porównano między sobą poszczególne klasy leków hipotensyjnych, nie znajdując między nimi różnic w odniesieniu do wszystkich analizowanych powikłań sercowo-naczyniowych. Jedynie wyjątki dotyczyły antagonistów wapnia, które okazały się najbardziej skuteczne w prewencji udaru. Natomiast beta-adrenolityki, które w tej konkurencji wypadły najgorzej, najlepiej chroniły pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, którzy przebyli ostry zespół wieńcowy. Z kolei Bangalore i wsp. [13], opierając się w swej metaanalizie na grupie 147 000 pacjentów, nie znaleźli danych o zwiększonym ryzyku zawału serca u pacjentów stosujących ARB. Nie wykazali także istnienia różnicy ryzyka zgonu między chorymi otrzymującymi sartany a przyjmującymi inne leki lub placebo.

**Tabela 1. Częstość zgonów w metaanalizie van Vark i wsp. (źródło [3])**

| Zgony<br>n/1000<br>pacjentolat              | Badania z zastosowaniem inhibitorów ACE   |                    |       | Badania z zastosowaniem ARB (sartanów) |                    |       |
|---|---|--------------------|-------|--|--------------------|-------|
|   | Chorzy<br>otrzymujący<br>inhibitor<br>ACE | Grupa<br>kontrolna | p*    | Chorzy<br>otrzymujący<br>ARB           | Grupa<br>kontrolna | p*    |
| Ogółem                                      | 20,4                                      | 24,2               | 0,004 | 21,4                                   | 22,4               | 0,683 |
| Z przyczyn<br>sercowo-<br>naczynio-<br>wych | 9,1                                       | 11,2               | 0,051 | 8,8                                    | 9,2                | 0,143 |

\*Między grupą badaną a grupą kontrolną; ACE (angiotensin-converting enzyme) — konwertaza angiotensyny; ARB (angiotensin II type 1 receptor blocker) — antagonist receptoru AT<sub>1</sub> dla angiotensyny II

Oczywiście, istnieje wiele zagadnień dotyczących leków blokujących układ RAA, które wymagają wyjaśnienia, takich jak znaczenie receptora  $AT_2$  u człowieka czy metabolitów wytwarzanych przez konwertazę  $ACE_2$ , do nich jednak metaanalizy czy komentarze się nie odnoszą, natomiast odpowiednie badania trwają. Nie toczą się i nie należy oczekiwać nowych projektów, w których porównano by bezpośrednio inhibitory ACE i sartany, trzeba zatem wyciągnąć wnioski jedynie z dostępnych informacji:

- wszystkie dane z badań klinicznych, w tym także omawiana metaanaliza Laury van Vark i wsp., dokumentują, że główna korzyść z terapii hipotensyjnej wynika z samej redukcji ciśnienia tętniczego — w pracach analizowanych przez autorów największą redukcję śmiertelności stwierdzano przy wysokich wyjściowych wartościach ciśnienia i znacznym jego obniżeniu;
- podobnie, wyniki badań i metaanaliz podkreślają znane korzyści ze stosowania terapii złożonej;
- nie należy oczekiwać znaczących zmian w wytycznych w najbliższym czasie;
- na koniec wniosek, którym autorzy podsumowali swoją publikację: „wyniki badania dostarczają przekonującego argumentu na rzecz poprawy stopnia współpracy chorych (*adherence*) w przypadku milionów osób, które cierpią na nadciśnienie i jego następstwa”.

#### PIŚMIENNICTWO

1. WHO Report on Global Health Risk. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/global\\_health\\_risks/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/index.html) (dostęp 14.11.2012).
2. Kostis J.B., Cabrera J., Cheng J.Q. i wsp. Association Between Chlorthalidone Treatment of Systolic Hypertension and Long-term Survival. *JAMA* 2011; 306: 2588–2593.
3. van Vark L.C., Bertrand M., Akkerhuis K.M. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2088–2097.
4. 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.
5. Fox K.M.; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
6. ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. i wsp. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1547–1559.
7. Donzelli A. Reduction in all-cause mortality: from ACE inhibitors or from associated drugs? *Eur. Heart J.* 2012. [http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/33/16/2088.long/reply#ehj\\_el\\_1380](http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/33/16/2088.long/reply#ehj_el_1380) (dostęp 14.11.2012).
8. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
9. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. i wsp. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1887–1898.
10. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840.
11. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
12. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Br. Med. J.* 2009; 338: b1665.
13. Bangalore S., Kumar S., Wetterslev J. i wsp. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analysis and trial sequential analyses of 147,020 patients from randomised trials. *Br. Med. J.* 2011; 342: d2234.