

Inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora angiotensyny II – metaanaliza 38 randomizowanych badań na temat wpływu leków hamujących układ renina–angiotensyna–aldosteron na ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z niewydolnością serca

Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers – a meta-analysis of 38 randomized studies on impact of renin–angiotensin–aldosterone inhibitors on cardiovascular risk in patients with heart failure

Maciej Krzysztof Kluk

I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

Ze względu na wzrastającą częstość występowania niewydolności serca (HF, *heart failure*) w populacji dorosłych pacjentów istotnym celem badań jest skuteczne ograniczenie poważnych powikłań HF, w tym przede wszystkim zgonów. Do metod farmakologicznej redukcji ryzyka zgonu z powodu HF zaliczono według rekomendacji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) leki hamujące aktywność osi renina–angiotensyna–aldosteron (RAA, *renin–angiotensin–aldosterone*) – inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) oraz antagonistów receptora dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor blockers*). Autorzy prezentowanej metaanalizy przeanalizowali dostępne dane z badań randomizowanych dotyczących wpływu inhibitorów ACE i ARB na śmiertelność u pacjentów z HF w celu potwierdzenia korzystnych efektów obu grup leków oraz wyjaśnienia wątpliwości dotyczących różnic między obiema grupami w działaniu na różne podgrupy pacjentów (np. istotne zmniejszenie śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej w grupie chorych na HF cukrzyce przyjmujących inhibitory ACE, czego nie udowodniono w odniesieniu do ARB).

Celem metaanalizy była ocena skuteczności inhibitorów ACE i ARB w redukcji śmiertelności ogólnej oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów z HF. Autorzy dokonali przeglądu danych z baz *PubMed*, *EMBASE* oraz *Cochrane* od listopada 1977 roku do czerwca 2017 roku, biorąc pod uwagę wyłącznie badania randomizowane. Kryteriami włączenia były również: HF z obniżoną funkcją skurczową lewej komory (wartość frakcji wyrzutowej $\leq 45\%$), średni czas obserwacji dłuższy niż 12 miesięcy, porównanie leczenia dowolnym lekiem z grupy inhibitorów ACE lub ARB w dowolnej dawce z podawaniem placebo, braku leczenia lub innych leków, punkt końcowy w postaci śmiertelności ogólnej lub sercowo-naczyniowej. Różnice w heterogenności grup pacjentów pod względem wieku, podłoża HF, wartości frakcji wyrzutowej lewej komory oraz okresu obserwacji oceniono metodą metaregresji.

Do analizy włączono dane z 38 badań randomizowanych po uprzedniej ocenie łącznie 1002 artykułów z zakresu metaanalizy. W 23 badaniach porównywano inhibitory ACE z innym leczeniem lub placebo (umiarkowana heterogenność grup), w 9 badaniach – inhibitory ACE z ARB, zaś w 6 przypadkach – ARB z inhibitorami ACEI lub placebo

Tabela 1. Wpływ inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) na śmiertelność całkowitą oraz sercowo-naczyniową u pacjentów z niewydolnością serca

Inhibitory ACE v.	Placebo	Aktywne leczenie	ARB
Śmiertelność całkowita	R 0,82	R 0,94	R 0,95
	95% CI: 0,76–0,89	95% CI: 0,80–1,10	95% CI: 0,85–1,07
	p < 0,001	p = NS	p = NS
Łącznie (n = 19 411)		R 0,89	
		95% CI: 0,83–0,96	
		p < 0,001	
Śmiertelność sercowo-naczyniowa	R 0,81	R 0,80	R 0,95
	95% CI: 0,73–0,89	95% CI: 0,57–1,11	95% CI: 0,83–1,10
	p < 0,001	p = NS	p = NS
Łącznie (n = 14 019)		R 0,86	
		95% CI: 0,78–0,94	
		p = 0,001	

ARB (*angiotensin receptor blockers*) – antagoniści receptora dla angiotensyny II; CI (*confidence interval*) – przedział ufności; NS – nieistotne statystycznie

Tabela 2. Wpływ antagonistów receptora dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor blockers*) na śmiertelność całkowitą oraz sercowo-naczyniową u pacjentów z niewydolnością serca

ARB v.	Placebo	Inhibitory ACE
Śmiertelność całkowita	R 0,98	R 1,05
	95% CI: 0,90–1,07	95% CI: 0,99–1,12
	p = NS	p = NS
Łącznie (n = 14 879)		R 1,03
		95% CI: 0,98–1,08
		p = NS
Śmiertelność sercowo-naczyniowa	R 0,94	R 1,05
	95% CI: 0,84–1,05	95% CI: 0,95–1,21
	p = NS	p = NS
Łącznie (n = 14 344)		R 1,01
		95% CI: 0,92–1,12
		p = NS

ACE (*angiotensin-converting enzyme*) – konwertaza angiotensyny; CI (*confidence interval*) – przedział ufności; NS – nieistotne statystycznie

(heterogenność grup nieistotna statystycznie). Łączna liczba włączonych pacjentów wynosiła 47 662, przy średnim okresie obserwacji od 12 tygodni do 4,5 roku.

Wyniki przedstawiono w tabelach 1 i 2. Udowodniono istotną statystycznie 11-procentową redukcję ryzyka wszystkich zgonów oraz 14-procentowe obniżenie ryzyka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w przypadku leczenia inhibitorami ACE (w czym główny udział miały porównania z placebo). Wpływ inhibitorów ACE na śmiertelność ogólną zależał od rodzaju leku (istotny statystycznie w przypadku

kaptoprilu oraz innych inhibitorów ACE łącznie, nieistotny w przypadku enalaprilu) oraz był istotny u pacjentów z wartością frakcji wyrzutowej większą lub równą 35% w przeciwieństwie do pacjentów z istotną dysfunkcją skurczową (< 35%), co może odzwierciedlać gorszy stan kliniczny osób z tej podgrupy. W odniesieniu do ARB nie udowodniono istotności statystycznej w zakresie redukcji obu punktów końcowych.

Do ograniczeń badania zaliczono: odwzorowanie populacji włączonej do kontrolowanych badań randomizowanych

(co może nie odpowiadać populacji rzeczywiście leczonej w praktyce klinicznej), liczne różnice kliniczne między populacjami, między innymi dotyczące podłoża HF. Różne były również preparaty oraz dawki w zależności od badania. Poza tym nie uwzględniono aspektu różnic wpływu leków zależnie od pochodzenia etnicznego pacjentów.

Inhibitory ACE, w przeciwieństwie do ARB, wykazują udowodniony korzystny wpływ na ograniczenie śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej u pacjentów z HF. Z tego powodu inhibitory ACE stanowią leczenie pierwszego wyboru u tych chorych niezależnie od etiologii.

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Tai C, Gan T, Zou L, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on cardiovascular events in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017; 17(1): 257, doi: [10.1186/s12872-017-0686-z](https://doi.org/10.1186/s12872-017-0686-z), indexed in Pubmed: 28982370.
2. /s12872-017-0686-z, indexed in Pubmed: 28982370.