

- gramie klinicznym REVEAL przynosił dodatkowe korzyści sercowo-naczyniowe w przypadku łącznego podawania ze statynami,
- **ewacetrapib** — lek zwiększający stężenie cholesterolu frakcji HDL o 30% lub 100% zależnie od stosowanej dawki (modulator przy małych dawkach, a inhibitor CEPT przy dużych dawkach); badania nad lekiem przerwano ze względu na brak ewidentnych korzyści klinicznych;
 - szczepionkę przeciw CEPT — w badaniach przedklinicznych podawanie takiej szczepionki działa przeciwmiażdżycowo i zwiększa stężenie cholesterolu frakcji HDL;
 - leki selektywnie indukujące syntezę ApoA1 po podaniu doustnym (**reswerlogix**, RVX-208), istotnie podwyższające stężenie cholesterolu frakcji HDL — lek badany między innymi w próbach klinicznych SUSTAIN, ASSURE;
 - inhibitory fosfolipazy A2 — leki, którym przy wspólnym podawaniu ze statynami przypisuje się jeszcze bardziej wyrażony efekt plejotropowy i stabilizujący blaszkę miażdżycową (**warespladib**, a także **darapladib** badany w programach klinicznych STABILITY oraz SOLID-TIMI 52);
 - peptydy będące mimetykami ApoA1/dożylne analogi ApoA1 — substancje bardzo skuteczne, ale drogie w stosowaniu, wymagające podań dożylnych (CSL-112, ETC-216);
 - produkty naturalne, wspomagające obniżanie stężeń lipidów: stenole roślinne (modyfikowane margaryny), wyciąg z czerwonego drożdżowego ryżu chińskiego (zawiera monakolinę, tj. substancję o wzorze chemicznym odpowiadającym lowastatynie).

Sugerowane piśmiennictwo

1. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. i wsp.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur. Heart J. 2011; 32: 1769–1818.
2. Filipiak K.J., Michalak M. Ezetimib — bezpieczeństwo a praktyka stosowania w Polsce. Kardiol. Dypl. 2010; 9: 41–42.
3. Barylski M., Filipiak K.J. Korzyści z zastosowania fenofibratu w redukcji rezydulanego ryzyka sercowo-naczyniowego — implikacje kliniczne w świetle wyników badania ACCORD. Kardioprofil 2010; 8: 100–112.
4. Michalak M., Koltowski Ł., Jaworski R., Filipiak K.J. Czy pacjenci z hipercholesterolemią są leczeni optymalnie? Wyniki badania oceniającego stan leczenia hipercholesterolemii w warunkach ambulatoryjnych w Polsce. Pol. Przegl. Kardiol. 2010; 12: 207–211.
5. Filipiak K.J. Sprawozdanie z pobytu na 6. Warsztatach HDL-cholesterolowych Światowego Towarzystwa Miażdżycowego, Whistler, Kanada, 17–20.05.2010. Kardioprofil 2010; 8: 140–143.
6. Filipiak K.J., Cybulska B., Dudek D. i wsp. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — Deklaracja Sopocka. Stanowisko ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Choroby Serca i Naczyń 2011; 8: 1–4.
7. Filipiak K.J., Opolski G. (red.). Statyny — zarys farmakologii klinicznej. Biblioteka Lekarza Praktyka. Wyd. OIN Polfa, Warszawa 2001.

KOSZYK I. PYTANIE 94

Leki hamujące układ renina–angiotensyna–aldosteron — porównanie grup leków i ich wskazań terapeutycznych

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak¹, lek. Michał Sokólski²

¹Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Kardiologicznym, z Pododdziałem Wszczepiania Rozruszników Serca i Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego NZOZ Szpitala im. prof. S.T. Dąbrowskiego w Puszczykowie

Leki oddziałujące na układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) to:

- leki beta-adrenolityczne (działanie pośrednie — hamują uwalnianie reniny) — opisane w oddzielnym rozdziale;
- inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE [*angiotensin-converting enzyme*]) — leki hamujące przekształcanie angiotensyny I w angiotensynę II;
- antagoniści receptora typu AT₁ dla angiotensyny II (sartany);

- antagoniści receptorów mineralokortykoidowych (antagoniści aldosteronu);
- inhibitory reniny;
- modyfikowane sartany — połączone z inhibitorami neutralnej endopeptydazy (inhibitor NEP), sakubitryl połączony z walsartanem (Entresto®);
- dodatkowe informacje w artykułach dotyczących leczenia niewydolności serca.

Podstawowe informacje o czterech pierwszych grupach leków bezpośrednio wpływających na układ RAA przedstawiono w tabeli 1.

Sugerowane piśmiennictwo

1. Opolski G., Filipiak K.J. (red.). Leki hamujące układ renina–angiotensyna–aldosteron. Wyd. Urban & Partner, Wrocław 2000.
2. Filipiak K.J., Gaciong Z., Grajek S. i wsp. Konsensus w sprawie pozycji antagonistów receptora AT1 angiotensyny i inhibitorów konwertazy angiotensyny w leczeniu nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych. *Nadciśnienie Tętnicze* 2009; 13: 1–2.
3. Kapton-Cieślicka A., Filipiak K.J. Eplerenon — co wiadomo o tym leku na początku 2009 roku? *Choroby Serca i Naczyń* 2009; 6: 26–36.
4. Siewaszewicz E., Filipiak K.J., Gierlotka M. i wsp. Antagoniści aldosteronu w pozawalowej niewydolności serca — praktyka stosowania w Polsce — przesłanki, metody i wstępne wyniki badania ankietowego. *Pol. Przegl. Kardiol.* 2010; 12: 9–17.

Tabela 1. Leki bezpośrednio wpływające na układ renina–angiotensyna–aldosteron (tabela autorska)

	Inhibitory konwertazy angiotensyny	Sartany	Antagoniści aldosteronu	Inhibitory reniny
Klasyfikacja	Najczęściej dzielone na leki podawane 3 razy (kaptopril), 2 razy (enalapril) lub raz/dobę (pozostałe, przy czym niektóre, np. ramipril, również mogą być podawane 2 ×/d.) Klasyfikacja farmakologiczna: inhibitory ACE z grupą sulfhydrylową (kaptopril, zofenopril), proleki przekształcane w formy aktywne (enalapril w enalaprilat, ramipril w ramiprilat, trandolapril w trandolaprilat), leki aktywne, rozpuszczalne w wodzie, wydalane przez nerki bez metabolizmu (lisinopril); można je również klasyfikować na wysoce tkankowe (zofenopril, perindopril) oraz osoczowe (enalapril, kaptopril, lisinopril)	Najczęściej wyróżnia się sartany osoczowe (losartan) i sartany o dużej objętości dystrybucji — tkankowe (najwyższa — telmisartan), dodatkowo można klasyfikować sartany ze względu na posiadanie właściwości tiazolidinedionów (zmniejszanie insulinooporności — telmisartan)	Antagonista nieselektywny — spironolakton — wpływa na receptory mineralokortykoidowe, ale również na glikosteroidowe, androgenowe, progesteronowe; antagonist selektywny — eplerenon — wpływa na receptory mineralokortykoidowe	Jeden dostępny komercyjnie lek — aliskiren; hamuje aktywność reninową osocza o 70–80%; nie wywołuje kompensacyjnego zwiększenia stężenia reniny — w odróżnieniu od leków działających na niższych piętrach blokady układu renina–angiotensyna
Korzystne mechanizmy działania	Działanie antyfibrynolityczne, działanie przeciwzapalne, działanie antyremodelingowe po zawale serca, działanie antyoksydacyjne, działanie antyproliferacyjne, wazoprotekcyjne, kardioprotekcyjne, działanie przeciwartymiczne, nefroprotekcyjne, profibrynolityczne, poprawiające czynność śródbłonna, zwiększające stężenie bradykininy	Jak inhibitory ACE — patrz obok; w odróżnieniu od inhibitorów ACE nie powodują zwiększenia stężenia bradykininy	Kompetencyjne wiązanie z wewnątrzkomórkowym receptorem aldosteronowym — zahamowanie wchłaniania zwrotnego sodu i wydzielania potasu (w mniejszym stopniu jonów wodorowych) w dystalnym odcinku nefronu; w przypadku eplerenonu opisuje się również jego wpływ na zahamowanie włóknienia mięśnia sercowego	Szczególnie przydatny w przypadku nietolerancji inhibitorów ACE; zwraca się uwagę na potencjalne, dodatkowe możliwości oddziaływania aliskirenu — będąc inhibitorem reniny, może „przekierowywać” proreninę do receptorów i kinaz regulowanych pozakomórkowo ERK1/2, indukując dodatkowe działanie wazoprotekcyjne

cd. →

Tabela 1 (cd). Leki bezpośrednio wpływające na układ renina–angiotensyna–aldosteron (tabela autorska)

	Inhibitory konwertazy angiotensyny	Sartany	Antagoniści aldosteronu	Inhibitory reniny
Ugruntowane wskazania kliniczne oparte na medycynie faktów	Niewydolność serca, zawał serca, stan po zawale serca, choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, nefropatia cukrzycowa i pozacukrzycowa, cukrzyca typu 2	Niewydolność serca, zawał serca, stan po zawale serca — lek alternatywny do inhibitora ACE w przypadku jego nietolerancji, nadciśnienie tętnicze, nefropatia cukrzycowa i pozacukrzycowa	Dla spironolaktonu: hiperaldosteronizm pierwotny i wtórny, nadciśnienie tętnicze, hipokaliemia, ciężka niewydolność serca (uwaga: niewydolności serca nie ujęto w charakterystyce produktów leczniczych zawierających spironolakton zarejestrowanych w Polsce); dla eplerenonu: niewydolność serca II–IV klasy wg NYHA; pozawałowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze; trwają badania w innych wskazaniach klinicznych, analogicznych do wskazań dla inhibitorów ACE/sartanów
Działania niepożądane	Hipotonia, przejściowe zaostrzenie niewydolności nerek, hiperkaliemia, obrzęk naczynioruchowy, kaszel, reakcje uczuleniowe, utrata smaku i neutropenia (opisywane po kaptoprilu), łagodna trombocytopenia	Jak po inhibitorach ACE z wyjątkiem istotnie rzadziej występujących działań niepożądanych bradykinino-pochodnych: kaszel, obrzęk naczynioruchowy	Hiperkaliemia; hipoadosteronizm hiporeninowy; dla spironolaktonu: zaburzenia erekcji, ginekomastia, bóle gruczołów sutkowych, zaburzenia miesiączkowania, agranulocytoza; uwaga: opisywano kancerogenność spironolaktonu w modelach zwierzęcych	Hipotonia; obrzęk twarzy, zaburzenia z przewodzenia pokarmowego, hiperurykemia; ryzyko hiperkaliemii przy jednoczesnym stosowaniu innych leków hamujących układ renina–angiotensyna
Przeciwwskazania	Ciąża, karmienie piersią, obustronne zwężenie tętnic nerkowych, objawowa hipotonia, hiperkaliemia > 5,5 mmol/l, kreatyninemia > 3 mg/dl, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu, obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, uporczywy kaszel	Jak po inhibitorach ACE z wyjątkiem dwóch przeciwwskazań: obrzęku naczynioruchowego w wywiadzie, uporczywego kaszlu	Bezmocz w przebiegu ostrej niewydolności nerek, przewlekła niewydolność nerek z przesączaniem kłębuszkowym < 30 ml/min, hiperkaliemia	Obrzęk naczynioruchowy po aliskirenii w wywiadzie, ciąża, hiperkaliemia
Interakcje lekowe	Hipotonia — ryzyko zwiększone przy stosowaniu z innymi lekami hipotensyjnymi, hiperkaliemia — ryzyko zwiększone przy przyjmowaniu z innymi lekami hamującymi układ RAA, niesteroidowe leki przeciwzapalne — możliwość zmniejszenia skuteczności inhibitorów ACE	Hipotonia — ryzyko zwiększone przy stosowaniu z innymi lekami hipotensyjnymi, hiperkaliemia — ryzyko zwiększone przy przyjmowaniu z innymi lekami hamującymi układ RAA; jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z sartanami — w części metaanaliz pojawiała się informacja o wzroście ryzyka kancerogenezy	Ryzyko hiperkaliemii przy stosowaniu innych leków hamujących układ renina–angiotensyna; nasilenie działań hipotensyjnych innych leków stosowanych w nadciśnieniu tętniczym; spironolakton — może wchodzić w interakcję z digoksyną, statyną i przyjmowanym jednoczesnie pokarmem (zaburzona biodostępność)	Potencjalnie przeciwwskazany z uwagi na interakcje z niektórymi lekami: cyklosporyną, wera-pamilem

cd. →

Tabela 1 (cd). Leki bezpośrednio wpływające na układ renina–angiotensyna–aldosteron (tabela autorska)

	Inhibitory konwertazy angiotensyny	Sartany	Antagoniści aldosteronu	Inhibitory reniny
Leki zarejestrowane w Polsce	13 inhibitorów ACE: kaptopril, enalapril, lisinopril, ramipril, trandolapril, chinapril, imidapril, cilazapril, perindopril, lisinopril, moexipril, zofenopril, benazepril	7 sartanów: losartan, walsartan, kandesartan, telmisartan, irbesartan, eprosartan, olmesartan	2 substancje: antagonistą nieselektywny (spironolakton) oraz antagonistą selektywny (eplerenon)	aliskiren
Leki szczególnie dobrze przebadane w obrębie grupy	Leki, w odniesieniu do których istnieją badania <i>head-to-head</i> wykazujące wyższość nad innym inhibitorem ACE: zofenopril > ramipril (badanie SMILE-4) zofenopril > lisinopril (badanie SMILE-2); leki przebadane w ostrej fazie zawału serca: kaptopril, ramipril, trandolapril, lisinopril, zofenopril; leki zarejestrowane w stabilnej chorobie wieńcowej lub jej ekwiwalencie: ramipril (badanie HOPE), perindopril (badania EUROPA, PROGRESS)	Leki przebadane w niewydolności serca: walsartan (badania VALIANT, Val-HeFT), kandesartan (badania CHARM); leki przebadane w prewencji udaru mózgu: eprosartan (badanie MOSES); lek o identycznym jak ramipril wskazaniu prewencyjnym u osób po 55. r. z chorobą wieńcową lub jej ekwiwalentem epidemiologicznym: telmisartan (ONTARGET)	spironolakton jest lekiem przedłużającym życie (zmniejszającym śmiertelność całkowitą) w badaniu RALES u chorych z przewlekłą niewydolnością serca w III–IV klasie wg NYHA; eplerenon jest lekiem przedłużającym życie zarówno w grupie osób z zawałem serca i niewydolnością pozawałową, jak i w grupie z przewlekłą niewydolnością serca w II–IV klasie wg NYHA (badania EPHEBUS, EMPHASIS-HF)	aliskiren — patrz wyniki badań ALOFT, ALLAY, AVOID i in.
Preferowane połączenia lekowe w jednej tabletkie	Połączenia inhibitorów ACE z diuretykiem lub z antagonistą wapnia; preferowane tiazydopodobne diuretyki, a nie hydrochlorotiazyd; przykładowe preparaty: Co-Prestarium® (perindopril/amlodipina), Noliprel® (perindopril/indapamid), Egiramlon® (ramipril/amlodipina)	Uwagi jak w przypadku inhibitorów ACE; brak w Polsce zarejestrowanego preparatu sartanu z diuretykiem tiazydopodobnym; sartany w połączeniu z amlodipiną to np.: Twynsta® (telmisartan z amlodipiną), Exforge® (walsartan z amlodipiną); dostępne również preparaty trójskładnikowe, dodatkowo z hydrochlorotiazidem (Exforge HCT®)	Obecnie brakuje połączeń leków z tej grupy z innymi lekami w jednej tabletkie	Zarejestrowane na świecie połączenia aliskirenu z: hydrochlorotiazidem (Tekturna HCT®, Rasilez HCT®), walsartanem (Valturna®), amlodipiną (Tekamlo®); w 2012 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) wydała ostrzeżenie przed stosowaniem aliskirenu łącznie z innymi lekami hamującymi układ renina–angiotensyna z uwagi na ryzyko nefrotoksyczności i hiperkaliemii
Nowości w zakresie leków z tej grupy, możliwe kierunki ewolucji grupy; leki badane	W badaniach: związki hybrydowe łączące inhibitory ACE z tlenkiem azotu; inhibitory wazopeptydowe — związki o cechach inhibitorów ACE oraz inhibitorów NEP — neutralnej endopeptydazy rozkładającej peptydy natriuretyczne; transdermalne postacie inhibitorów ACE. Nowe metaanalizy: pośrednie dowody na szczególną rolę perindoprilu w redukcji śmiertelności w nadciśnieniu tętniczym	Najnowszy sartan na rynku amerykańskim: azilsartan (Edarbi®); zarejestrowany również w połączeniu z diuretykiem tiazydopodobnym (azilsartan + chlortalidon — Edarbyclor®); w badaniach: związki hybrydowe łączące sartany z tlenkiem azotu; podwójni antagoniści — sartany będące jednocześnie antagonistami receptorów dla endoteliny; nowe cząsteczki sartanów (pratosartan)	Nowe leki z grupy selektywnych, niesteroidowych antagonistów receptorów mineralokortykoidowych są w trakcie badań klinicznych; inne leki: mespironon, drospironon	Nowe inhibitory reniny w trakcie badań klinicznych: substancje — SPP635, SPP1148, SPP676, SPP1234, SPP800

ACE (angiotensin-converting enzyme) — konwertaza angiotensyny; RAA — renina–angiotensyna–aldosteron; NYHA — New York Heart Association; FDA — Food and Drug Administration