

Rola perindoprilu w pierwotnej i wtórnej prewencji choroby wieńcowej

Role of perindopril in the primary and secondary prevention of coronary artery disease

Magdalena Pawlak, Jarosław D. Kasprzak

Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Na podstawie wielu badań klinicznych udowodniono, że blokada układu renina–angiotensyna–aldosteron stanowi jedną z najskuteczniejszych strategii postępowania w prewencji pierwotnej oraz wtórnej choroby wieńcowej (CAD).

Inhibitory konwertazy angiotensyny stanowią znakomicie przebadaną grupę leków, których zadaniem jest zahamowanie konwersji nieaktywnej angiotensyny I do aktywnej angiotensyny II. Ze względu na wielokierunkowy efekt działania na układ krążenia (wazodylatacyjny, antyproliferacyjny, antyagregacyjny) należy rozważyć stosowanie leków z tej grupy w prewencji wtórnej u wszystkich pacjentów z CAD. Pozahipotensyjne efekty stosowania tych leków najprawdopodobniej nie są efektem klasy, a w jej obrębie perindopril należy do substancji, których skuteczność prewencyjną najlepiej potwierdzono w dużych, prospektywnych próbach klinicznych.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (4), 215–224

Słowa kluczowe: inhibitor ACE, prewencja pierwotna i wtórna, układ renina–angiotensyna–aldosteron

ABSTRACT

Based on numerous clinical studies, the blockade of the renin–angiotensin–aldosterone system

is a principal strategy in primary and secondary prevention of coronary artery disease (CAD). Angiotensin-converting inhibitors belong to the best-studied group of drugs which function is to inhibit the conversion of inactive angiotensin I to active angiotensin II. Due to the pleiotropic effect on the cardiovascular system of vasodilative, anti-proliferative, anti-aggregation it should always be considered that the use of this drug is an additional secondary prevention for all patients with CAD. Treatment benefits beyond blood pressure lowering most likely do not represent a “class effect” and preventive efficacy of perindopril is very strongly supported by large prospective multicenter trials.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (4), 215–224

Key words: ACE inhibitor, primary and secondary prevention, the renin–angiotensin–aldosterone system

WPROWADZENIE

Farmakologiczna blokada układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) stanowi jedną z najistotniejszych strategii postępowania farmakologicznego w prewencji — zarówno pierwotnej, jak i wtórnej — choroby wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*). Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) należą do najlepiej przebadanych leków, które zmniejszają częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z grup wysokiego ryzyka oraz dysfunkcją lewej komory serca, a także u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem występowania takich zdarzeń [1, 2].

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jarosław D. Kasprzak
Katedra i Klinika Kardiologii
Uniwersytet Medyczny
ul. Książkiewicza 1/5, 91–347 Łódź
e-mail: kasprzak@ptkardio.pl

Tabela 1. Efekty biologiczne zahamowania tkankowego układu renina–angiotensyna–aldosteron inhibitorem konwertazy angiotensyny

↑ efekty działania bradykininy	↓ efekty działania angiotensyny II
↑ wazodylatacja	↓ wazokonstrykcja
Działanie antyadhezyjne na monocyty	↓ adhezja monocytów
↑ aktywność eNOS	↓ proliferacja i migracja komórek mięśniowych
↑ stężenie t-PA i fibrynoliza	↓ aktywność PAI-1/trombogenezy
Przeciwdziałanie przebudowie naczyń	↓ degradacja macierzy wewnątrzkomórkowej i apoptoza
Efekt antyoksydacyjny	↓ produkcja wolnych rodników
Zachowana funkcja śródbłonka	↓ dysfunkcja śródbłonka

↑ — zwiększone; ↓ — zmniejszone; eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*) — śródbłonkowa syntaza tlenu azotu; t-PA (*tissue plasminogen activator*) — tkankowy aktywator plazminogenu; PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor type 1*) — inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1

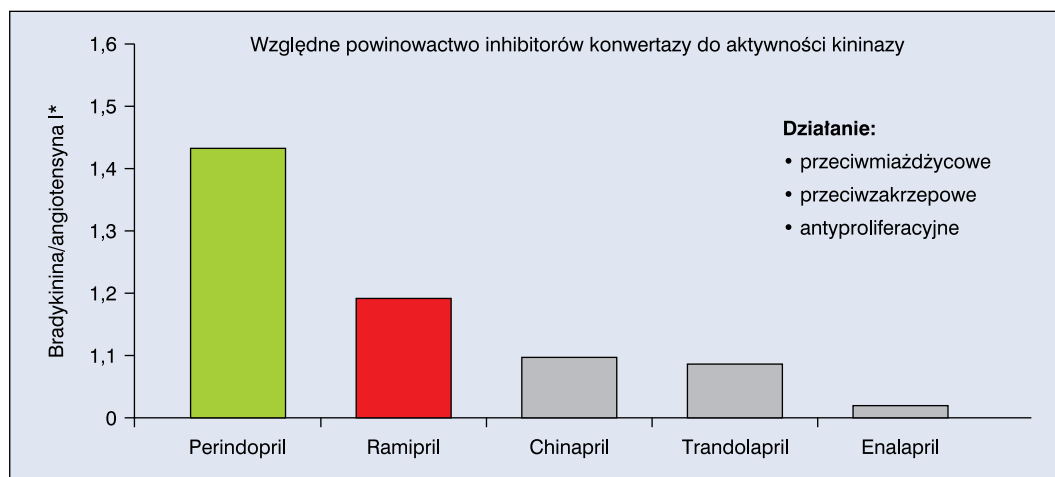
ROLA ANGIOTENSYNY I BLOKADY TKANKOWEGO UKŁADU RAA W CHOROBIE WIĘNCOWEJ

Ograniczanie aktywności układu RAA stanowi podstawową strategię terapeutyczną w pierwotnej oraz wtórnej prewencji CAD, co potwierdzono w wielu badaniach klinicznych. Ten wielopoziomowy układ enzymatyczny jest kluczowym elementem zarówno patogenezy nadciśnienia tętniczego, jak i procesu miażdżycowego — zarówno poprzez wpływ angiotensyny II na regulację ciśnienia, jak i poprzez działanie angiotensyny II jako mediatora dysfunkcji śródbłonka i progresji zmian miażdżycowych.

Początek całej kaskady następuje w komórkach ziarnistych aparatu przykłębuszkowego nerek, które uwalniają reninę — proteazę katalizującą przekształcanie angiotensynogenu w angiotensynę I. Zarówno syntezę reniny, jak i aktywność konwertazy angiotensyny wykazano również w wielu innych narządach, takich jak: serce, śródbłonek naczyniowy, płuca, nadnercza, tkanka tłuszczowa i mózg. W związku z powyższym wyróżnia się dwa profile aktywności układu RAA — osoczowy (klasyczny, związany z konwertazą obecną w krążeniu płucnym, kluczowy dla regulacji ciśnienia tętniczego) oraz tkankowy (lokalny). Wzrost stężenia reniny zwiększa stężenie angiotensyny, a w konsekwencji dochodzi do wzrostu ciśnienia tętniczego, w mechanizmie wazokonstrykcji. Angiotensyna II pobudza ponadto korę nadnerczy do wydzielania aldosteronu. Podstawowym mechanizmem działania (inhibitory ACE) jest zahamowanie konwersji angiotensyny I w angiotensynę II powodujące obniżenie stężeń angiotensyny II i aldosteronu przy zwiększeniu stężeń reniny oraz angiotensyny I. Zahamowanie wydzielania aldosteronu powoduje zablokowanie resorpcji zwrotnej jonów sodowych w nerkach i zwiększenie ich wydzielania z wodą, dlatego inhibitory ACE wykazują działanie hipotensyjne i natriuretyczne.

Należy również podkreślić, że inhibitory ACE obniżają stężenia amin katecholowych oraz wazopresyny. Zwiększenie stężenia angiotensyny I przy zahamowaniu konwersji do silnie kurczącej naczynia angiotensyny II, w przypadku wzrostu biodostępności biologicznej kinin, prostacyklin i tlenu azotu, zapewnia działanie wazodylacyjne, przeciwwzakrzepowe i przeciwmiażdżycowe, hamowanie aktywności makrocząstek oraz wytwarzania białek adhezyjnych, czyli ograniczanie naczyniowej reakcji zapalnej. Innym stwierdzonym w badaniach eksperymentalnych efektem stosowania inhibitorów ACE jest stymulacja angiogenezy — efekt wykazany w odniesieniu do chinaprilu, ale nie w przypadku kaptoprilu; z kolei podawanie perindoprilu przyspieszało odbudowę śródbłonka w eksperymentalnym modelu uszkodzenia tętnicy. Inhibitory ACE wpływają ponadto na wzrost stężenia bradykininy, co wynika ze zmniejszenia jej biodegradacji. Bradykinina jest peptydem o działaniu normalizującym czynność śródbłonka tętnic; hamuje ekspresję monocytów i cząstek adhezyjnych, co przeciwdziała inicjacji i progresji procesu miażdżycowego (tab. 1). Silnie stymuluje również uwalnianie tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA, *tissue plasminogen activator*). Bradykinina wykazuje działanie przeciwwzapalne i kardioprotekcyjne; wzrost jej stężenia nasila syntezę tlenu azotu i hamuje proces apoptozy zarówno w obrębie śródbłonka naczyniowego, jak i samych miocytów. Dowiedziono, że perindopril cechuje się najwyższym powinowactwem do miejsca wiązania bradykininy (którą konwertaza angiotensyny rozkłada) w stosunku do hamowania konwersji angiotensyny I, przewyższając pod tym względem inne inhibitory ACE (najgorszy wynik wykazał enalapril; ryc. 1) [3].

Ceconi i wsp. [4] badali również, powiązany z poprzednimi obserwacjami, efekt hamujący apoptozę



Rycina 1. Porównanie selektywności dla miejsc wiążących bradykininę i konwertazę angiotensyny w odniesieniu do różnych inhibitorów konwertazy angiotensyny (opracowano na podstawie [3]); *selektywność dla miejsca wiążącego bradykininę w stosunku do miejsca wiążącego angiotensynę I

w przypadku pięciu różnych inhibitorów ACE (enalaprilu, perindoprilu, chinalaprilu, ramiprilu, trandolaprilu) w modelu komórek ludzkiego śródbłonna otrzymywanego z krwi pępowinowej. Wskaźniki hamowania apoptozy indukowanej lipopolisacharydem wśród badanych substancji były najwyższe dla perindoprilu [4].

Reasumując, korzystne działanie inhibitorów ACE polega na ich działaniu wazodylatacyjnym (poznany najwcześniej i wykorzystywanym w leczeniu nadciśnienia tętniczego) oraz efekcie antyproliferacyjnym, antyagregacyjnym, antyapoptycznym, za który odpowiada swoistość danego inhibitora ACE w zakresie hamowania tkankowej aktywności ACE. Te właściwości zapewniają inhibitorom ACE szczególne miejsce w farmakoterapii zarówno w pierwotnej, jak i wtórnej prewencji CAD. Pierwszym badaniem klinicznym sugerującym ochronne działanie inhibitorów ACE u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wieńcowego było badanie HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*), w którym obserwowano łącznie 9297 pacjentów z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, przyjmujących docelowo 10 mg ramiprilu lub placebo. U ponad 53% osób z badanej grupy w wywiadzie stwierdzono CAD, u 47% — nadciśnienie tętnicze, 66% — hipercholesterolemię. W badaniu tym wykazano, że stosowanie ramiprilu w dawce 10 mg u pacjentów po 55. roku życia obciążonych licznymi czynnikami ryzyka podczas obserwacji trwającej średnio 50 miesięcy zmniejszyło częstość zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 26%, wystąpienie zawału serca — o 20%, udaru mózgu — o 32%, niewydolności serca — o 23%. Populacja była obciążona wysokim ryzykiem krążeniowym, prze-

kładającym się na 2,9-procentowe roczne ryzyko zgonu i 2,9-procentowe ryzyko zawału. Zależało to częściowo od niespełniającego aktualnych standardów leczenia podstawowego, na przykład niskiego odsetka statynoterapii (tab. 2) [5–9]. W badaniu HOPE po raz pierwszy wykazano jednak potencjał inhibitorów ACE w zakresie lepszej ochrony nie tylko u pacjentów z dysfunkcją skurczową lub niewydolnością serca, ale także u chorych szczególnie zagrożonych powikłaniami miażdżycy. Właściwości tej nie można jednak przyjąć jako „efektu klasy” — zarówno swoistość poszczególnych inhibitorów ACE wobec układu tkankowego RAA, jak i poziom dowodów na ich efektywność kliniczną są zróżnicowane. Szczególnie bogata w ramach tego zagadnienia jest pula danych dotyczących perindoprilu pochodząca z badania EUROPA (*EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease*) [5] i jego analiz cząstkowych.

DOŚWIADCZENIA Z ZASTOSOWANIEM PERINDOPRILU W LECZENIU CAD

Perindopril należy do grupy inhibitorów ACE o wysokim powinowactwie do ACE związanej ze ścianą naczyń i mięśniem sercowym, co warunkuje znaczną aktywność przeciwmiażdżycową i kardioprotekcyjną, a w konsekwencji — skuteczność w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym.

Korzystne właściwości farmakologiczne, a zwłaszcza selektywność tkankowa perindoprilu stały się inspiracją do unikatowego, dużego, prospektywnego badania klinicznego EUROPA [5]. To wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie przeprowadzone

Tabela 2. Blokada układu renina–angiotensyna–aldosteron a ryzyko zawału serca w badaniach klinicznych z uwzględnieniem towarzyszącej farmakoterapii (najintensywniejszej w badaniu EUROPA) (opracowano na podstawie [5–9])

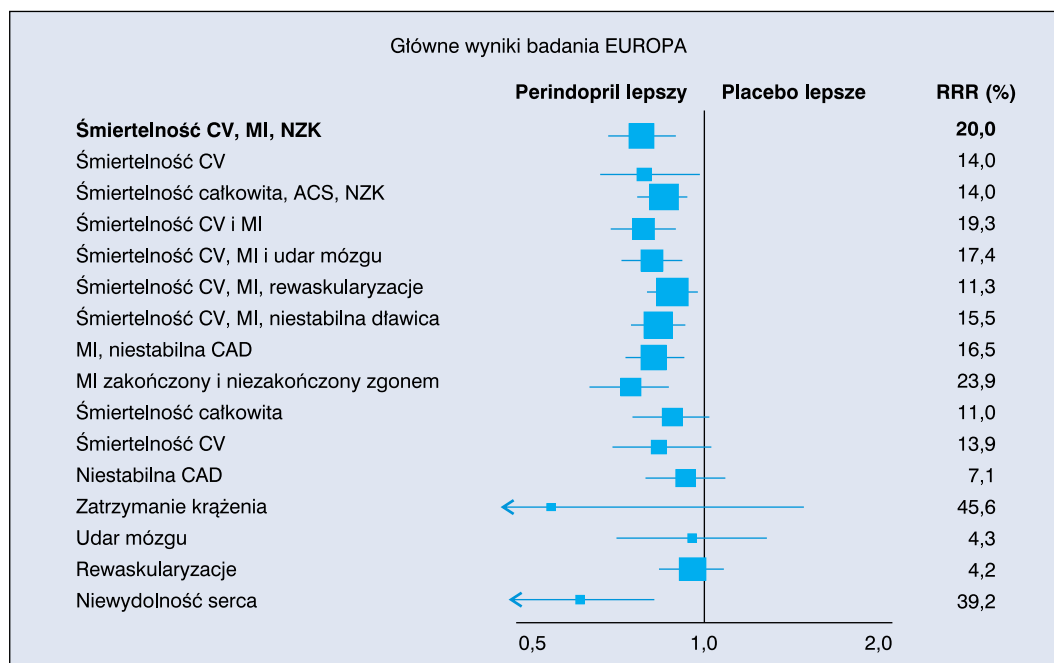
Badanie	EUROPA	HOPE	QUIET
Oceniany lek	Perindopril	Ramipril	Chinapril
Dawka dobowa	10 mg	10 mg	20 mg
Leczenie towarzyszące (odsetek populacji):			
• przeciwplatekcyjne	92%	75%	73%
• beta-adrenolityki	62%	39%	26%
• leki hipolipemizujące	58%	28%	< 1%
Obniżenie ryzyka zawału	24%	20%	NS (11%)

metodą podwójnie ślepej próby objęło 424 ośrodki w 24 krajach. Jego unikatowy charakter wynika z faktu, że jest jedynym dużym, prospektywnym badaniem wielo-środkowym poświęconym w celowany sposób ocenie efektów klinicznych blokady RAA u pacjentów z CAD. W badaniu EUROPA wykazano znaczne korzyści kliniczne ze stosowania perindoprilu w dużej grupie 13 655 pacjentów ze stabilną CAD bez cech niewydolności serca i z kontrolowanym ciśnieniem tętniczym. Celem badania była ocena wpływu perindoprilu w dawce 8 mg/dobę na ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z CAD poddanych standardowej terapii (kwas acetylosalicylowy [ASA, *acetylsalicylic acid*], beta-adrenolityk, statyny). W okresie wstępnym wszyscy pacjenci otrzymywali 4 mg perindoprilu doustnie raz/dobę, dodatkowo do standardowej terapii przez 2 tygodnie, następnie dawkę leku zwiększano do 8 mg raz/dobę — w grupie leczonej aktywnie (6110 chorych) była to dawka docelowa; podobnie jak w grupie otrzymującej placebo (6108 chorych) obserwację prowadzono przez 4,2 roku. Wyniki badania EUROPA okazały się korzystne — autorzy wykazali, że stosowanie perindoprilu w dawce 8 mg raz/dobę znamienne, o 20%, obniża ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (czyli zgonu sercowo-naczyniowego lub zawału serca ze skuteczną resuscytacją) w 4-letniej obserwacji. Wśród pacjentów z grupy leczonej perindoprilem pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 488 (8%) osób w porównaniu z 602 (10%) pacjentami z grupy przyjmującej placebo. Korzystny efekt działania perindoprilu pojawił się już po roku stosowania (obniżenie ryzyka o 10%) i stopniowo wzrastał w czasie obserwacji (ryc. 2).

Szczególną cechą programu EUROPA było bogactwo zaplanowanych badań pochodnych. W subanalizie PERSUADE (*PERindopril Substudy in Coronary Artery*

Disease and Diabetes) [10] oceniano korzyści ze stosowania perindoprilu u pacjentów ze stabilną CAD oraz współistniejącą cukrzycą w populacji badania EUROPA. Choroby układu krążenia są główną przyczyną zgonów oraz chorobowości w populacji chorych na cukrzycę, a efekty hamowania ACE u pacjentów z cukrzycą są szczególnie cenne, ponieważ ryzyko powikłań krążeniowych u tych osób wzrasta w konsekwencji nasilonej angiopatii. Ponadto, jak dowiedziono w wielu badaniach klinicznych, inhibitory ACE powodują obniżenie ryzyka rozwoju cukrzycy o ponad 20%. Do PERSUADE włączono aż 1502 osób — 12% (spośród 12 218) pacjentów z badania EUROPA, u których cukrzycę rozpoznano na początku badania. Zgodnie z protokołem badania pacjentów przydzielano do dwóch grup — leczonej perindoprilem lub przyjmującej placebo. Obserwacja trwała średnio 4,3 roku, a główny punkt końcowy, tj. zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca niezakończony zgonem, zatrzymanie akcji serca ze skuteczną resuscytacją, wystąpił u 122 pacjentów w grupie otrzymującej placebo i 91 w grupie leczonej perindoprilem, co odpowiada znamienneму obniżeniu ryzyka głównych powikłań o 19%. Z analizy tej wynika, że u chorych na cukrzycę ze stabilną CAD bez niewydolności serca, dzięki terapii perindoprilem, można uzyskać korzyści w postaci obniżenia ryzyka powikłań krążeniowych; są nie mniejsze niż w ogólnej populacji z chorobą niedokrwinną serca.

W kolejnym podbadaniu o nazwie PERSPECTIVE (*PERindopril's Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by IntraVascular ultrasound Evaluation*) [11], będącym subanalizą badania EUROPA, oceniono wpływ perindoprilu na progresję miażdżycy za pomocą ilościowej oceny blaszek w angiografii wieńcowej oraz ich objętości w ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS, *intra-vascular ultrasonographic*). Do badania włączono 244 pa-



Rycina 2. Wpływ leczenia perindoprilem na częstość występowania punktów końcowych w badaniu EUROPA (opracowano na podstawie [5]); RRR (*relative risk ratio*) — wskaźnik ryzyka względnego; CV (*cardiovascular*) — sercowo-naczyniowa; MI (*myocardial infarction*) — zawał serca; NZK — nagłe zatrzymanie krążenia; ACS (*acute coronary syndrome*) — ostry zespół wieńcowy; CAD (*coronary artery disease*) — choroba wieńcowa

cientów, przy czym ponad 70% z nich poddano leczeniu obniżającemu stężenie lipidów, 90% — leczeniu przeciwpłytkowemu, a 60% otrzymywało beta-adrenolityk. Po 3 latach obserwacji nie wykazano różnic pod względem wielkości blaszki miażdżycowej w grupie otrzymującej perindopril w porównaniu z placebo, co najprawdopodobniej wynika z optymalnej farmakoterapii statyną w obu grupach. Autorzy wnioskują, że korzystny efekt perindoprilu wykazany w badaniu EUROPA najprawdopodobniej był związany z poprawą funkcji śródbłonna, który wpływał na stabilność blaszki miażdżycowej, a nie na bezwzględną wielkość płytki — na taki wynik wpłynęły umiarkowany czas obserwacji i mniejsza liczebność badanej populacji [12].

Wpływ perindoprilu na funkcję śródbłonna ocenianą na podstawie reaktywności tętnicy ramiennej zależnej od przepływu analizowano w badaniu PERFECT (*PERindopril-Function of the Endothelium in Coronary Artery disease Trial*) [13]. Badanie przeprowadzono w 20 ośrodkach, w których przez 3 lata obserwowano grupę 333 pacjentów. Autorzy wykazali, że w grupie stosującej perindopril wartość wskaźnika funkcji śródbłonna (FMD, *flow-mediated dilatation*) wzrosła z 2,6% do 3,3% po 36 miesiącach stosowania wobec nieistotnej zmiany z 2,8% do 3,0% obserwowanej w grupie otrzymującej placebo. Autorzy udowodnili, że stosowanie perindoprilu u pacjentów

w badanych grupach spowodowało niewielką, ale istotną statystycznie poprawę FMD, co jest zgodne z rozumieniem mechanizmów działania przeciwmiażdżycowego inhibitorów ACE.

Należy także wspomnieć o badaniu PERGENE (*The PERindopril GENetic association*) [14] stanowiącym dużą subanalizę badania EUROPA, w której oceniano możliwość zastosowania profilowania farmakogenetycznego. Autorzy dowiedli, że warianty genetyczne związane z ACE, angiotensyną i proreniną były ważnymi wyznacznikami nadciśnienia tętniczego u pacjentów włączonych do badania EUROPA. Na podstawie ustaleń z badania PERGENE stwierdzono, że farmakogenetyczny wskaźnik, oparty na liczbie niekorzystnych alleli, definiuje podgrupę 75% pacjentów ze stabilną CAD w badaniu EUROPA, którzy wykazywali większe korzyści ze stosowania inhibitorów ACE.

Ostatnią z prospektywnych subanaliz, w której w sposób częściowy wyjaśniono skuteczność perindoprilu w badaniu EUROPA, jest badanie PERTINENT (*PERindopril — Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial*) [15]. Analizowano w nim wpływ perindoprilu na czynność śródbłonna ocenianą za pomocą czynnika von Willebranda (produkt prokoagulacyjny śródbłonna stanowiący biochemiczny marker jego dysfunkcji), którego powiązanie z powikłaniami zakrzepowymi potwierdzono we wcześniejszych doniesieniach.

W badaniu tym wykazano zmniejszenie występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych z czynnikiem von Willebranda w grupie otrzymującej perindopril po roku stosowania (z $p = 0,013$ do $p < 0,001$). Perindopril zwiększył, odpowiednio, o 27% ekspresję i aktywność śródbłonkowej syntezy tlenu azotu, jak również zmniejszył 31% apoptozę. Stwierdzono również znaczący spadek stężeń angiotensyny II i czynnika martwicy nowotworu α (TNF α , *tumor necrosis factor α*) oraz wzrost wartości bradykininy i biodostępności tlenu azotu.

Powyższe dane wskazują, że profil kliniczny działania perindoprilu odpowiada oczekiwanym wazoprotekcyjnym efektom inhibitorów ACE o wysokim powinowactwie do układu tkankowego RAA, dostarczając precyzyjnych i unikatowych, w grupie inhibitorów ACE, informacji o jego wpływie na poszczególne przedstawione mechanizmy patogenezy miażdżycy. Warto dodać, że są również negatywne wyniki badań nad inhibitorami ACE w CAD, co wyklucza efekt klasy [16]. W świetle przytoczonej puli dowodów nie dziwi fakt, że perindoprilu, jako jednego z nielicznych inhibitorów ACE, dotyczy zarejestrowane wskazanie do stosowania w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w grupie pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia CAD; nie jest to, w przeciwieństwie do działania hipotensyjnego, efekt klasy (przekonują o tym niezakończone powodzeniem wyniki badań PEACE, CAMELOT czy QUIET).

INHIBITORY ACE W PREWENCJI WTÓRNEJ

— PACJENCI PO ZAWALE SERCA

Szczególną grupą wysokiego ryzyka są pacjenci po przebytych zawale serca. Inhibitory ACE zmniejszają u nich zachorowalność oraz śmiertelność, także po rewaskularyzacji oraz CABG bez niewydolności serca, a kilka z nich, takie jak lisinopril, trandolapril czy zofenopril, badano selektywnie w odniesieniu do zawału. Warto w tym kontekście podkreślić, że w przedstawionym już badaniu EUROPA udowodniono korzystny wpływ stosowania perindoprilu w szerokiej populacji pacjentów z CAD, niezależnie od obecności lub nieobecności czynników ryzyka, takich jak: wiek, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zawał serca oraz rewaskularyzacja. Autorzy udowodnili także obniżenie ryzyka wystąpienia głównego punktu końcowego o 23,4% w grupie z przebytych zawałem i o 17,4% u chorych po rewaskularyzacji [9]. Fakty te są spójne z danymi z badań obserwacyjnych. Analiza przeprowadzona przez Pilote i wsp. [17] była poświęcona zależności między podawaniem inhibitora ACE

a śmiertelnością u pacjentów po przebytych ostrym zespole wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*). Ocenie poddano 2-letnią śmiertelność u pacjentów po 65. roku życia zależnie od rodzaju przyjmowanego inhibitora ACE zalecanego przy wypisaniu ze szpitala. Grupa badana stanowiła łącznie 18 453 pacjentów po ACS, spośród których tylko u 41% (7512 chorych) przy wypisie stosowano inhibitor ACE. Autorzy analizy oceniali skuteczność tego leku w zakresie poprawy przeżycia u pacjentów po ACS — najkorzystniejszy efekt kliniczny wykazano u osób leczonych ramipilem i perindopilem [17].

POZYCJA INHIBITORÓW ACE U PACJENTÓW O WYSOKIM RYZYKU WIEŃCOWYM W ŚWIETLE WYTYCZNYCH

Inhibitory ACE stanowią pierwszoplanową grupę leków stosowanych w prewencji powikłań schorzeń układu krążenia. W najstarszym historycznie wskazaniu w standardach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) zalecano stosowanie inhibitorów ACE u wszystkich pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory ($< 40\%$) oraz u pacjentów z przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami niewydolności serca z wyłączeniem dwóch przeciwwskazań — niskich wartości ciśnienia tętniczego i hipowolemii (klasa zaleceń I, poziom dowodów B) [18]. Zastosowanie inhibitorów ACE u osób we wczesnym okresie zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) przyczynia się do istotnego zmniejszenia umieralności w okresie 30-dniowym, chociaż nie rozstrzygnięto jednoznacznie, czy leki z tej grupy należy podawać wszystkim pacjentom, czy tylko obciążonym wysokim ryzykiem wieńcowym. Inhibitory ACE są obecnie zalecane u pacjentów ze STEMI, począwszy od pierwszych 24 godzin zawału, u osób z cechami niewydolności serca, dysfunkcją lewej komory, cukrzycą lub zawałem ściany przedniej (I A), lecz należy rozważyć ich prewencyjne zastosowanie u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań (IIa A). W przypadku nietolerancji inhibitorów ACE, i tylko wtedy, zaleca się stosowanie antagonistów receptorów dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor blockers*) (walsartan) (I B) [18].

W wytycznych ESC zaleca się stosowanie inhibitorów ACE w populacji ogólnej u pacjentów ze stabilną CAD, zwłaszcza w przypadku współistnienia nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory do 40% lub mniej, cukrzycy lub przewlekłej choroby nerek (przy braku przeciwwskazań do ich stosowania) (I A) [19].

Należy także pamiętać, że stosowanie inhibitorów ACE powinno być rozważone u pacjentów z klinicznie potwierdzoną miażdżycą tętnic, natomiast nie jest uzasadnione w prewencji pierwotnej. Warto podkreślić, że we współczesnych wytycznych [20] silnie wspiera się stosowanie leków o potwierdzonej (jak np. perindopril w badaniach EUROPA lub PROSPECT) skuteczności, odrzucając założenie efektu klasy w obrębie grupy inhibitorów ACE. Rola ARB jest w tym przypadku zawężona do grupy pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem krążeniowym, ze stabilną chorobą CAD lub innymi postaciami schorzeń miażdżycowych jedynie w przypadku nietolerancji inhibitora ACE.

INHIBITORY ACE KONTRA ARB

— NAJNOWSZE PORÓWNIANIA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ

Antagoniści receptorów dla angiotensyny II — sartany są alternatywą dla pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów ACE. Publikacje z ostatnich lat wskazują jednak coraz dobitniej, że między tymi grupami leków istnieją znaczące różnice w zakresie efektach terapeutycznych, zrozumiałe w świetle mechanizmów ich działania. Wśród typowych wskazań dla obu grup leków pełna zamiennność dotyczy jedynie niepowikłanego nadciśnienia tętniczego, nie oznacza ona jednak równoważności terapeutycznej.

Wśród przeciwwskazań do stosowania inhibitorów ACE wyróżnia się: obrzęk naczynioruchowy, obustronne zwężanie tętnic nerkowych lub zwężenie jednej tętnicy nerkowej, zwężanie drogi odpływu w kardiomiopatii przerostowej, ciężką stenozę aortalną, ciężką, stężenie potasu ponad 5 mmol/l oraz kreatyniny więcej niż 220 μ mol/l. Poza pierwszym z wymienionych są to także przeciwwskazania do podawania ARB; typowe sytuacje, w których rozważa się zmianę leku na ARB, stanowi wystąpienie działań niepożądanych, przede wszystkim kaszlu. Należy podkreślić, że jego częstość w przypadku stosowania leku z grupy inhibitorów ACE jest zróżnicowana, a do najlepiej tolerowanych w dużych populacjach należał perindopril.

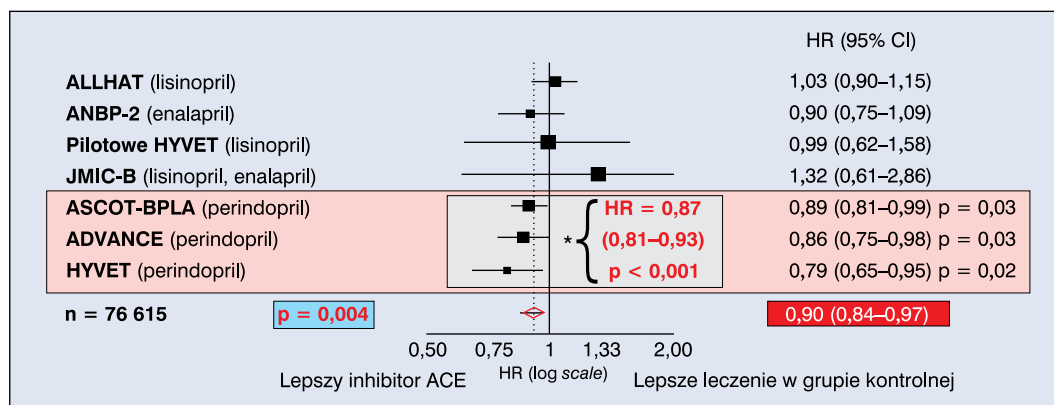
Bezpośrednie porównania skuteczności terapeutycznej ARB i inhibitorów ACE w kluczowych wskazaniach są nieliczne. Nie udowodniono w badaniach prospektywnych różnic w zakresie kluczowych wyników leczenia niewydolności serca lub nadciśnienia tętniczego za pomocą inhibitorów ACE lub ARB. Leki z obu grup obniżają ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, choć siła tego efektu nie jest jednorodna wśród sartanów [21]. Dane dotyczące korzyści płynących

ze stosowania ARB w prewencji powikłań krążeniowych u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem krążeniowym dotyczą przede wszystkim telmisartanu (program ONTARGET/TRANSCEND [Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial]) [22] — w protokole *non-inferiority* telmisartan nie okazał się ustępować ramipriłowi. Wątpliwości co do siły ochrony pogłębiają jednak wyniki badania TRANSCEND [23], w którym u nietolerujących inhibitorów ACE pacjentów nie osiągnięto głównego celu prewencyjnego, a liczba zgonów była nawet nieco wyższa (nieznamiennie) niż w grupie otrzymującej placebo.

Możliwe różnice pod względem skuteczności klinicznej wyłaniają się jednak z coraz doskonalszych metaanaliz (muszą one zastępować bezpośrednie porównania, które najprawdopodobniej nie zostaną nigdy przeprowadzone). Jej podłożem może być między innymi fakt, że ARB w przeciwieństwie do inhibitorów ACE powodują wzrost stężeń angiotensyny II, a nie prowadzą do poprawy funkcji śródbłonna poprzez zwiększenie wartości bradykininy. Najnowsze metaanalizy sugerują jednak, że różnice w mechanizmie działania mogą się przekładać na efekty terapii szczególnie u chorych z nadciśnieniem tętniczym, a także w populacjach o wysokim ryzyku krążeniowym.

Różnice w efekcie klasy między inhibitorami ACE a ARB są podnoszone od około dekady [24]. W publikacji Straussa i wsp. [25] wskazano, że stosowanie ARB może wpłynąć na zwiększone ryzyko wystąpienia zawałów serca w porównaniu z inhibitorami ACE. Obserwacja ta dotyczy grupy leków, która skądinąd wykazuje, potwierdzony w wielu badaniach klinicznych, korzystny wpływ na obniżenie ciśnienia tętniczego, leczenie i prewencję niewydolności serca, nerek oraz udarów mózgu. Tak zwany paradoks sartanów może zostać wytłumaczony faktem stymulacji receptora AT₂, (co może powodować efekty proaterogenne i prozapalne) oraz braku potencjalizacji działania bradykininy, przekładając się w konsekwencji na mniejsze korzyści w leczeniu wielu grup pacjentów.

W niedawnej publikacji van Vark i wsp. [26] przeanalizowali 20 prób klinicznych przeprowadzonych w okresie od stycznia 2000 roku do marca 2011 roku, w których porównano aktywne leczenie (inhibitorem ACE lub sartanem) z podawaniem placebo w grupach co najmniej w 2/3 złożonych z pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Analizowana grupa obejmowała 158 998 pacjentów, spośród których 71 401 przyjmowało inhibitory układu RAA, a 87 587 leczono porównawczo. Wykazano zmniejszenie śmiertelności ogólnej o 5% oraz 7-procentowe



Rycina 3. Badania kontrolowane z użyciem inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) a zmniejszenie śmiertelności całkowitej w metaanalizie van Vark (opracowano na podstawie [26]); *13-procentowe zmniejszenie śmiertelności w badaniach z zastosowaniem perindoprilu; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

zmniejszenie śmiertelności z przyczyn krążeniowych w trakcie 4-letniej obserwacji u pacjentów stosujących inhibitory układu RAA. Najbardziej prowokujący wniosek omawianej analizy stanowi fakt, że sartany nie zmniejszały śmiertelności w tej populacji, a cała obserwowana korzyść zależała od badań nad inhibitorami ACE (10-proc. spadek ryzyka zgonu), a w szczególności od 3 badań klinicznych opartych na leczeniu perindoprilem (śmiertelność niższa o 13%) (ryc. 3). Taki sygnał dotyczący wpływu na wszystkie najważniejsze cele leczenia, włącznie ze śmiertelnością ogólną, pojawiał się już we wcześniejszych metaanalizach pacjentów leczonych perindoprilem w prospektywnych badaniach klinicznych [27].

W ostatnim okresie pojawiły się dane mogące sugerować szczególną pozycję inhibitorów ACE wśród leków hipotensyjnych stosowanych u chorych na cukrzycę. Wu i wsp. [28] przeprowadzili metaanalizę 63 badań klinicznych z wykorzystaniem leków hipotensyjnych (inhibitory ACE, ARB, beta-adrenolityki, antagoniści wapnia, leki moczopędne) u chorych na cukrzycę, wykazując najskuteczniejsze działanie nefroprotektoryjne u pacjentów stosujących inhibitory ACE, co potwierdza zasadność stosowania leków z tej grupy u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym. Ponadto kombinacja inhibitora ACE i antagonisty wapnia została wskazana jako najskuteczniejsze zestawienie leków hipotensyjnych dla tej grupy chorych. Takie obserwacje, nieograniczające się do populacji osób z cukrzycą, są w dużej mierze oparte na doświadczeniach z leczeniem perindoprilem i amlodipiną w badaniu ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial*); kombinacja ta wykazuje się szczególnie dobrze poznaną synergią, potwierdzaną także w subanalizach innych badań z zastosowaniem perindoprilu [29]. Kolejna

metaanaliza dotycząca chorych na cukrzycę [30] sugeruje, że niezależnie od współistnienia nadciśnienia tętniczego efekty leczenia inhibitorami ACE są najkorzystniejsze, z wyraźną przewagą nad sartanami, niechroniącymi przed zawałem i niezmnijającymi śmiertelności.

W ocenie wyników blokady układu RAA stosowanej z innymi wskazań niż nadciśnienie tętnicze bardzo zbliżone obserwacje przyniosła metaanaliza badań nad blokadą tego układu w grupach pacjentów o wysokim ryzyku krążeniowym [31], u których wpływ sartanów ograniczał się do obniżenia ryzyka udarów, w przypadku inhibitorów ACE zaś rozciągał się także na prewencję zawału i poprawę przeżycia. Podobne wyniki opublikowali Savarese i wsp. [32] analizujący ponad 108 tys. pacjentów bez niewydolności serca, u których jedynie inhibitory ACE, ale nie ARB, poprawiały globalne przeżycie i chroniły przed zawałem oraz niewydolnością serca. Ta silniejsza i bardziej wszechstronna ochrona potwierdza się również w niedawnej publikacji, w której porównano zasadność stosowania inhibitorów ACE lub ARB po przebytych ACS leczonym koronaroplastyką w obserwacji 5-letniej [33]. W badaniu tym wykazano, że pacjentów przyjmujących inhibitor ACE lub ARB cechuje (odpowiednio o 30% i 21%) wyższy odsetek 5-letniego przeżycia po ACS w porównaniu z placebo, ale już od 2. roku obserwacji stosowanie inhibitorów ACE u pacjentów po ACS wiązało się ze znaczącą redukcją liczby zgonów w porównaniu z grupą leczoną ARB.

PODSUMOWANIE

Jak udowodniono w wielu wielośrodkowych badaniach klinicznych, inhibitory ACE są kluczową grupą leków zmniejszających częstość występowania powikłań

krążeniowych u pacjentów z niewydolnością serca, dysfunkcją lewej komory, u osób po zawale serca oraz innych grup chorych o wysokim ryzyku powikłań ze strony układu krążenia. Bogata pula dowodów, usystematyzowanych w ostatnich latach w formie przekonujących metaanaliz, dowodzi braku równoważności w zakresie efektów narządowych podczas terapii inhibitorami ACE oraz ARB. Inhibitory ACE, ze względu na wielokierunkowe działanie oraz udowodnione w licznych badaniach klinicznych korzyści, w tym zmniejszenie śmiertelności, wysuwają się na czoło leków stosowanych współcześnie w prewencji u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem krążeniowym. Szczególnie należy podkreślić dobrze poznane korzyści wynikające ze stosowania w takim wskazaniu perindoprilu, którego walory uwypuklają niedawno opublikowane metaanalizy.

PIŚMIENNICTWO

- López-Sendón J., Swedberg K., McMurray J. i wsp.; Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1454–1470.
- Dagenais G.R., Pogue J., Fox K., Simoons M.L., Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368: 581–588.
- Ceconi C., Francolini G., Olivares A. i wsp. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur. J. Pharmacol.* 2007; 577: 1–6.
- Ceconi C., Francolini G., Bastianon D. i wsp. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2007; 21: 423–429.
- Fox K.M.; EUROPA 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.
- Grajek S. Krajobraz po PEACE. Czy wszystkie inhibitory ACE działają jednakowo? *Folia Cardiol.* 2005; 12: 145–152.
- Yusuf S., Sleight P., Pogue J. 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.
- DREAM Trial Investigators, Bosch J., Yusuf S., Gerstein H.C. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1551–1562.
- Bertrand M.E., Fox K.M., Remme W.J., Ferrari R., Simoons M.L. Angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril in patients with prior myocardial infarction and/or revascularization: a subgroup analysis of the EUROPA trial. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2009; 102: 89–96.
- Daly C.A., Fox K.M., Remme W.J. i wsp. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1369–1378.
- Rodriguez-Granillo G.A., Vos J., Bruining N. i wsp. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the PERindopril's Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by An-giography and IntraVascular Ultrasound Evaluation [PERSPECTIVE] Study). *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 159–163.
- Bruining N., de Winter S., Roelandt J.R. i wsp. Coronary calcium significantly affects quantitative analysis of coronary ultrasound: importance for atherosclerosis progression/regression studies. *Coron. Artery Dis.* 2009; 20: 409–414.
- Bots M.L., Remme W.J., Lüscher T.F. i wsp. ACE inhibition and endothelial function: main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA Trial. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2007; 21: 269–279.
- Bruugs J.J., de Maat M.P., Danser A.H.J. i wsp. Individualised therapy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in stable coronary artery disease: overview of the primary results of the PERindopril GENETic association (PERGENE) study. *Neth. Heart J.* 2012; 20: 24–32.
- Ceconi C., Fox K.M., Remme W.J. i wsp. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc. Res.* 2007; 73: 237–246.
- The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2058–2068.
- Pilote L., Abrahamowicz M., Rodrigues E., Eisenberg M.J., Rahme E. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? *Ann. Intern. Med.* 2004; 141: 102–112.
- Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrym zawale serca z uniesieniem odcinka ST. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawale serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST. *Kardiol. Pol.* 2012; 70 (supl. VI): S255–S318.
- Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej w 2013 roku. *Kardiol. Pol.* 2013; 71 (supl. X): 243–318.
- Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. *Kardiol. Pol.* 2011; 69 (supl. V): S203–S270.
- Chang C.H., Chang Y.C., Wu L.C. i wsp. Different angiotensin receptor blockers and incidence of diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2014; 13: 91.
- The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1547–1559.
- Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators; 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.
- Grajek S. Czy inhibitory receptora angiotensyny zwiększają ryzyko zawału serca? Krajobraz po badaniu ONTARGET. *Kardiol. Pol.* 2008; 66: 1313–1324.
- Strauss M.H., Hall A.S. Unraveling the ARB-MI paradox: angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction. *Circulation* 2006; 114: 838–854.
- 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.
- Bruugs J.J., Ninomiya T., Boersma E. i wsp. The consistency of the treatment effect of an ACE-inhibitor based treatment regimen

- in patients with vascular disease or high risk of vascular disease: a combined analysis of individual data of ADVANCE, EUROPA, and PROGRESS trials. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1385–1394.
28. Wu H.Y., Huang J.W., Lin H.J. i wsp. Comparative effectiveness of renin–angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f6008. doi: 10.1136/bmj.f6008.
 29. Bertrand M.E., Ferrari R., Remme W.J. i wsp. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am. Heart J.* 2010; 159: 795–802.
 30. Cheng J., Zhang W., Zhang X. i wsp. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2014; 174: 773–785.
 31. Ong H.T., Ong L.M., Ho J.J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin-receptor blockers (ARBs) in patients at high risk of cardiovascular events: a meta-analysis of 10 randomised placebo-controlled trials. *ISRN Cardiol.* 2013; 2013: 478597. doi: 10.1155/2013/478597.
 32. Savarese G., Costanzo P., Cleland J.G. i wsp. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 131–142.
 33. Hara M., Sakata Y., Nakatani D. i wsp. Comparison of 5-year survival after acute myocardial infarction using angiotensin-converting enzyme inhibitor versus angiotensin II receptor blocker. *Am. J. Cardiol.* 2014; 114: 1–8.