

# Czy inhibitory receptora angiotensyny zwiększają ryzyko zawału serca? Krajobraz po badaniu ONTARGET

Do angiotensin receptor blockers increased the risk of myocardial infarction?

The landscape after ONTARGET study

## Część I

Stefan Grajek

I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

**Słowa kluczowe:** sartany, inhibitory konwertazy, ryzyko zawału serca

**Key words:** ARBs, ACE-Is, risk of myocardial infarction

Kardiologia Pol 2008; 66: 1313-1324

### Przegląd badań z randomizacją poprzedzających badanie ONTARGET

Pytanie zawarte w tytule sformułowane po raz pierwszy w 2004 r. po przedstawieniu wyników badania VALUE [1]. W grupie leczonej walsartanem w porównaniu z chorymi leczonymi amlodypiną obserwowano istotny, 19-procentowy wzrost ryzyka zawału serca. Po miesiącu leczenia średnia redukcja ciśnienia tętniczego była w grupie amlodypiny większa i różnica wynosiła 4,0/2,1 mmHg, po roku zaś zaledwie 1,5/1,3 mmHg na niekorzyść walsartanu. Szczegółowa analiza zmian ciśnienia tętniczego wykazała, że lepsza jego kontrola jest najistotniejszym czynnikiem determinującym redukcję takich punktów końcowych, jak: udary mózgu, zgony, niewydolność krążenia i złożony punkt końcowy (z wyjątkiem zawału serca?) [2]. Subodh Verma, komentując metaanalizę porównującą ACE-Is (inhibitory enzymu konwertującego) z ARBs (inhibitory receptora angiotensyny) zaprezentowaną w tym samym roku przez G. Strippoli [3] – badanie to omówimy w dalszej części – po raz pierwszy postawił pytanie, czy sartany mogą prowadzić do zawału serca. Nadto zasugerował powinność informowania chorych leczonych walsartanem o niekorzystnym wpływie leku na prewencję zawału serca [4]. Ten kontrowersyjny komentarz zainicjował burzliwą dyskusję w środowisku medycznym na temat skuteczności ARBs i ACE-Is w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych.

Pierwsze duże badania z randomizacją porównujące ACE-I (kaptopryl) i ARB (losartan) to ELITE i ELITE II. W przeciwieństwie do mniejszego (722 chorych) i krótkiego

(48 tygodni) badania ELITE [5], w którym obserwowano w grupie leczonej losartanem istotną redukcję śmiertelności całkowitej, wyniki ELITE II (3153 chorych, 555 dni obserwacji) nie potwierdziły tych obiecujących rezultatów [6]. Śmiertelność całkowita, jakkolwiek nieistotna, była niższa w grupie kaptoprylu niż losartanu – 15,9 vs 17,7%. W grupie leczonej losartanem w porównaniu z chorymi zażywającymi kaptopryl istotnie częstsze były nagłe zgony – 8,2 vs 6,4%, HR 1,3 (1,0–1,69). W metaanalizie dotyczącej chorych z niewydolnością krążenia i obejmującej badania z lat 1995–2000 nie wykazano istotnego wpływu sartanów (w porównaniu z placebo) na śmiertelność całkowitą [7]. Z kolei w porównaniu z ACE-Is sartany o 9% zwiększały śmiertelność całkowitą, jakkolwiek nie była to różnica istotna statystycznie – OR 1,09, (0,92–1,29) [7]. W 2001 r. opublikowano wyniki dwóch dużych badań z randomizacją porównujących sartany z innym lekiem hipotensyjnym lub placebo u chorych z nefropatią cukrzycową: IDNT (irbesartan) i RENAAL (losartan) [8–10]. W obu pierwotny punkt końcowy obejmował poziom kreatyniny w surowicy, progresję niewydolności nerek i zgon z jakiegokolwiek przyczyny. W obu osiągnięto istotną redukcję powikłań nefrologicznych i nie uzyskano podobnie korzystnych rezultatów w zakresie powikłań sercowo-naczyniowych (wtórny punkt końcowy). W badaniu IDNT zgony sercowo-naczyniowe nie różniły się istotnie między grupami chorych zażywających irbesartan, amlodypinę lub placebo. Zawał serca istotnie rzadziej obserwowano w grupie leczonej amlodypiną vs placebo – HR 0,58 (0,37–0,92). Irbesartan w porówna-

---

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Stefan Grajek, I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, tel.: +48 61 854 91 46, +48 601 740 272, faks: +48 61 854 90 94, e-mail: stefan.grajek@wp.pl, stefan.grajek@sk1.am.poznan.pl

niu z placebo nie redukował liczby zawałów serca, natomiast w bezpośrednim porównaniu z amlodypiną wyraźnie zwiększał ryzyko zawału serca – HR 1,54 (0,97–2,45),  $p < 0,068$  [7, 8]. Nadto w porównaniu z amlodypiną, w grupie leczonej irbesartanem obserwowano nieistotny, ale bardzo wyraźny (49%) wzrost liczby udarów mózgu. Redukcja ciśnienia tętniczego była niemal identyczna w grupach leczonych irbesartanem i amlodypiną i nieco większa w porównaniu z grupą placebo. W badaniu RENAAL [10], pomimo znacznego odsetka powikłań sercowo-naczyniowych rejestrowanych w trakcie 4-letniej obserwacji w grupach leczonych losartanem (32,5%) i placebo (35,2%), nie obserwowano istotnej redukcji tych zdarzeń w ramieniu aktywnego leczenia. Różnica ciśnienia tętniczego po 4 latach między grupą amlodypiny i placebo wynosiła zaledwie 2/0 mmHg i oczywiście była nieistotna. W obu badaniach uderza dyskrepancja między korzystnym wpływem sartanów na parametry nefrologiczne i całkowitym brakiem podobnego efektu w zakresie powikłań sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności całkowitej. Pomimo znacznych odsetków chorych z tymi powikłaniami ani losartan, ani irbesartan nie wykazały spodziewanego i oczekiwanego działania naczynioprotekcyjnego. W interesującej metaanalizie (dotyczącej tylko chorych z nadciśnieniem tętniczym i nefropatią cukrzycową, nadto uwzględniającej powyższe dwa badania) Strippoli i wsp. [3] wykazali, że inhibitory enzymu konwertującego w przeciwieństwie do sartanów istotnie redukowały śmiertelność całkowitą, ACE-Is vs placebo – OR 0,79 (0,63–0,99), ARBs vs placebo – OR 0,99 (0,85–1,17). Obie grupy leków istotnie poprawiały parametry nefrologiczne. W 2002 r. opublikowano wyniki badania OPTIMAAL U chorych wysokiego ryzyka po zawałe serca porównywano wpływ losartanu (50 mg dziennie) i kaptoprylu (50 mg dziennie) na śmiertelność całkowitą [11]. Parametr ten nie różnicował istotnie chorych, jakkolwiek zgony wyraźnie częściej występowały w grupie losartanu – 18,2 vs 16,4% w grupie kaptoprylu, HR 1,13 (0,99–1,28),  $p < 0,069$ . Istotnie częściej obserwowano zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie losartanu 15,3 vs 13,3% grupa kaptoprylu, HR 1,17 (1,01–1,34),  $p < 0,032$ . Zawał serca obserwowano u podobnego odsetka chorych – 14,0 vs 13,9%. Wyniki tych badań dowodzą, że w populacjach wysokiego ryzyka większe korzyści kliniczne uzyskujemy, stosując ACE-Is niż ARBs. W 2003 r. opublikowano wyniki badań programu badawczego CHARM. Dotyczył on oceny kandesartanu i składał się z trzech odrębnych badań: CHARM-Alternative, CHARM-Added, CHARM-Preserved [12–15]. To ostatnie dotyczyło chorych z niewydolnością rozkurczową, u których kandesartan w porównaniu z placebo nie wykazał jakiegokolwiek wpływu na śmiertelność całkowitą i zdarzenia sercowo-naczyniowe [14]. Na wynik mógł wpłynąć fakt, że zarówno w grupie sartanu, jak i placebo ok. 19% chorych pobierało niekontrolowany inhibitor konwertazy, nadto wyjątkowość badanej populacji utrudnia interpretację.

Z kolei CHARM-Alternative było jedynym badaniem tego programu, w którym w grupach placebo i kandesartanu rzeczywiście nie stosowano ACE-Is (do badania włączono chorych nietolerujących ACE-Is). W grupie kandesartanu, mimo spadku ciśnienia tętniczego o 4,4/3,9 mmHg, istotnie częściej obserwowano zawał serca – 7,4 vs 4,7%, OR 1,52 (1,06–2,18),  $p < 0,025$ . W badaniu CHARM-Added 99,8% osób w grupie placebo i 100% w grupie kandesartanu stosowało niekontrolowany inhibitor konwertazy. W istocie zatem porównywano leczenie skojarzone kandesartanem i ACE-Is z ACE-Is, co w znacznym stopniu utrudnia interpretację. Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych były istotnie rzadsze w grupie terapii skojarzonej – 23,7 vs 27,3% ( $p < 0,029$ ), podobnie jak zawały serca – 3,4 vs 5,4% ( $p < 0,012$ ). Łączna interpretacja wyników całego programu (CHARM-Overall) – co zdarza się niektórym autorom przy konstruowaniu metaanaliz – jest niewłaściwa z następujących powodów:

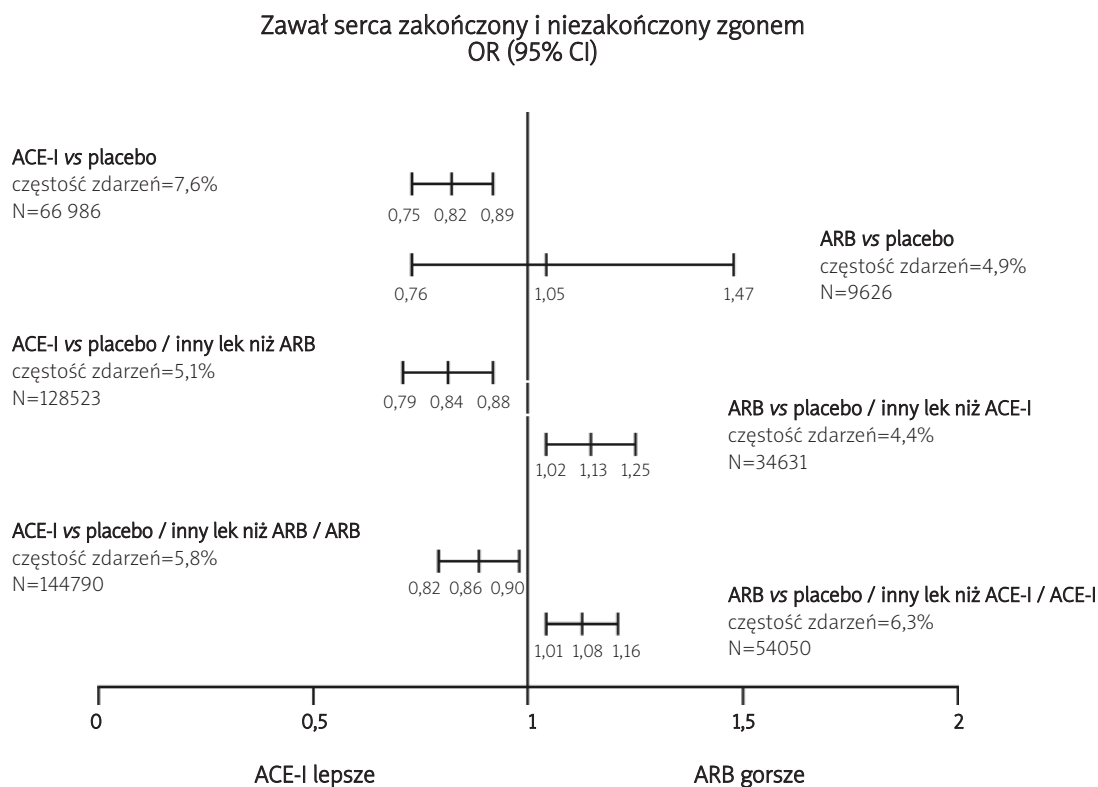
1. Badano różne populacje (*systolic and diastolic dysfunction*).
2. Jedynie w CHARM-Alternative porównywano rzeczywiście kandesartan z placebo.
3. Skuteczność kandesartanu była istotnie lepsza, gdy chory równocześnie stosowali rekomendowane (duże) dawki ACE-I (CHARM-Added).
4. Podobnie, skojarzona terapia kandesartanem z rekomendowanymi dawkami beta-blokerów gwarantowała istotny spadek częstości występowania pierwotnego punktu końcowego (CHARM-Added). Sugeruje to, że słaby (jeżeli istnieje?) efekt kandesartanu „wzmacniany” jest przez dodanie maksymalnych dawek ACE-Is i beta-blokerów.
5. W badaniu CHARM wyniki w znacznym stopniu zależały od współpracy chorych z lekarzem i rzetelności pobierania zalecanych leków, nie zaś od strategii leczenia – kandesartan vs placebo [16].

Badanie VALUE dostarczyło kolejnych dowodów na rzecz hipotezy o zwiększonym ryzyku zawału serca u chorych leczonych ARBs [17]. W badaniu tym porównywano skuteczność hipotensyjną walsartanu i amlodypiny. Ponad 15 tys. chorych z nadciśnieniem tętniczym wysokiego ryzyka (80% również z chorobą niedokrwienną) obserwowano ponad 4 lata. Częstość występowania pierwotnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon nagły, zawał serca zakończony i niezakończony zgonem) nie różniła się istotnie między obu grupami – HR 1,04 (0,94–1,15). Zawał serca zakończony i niezakończony zgonem obserwowano istotnie częściej w grupie leczonej walsartanem (11,4%) vs amlodypiną (9,6%), HR 1,19 (1,02–1,38,  $p < 0,02$ ). Ten zaskakujący wynik tłumaczono większą redukcją ciśnienia tętniczego w grupie amlodypiny niż walsartanu o 4,0/2,1 mmHg po pierwszym miesiącu i 1,5/1,3 mmHg po roku ( $p < 0,001$ ). Autorzy pracy zastosowali specjalną metodę statystyczną, aby dowieść, że mniejsze ryzyko zawału po amlodypinie związane jest przede wszystkim z głębszym spadkiem ciśnienia tętniczego w pierwszym okresie leczenia. Sposób obliczeń został skrytykowany. Wykazano słabość zależności między

zmianami ciśnienia tętniczego w (6-miesięcznych) okresach obserwacji a powikłaniami sercowo-naczyniowymi w tych samych przedziałach czasowych [18]. Trzeba również pamiętać, że jakkolwiek spadek ciśnienia na koniec badania w grupie walsartanu był nieco mniejszy (15,2/8,2 mmHg) niż w grupie amlodypiny (17,3/9,9 mmHg), to jednak bardzo wyraźny. Znikoma różnica redukcji ciśnienia między obu lekami nie tłumaczy istotnie różnego wpływu na prewencję zawału serca. Autorzy badania w kolejnych obliczeniach wykazali, że kontrola ciśnienia tętniczego jest najważniejszym czynnikiem determinującym większość ocenianych w badaniu punktów końcowych (zgon, udar mózgu, hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności krążenia) – z wyjątkiem zawału serca. Nie jest jasne, dlaczego redukcja ryzyka zawału serca korelowała ze stopniem obniżenia ciśnienia tętniczego w grupie amlodypiny, natomiast nie stwierdzano takiej zależności w grupie walsartanu [19]. Przypomnijmy, w badaniu CHARM-Alternative po leczeniu kandesartanem w porównaniu z grupą placebo, mimo wyraźnej redukcji ciśnienia tętniczego, obserwowano istotny wzrost częstości występowania zawału serca [13]. Autorzy, dyskutując wyniki obu badań, odwoływali się do pozahipotensyjnych efektów działania leków obniżających ciśnienie tętnicze (*beyond blood pressure*). Zaczynamy dostrzegać, że w trakcie długotrwałej farmakologicznej kontroli ciśnienia tętniczego nie wszystkie kliniczne korzyści wynikają tylko ze skuteczności jego obniżania. Wyniki badania VALUE przypominały opublikowane rok wcześniej wyniki badania SCOPE [20]. U osób w wieku podeszłym porównywano kandesartan vs placebo (w tej grupie 84% badanych pobierało inne leki hipotensyjne). W porównaniu z placebo redukcja ciśnienia tętniczego była większa u chorych leczonych kandesartanem o 3,2/1,6 mmHg. W SCOPE złożony punkt końcowy nie różnił się istotnie. W grupie kandesartanu obserwowano redukcję powikłań mózgowych (9,7 vs 12,8%) i odwrotne wskaźniki dla zawałów serca zakończonych i niezakończonych zgonem (7,6 vs 6,9%). U osób leczonych kandesartanem ciśnienie spadło o 21,7/10,8 mmHg, w grupie placebo o 18,5/9,2 mmHg. Wyraźnie widać, że większemu obniżeniu ciśnienia tętniczego po zastosowaniu kandesartanu towarzyszyła większa redukcja udarów mózgu i mniejsza zawałów serca. W debatę o granicach zależności między wielkością redukcji ciśnienia tętniczego a stopniem redukcji powikłań sercowo-naczyniowych wpisują się również wyniki badania LIFE [21]. W badaniu tym porównywano skuteczność leczenia losartanem i atenololem w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym o umiarkowanym ryzyku powikłań sercowo-naczyniowych (współistnienie jakiegokolwiek choroby naczyniowej – 25%). Losartan istotnie zmniejszył częstość występowania pierwotnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, epizod mózgowy, zawał serca) – HR 0,87 (0,77–0,98) i udaru mózgu – HR 0,75 (0,63–0,89). Przy niemal identycznym spadku ciśnienia tętniczego w obu badanych grupach, wynik autorzy tłumaczą możliwością zadziałania pozahipotensyjnych mechanizmów: *losartan seems to*

*confer benefits beyond reduction in blood pressure* [21]. Losartan, choć skuteczny w prewencji powikłań neurologicznych, nie wykazał jednak żadnego wpływu na częstość występowania zawału serca – 4,3 vs 4,1% (grupa atenololu). W przeliczeniu na 1000 chorych/rok odpowiednie wskaźniki wynosiły 9,2 vs 8,7. Dzisiaj wiemy, że u hipertoniców mimo obniżenia ciśnienia tętniczego atenolol w porównaniu z placebo nie redukuje ryzyka zawału serca [22]. W istocie, w badaniu LIFE losartan nie zdołał zredukować ryzyka zawału serca w porównaniu z placebo. W największej dotąd metaanalizie Strauss i Hall [23] dowiedli, że sartany w przeciwieństwie do ACE-I w żadnym wariacie porównawczym (Rycina 1.) nie zredukowały istotnie ryzyka zawału serca. Ten paradoksalny efekt obserwuje się mimo wyraźnego spadku ciśnienia tętniczego. Z równań regresji między obniżeniem ciśnienia tętniczego a redukcją powikłań naczyniowych wynika, że spadek ciśnienia w większym stopniu zapobiega powikłaniom mózgowym niż zawałom serca [24]. Są to obliczenia sprzed okresu sartanów. Można więc założyć, że dla osiągnięcia podobnej redukcji ryzyka zawału serca ARBs muszą bardziej od ACE-I obniżyć ciśnienie tętnicze. Pytanie – o ile. Równania regresji obliczone na podstawie badań obserwacyjnych sprzed kilkunastu laty [24, 25] wobec kompleksowej kontroli innych czynników ryzyka utraciły wiarygodność. Dostowna ich interpretacja może prowadzić do błędnych wniosków. Kalkulacja spodziewanego efektu na podstawie równań regresji przy porównywaniu ARBs z innymi lekami hipotensyjnymi może być jeszcze spekulowana. Przy porównaniu z placebo, mimo istotnie większego spadku ciśnienia tętniczego, ARBs zwiększają ryzyko zawału serca. W tej sytuacji pytanie o stopień redukcji ciśnienia tętniczego koniecznego dla istotnego obniżenia ryzyka zawału serca jest nieuzasadnione. Musimy pamiętać, że spodziewane korzyści kliniczne szacowane na podstawie równań regresji powinniśmy traktować jak model matematyczny, wokół którego oceniamy rzeczywisty efekt stosowania leków hipotensyjnych i kompleksowego leczenia choroby nadciśnieniowej.

W badaniu VALIANT ponad 14 tys. chorych po ostrym zawał serca z frakcją wyrzutową (EF)  $\approx 35\%$  podzielono na trzy grupy leczone: kaptoprylem 3  $\times$  50 mg, walsartanem 2  $\times$  80 mg oraz kaptoprylem 3  $\times$  50 mg i walsartanem 2  $\times$  80 mg [26]. Czas obserwacji wynosił 2 lata. Śmiertelność całkowita nie różniła się istotnie pomiędzy grupami, podobnie jak częstość występowania złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, hospitalizacja z powodu niewydolności krążenia) i zawału serca zakończonego i niezakończony zgonem. Interpretację wyników utrudnia fakt, że ok. 40% chorych otrzymywało przez 5 dni po zawał, ale przed randomizacją nieoceniany ACE-I. Jak wiadomo, leki te istotnie zmniejszają śmiertelność we wczesnym okresie po zawał serca – o ok. 7% [27]. Nie sposób zatem ocenić, w jakim stopniu fakt ten wpłynął na końcowe wyniki. Nadto, porównując skuteczność walsartanu i kaptoprylu,



**Rycina 1.** Ryzyko zawału serca po leczeniu ARBs i ACE-Is [23]

zastosowano analizę *non-inferiority*. Pamiętajmy, że istotny efekt działania kaptoprylu w badaniu SAVE ujawnił się po 3,5 roku, a badanie VALIANT trwało zaledwie 2 lata. Można spekulować, że przy wydłużonym czasie (podobnie jak w SAVE) wyniki mogłyby być korzystniejsze dla kaptoprylu. Badanie VALIANT zaprojektowano w celu wykazania „wyższości”, nie zaś dowiedzenia nie mniejszej skuteczności (*non-inferiority*), pod warunkiem, że ta ostatnia jest poprawnie udowodniona. Różnice w czasie obserwacji (SAVE – *golden standard* dla badania VALIANT) pozwalają kwestionować zasady poprawnego zastosowania. Amerykańska *Food and Drug Administration* na podstawie wyników tego badania potwierdza, że walsartan w dawce 160 mg/dobę jest lekiem drugiego rzutu u chorych nietolerujących ACE-Is. Fakt, że walsartan w porównaniu z kaptoprylem jest lekiem nie gorszym, nie dowodzi, że jest lekiem równoważnym. Oznacza tylko tyle, że „jest mało prawdopodobne, iż walsartan wykazuje mniej niż połowę oszacowanego działania kaptoprylu” [23]. Problem *non-inferiority vs equivalence* ponownie był żywo dyskutowany po opublikowaniu badania ONTARGET. Epstein i Guns w obszernej przeglądowej pracy [28] napisali: *ACE inhibitors and ARBs should not be considered interchangeable, even among patients with a documented history of ACE inhibitor intolerance. ARBs can be considered a second-line alternative in such patients with the realization that they have not been shown to prevent MI or prolong survival.*

W ostatnim okresie opublikowano dwa duże badania dowodzące nie mniejszej skuteczności sartanów. Pierwsze to wyniki kanadyjskiego rejestru UMPIRE obejmującego ponad 1,4 mln osób w wieku >65 lat, leczonych w latach 1999–2002. Retrospektywnej analizie poddano 65 tys. chorych, porównując na podstawie realizowanych recept kliniczne efekty stosowania ACE-I lub ARB [29]. U chorych zażywających sartany w przeciwieństwie do leczonych ACE-Is wykazano niższe ryzyko ostrego zespołu wieńcowego – OR 0,89 (0,76–1,04), jak i zawału serca – OR 0,84 (0,71–1,01). Różnice były nieistotne statystycznie, jakkolwiek wyraźnie korzystne dla sartanów. Pamiętajmy, że mimo dużej populacji, nie jest to badanie z randomizacją. Nadto w rejestrze tym:

- nie odnotowywano zgonów pozaszpitalnych, tylko dane o epizodach wewnątrzszpitalnych,
- okres obserwacji chorego był relatywnie krótki – maksymalnie do 2 lat,
- nie było bezpośredniej kontroli zażywania leków potwierdzonej kontaktem chorego z lekarzem, a jedynie informacje o wykupywaniu kolejnych recept,
- nie są znane wartości ciśnienia tętniczego i stężenia lipidów u chorych oraz zażywanie leków antylipidowych,
- niewykluczone, że ciężiej chorym chętniej zapisywano ACE-Is niż ARBs (problem randomizacji),
- poszczególne preparaty w obrębie badanej grupy leków mogły być zmieniane.

Przyjmując – z uwagi na znaczną liczbę chorych – informacje zawarte w rejestrze, musimy jednak pamiętać o wszystkich ograniczeniach obniżających wiarygodność uzyskanych wyników.

Druga praca pochodzi z Japonii. Jest badaniem z randomizacją o wystarczająco długiej obserwacji – 3,5 roku. W badaniu spośród osób z nadciśnieniem tętniczym i/lub chorobą niedokrwienną serca, i/lub niewydolnością serca losowo wybierano chorych, którym do standardowej terapii (w jej składzie ACE-Is) dodawano we wzrastających dawkach walsartan. Grupę kontrolną stanowili chorzy nieleczeni sartanami. Pierwotny punkt końcowy obejmował hospitalizację z powodu ostrego zespołu wieńcowego, udaru mózgu, przejściowego niedokrwienia mózgu, zawału serca, zaostrzonej niewydolności krążenia, tętniaka rozwarstwiającego aorty, wzrostu kreatyniny w surowicy lub konieczności zastosowania dializoterapii. Ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu końcowego było zredukowane w grupie walsartanu niemal o 40% – HR 0,61 (0,47–0,79). Efekt ten wynikał przede wszystkim z istotnej redukcji ryzyka powikłań neurologicznych, tętniaka rozwarstwiającego aorty i hospitalizacji z powodu niewydolności serca czy dusznicy bolesnej, nie z powodu zawału serca – walsartan vs inne leki hipotensyjne, odpowiednio: 3,9 vs 4,4%. Śmiertelność całkowita i śmiertelność sercowo-naczyniowa nie różniły się istotnie między obu gru-

pami. Te zaskakujące wyniki najprawdopodobniej są następstwem przeprowadzenia badania w odmiennej populacji. U Azjatów częściej obserwuje się powikłania mózgowe, w badaniu były one niemal dwukrotnie częstsze niż zawały serca. U Europejczyków częściej obserwujemy zawały serca niż powikłania neurologiczne. Wydaje się, że odmienności rasowe determinujące różny obraz kliniczny choroby nadciśnieniowej wpłynęły na uzyskane wyniki. Należy więc ostrożnie je przenosić na białą populację. W badaniu tym redukcja ciśnienia tętniczego w grupie ARBs i ACE-Is była identyczna. Potwierdza to również skuteczność hipotensyjną obu grup leków. Matchar i wsp. [31] w metaanalizie wykazali, że efekt hipotensyjny mierzony sukcesem monoterapii w obu grupach leków nie różni się istotnie. U chorych leczonych inhibitorami konwertazy częściej występuje kaszel, co skutkuje istotnie częstszą koniecznością odstawienia leku. Nie ma powodów, aby wątpić w skuteczność hipotensyjną leków blokujących receptor angiotensyny. Ewentualne różnice między ARBs i ACE-Is dotyczą dodatkowego działania plejotropowego, niezwiązanego z redukcją ciśnienia tętniczego. Chciałbym raz jeszcze podkreślić, w żadnym z cytowanych badań nie wykazano przewagi ARBs nad ACE-Is, co najwyżej nie mniejszą skuteczność (*non-inferiority*), natomiast w wielu badaniach u chorych leczonych ACE-Is obserwowano mniejsze ryzyko zawału serca niż u leczonych ARBs.

## Czy inhibitory receptora angiotensyny zwiększają ryzyko zawału serca? Krajobraz po badaniu ONTARGET

### Część II

#### Co nam mówią metaanalizy

Metaanalizy pozwalają ominąć problem małych liczebności i stanowią podsumowanie dotychczasowych ocen. Rozbieżność wyników wskazuje na ich zależność od kryteriów włączenia i wykluczenia analizowanych badań. Przy ocenie skuteczności leczenia ARBs vs ACE-Is do najczęstszych nieprawidłowości należy włączenie badań klinicznych ze zbyt krótkim okresem obserwacji i małą liczbą chorych. Krótki okres obserwacji sprzyja ARBs (wcześnie rozejście się krzywych przeżywalności), bowiem skuteczność leczenia ACE-Is wyraźnie wzrasta z czasem ich stosowania [23]. Ponadto przy niewielkiej liczebności badanych liczba zdarzeń sercowo-naczyniowych jest za mała do rzetelnego oszacowania ryzyka. Do metaanaliz powinno się włączyć przede wszystkim badania z randomizacją, z czasem obserwacji powyżej roku i o liczebności co najmniej 100 chorych w jednym ramieniu. Równie często nie uwzględnia się faktu, że w obu

grupach – leczonych aktywnie (sartany) i placebo, chorzy zażywają inhibitory konwertazy lub inne leki hipotensyjne. W istocie porównujemy ARBs w skojarzonym leczeniu z ACE-Is vs ACE-Is, np. badania *Val-Heft* lub *CHARM-Added*. Niektórzy wykluczają z metaanalizy badania porównujące ARBs z innymi niż ACE-Is lekami hipotensyjnymi, np. *VALUE*, *LIFE*. Przyjęcie takich kryteriów pozwala wyeliminować badania wykazujące większe ryzyko zawału w grupie leczonej sartanami. Inni z kolei, wybierając tylko porównania ARBs i placebo, nie uwzględniają wspomnianego faktu, że właśnie w tej ostatniej grupie stosowane są często inhibitory konwertazy. Nadto w metaanalizach dotyczących występowania zawału serca zawsze powinno się jednocześnie analizować śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. Tak zwana „neutralność naczyniowa” ARBs, wnioskowana w wielu metaanalizach, może wynikać z wewnętrznej niespójności metaanalizy. Kolejnym problemem jest charakter chorych włączonych do metaanalizy. Nie ma wątpliwości,

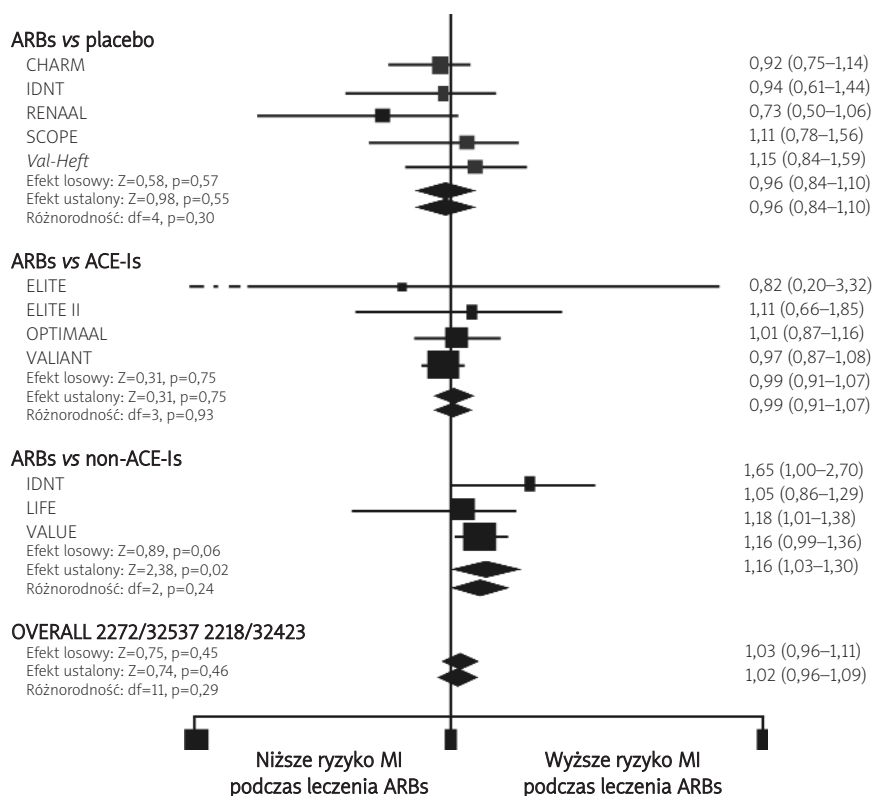
że osoby z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą nefropatią cukrzycową czy po zawale serca tworzą inną populację niż osoby z nadciśnieniem tętniczym i małym profilem ryzyka (wykluczono niewydolność nerek, powiktania sercowo-naczyniowe poniżej 30%, niską śmiertelność w trakcie obserwacji). Nadto wykazano, że skuteczność ACE-Is koreluje ze wskaźnikami śmiertelności ogólnej badanej populacji – im większa śmiertelność ogólna, tym większa bezwzględna redukcja tego wskaźnika w grupie leczonej [32]. Podobną zależność stwierdzono dla zawałów serca zakończonych i niezakończonych zgonem. Im większe odsetki w grupie placebo, tym większa ich redukcja w ramieniu aktywnego leczenia. Również naczynioprotekcyjne działanie ACE-Is jest zróżnicowane i nie możemy mówić o jednolitym efekcie klasy [32]. Chociaż metaanalizy są konstruowane odmiennie przez różnych autorów, dostarczają jednak cennych informacji i stanowią mocny argument w dyskusji. Stąd ich znaczenie przy opracowywaniu wytycznych. Trzeba mieć jednak świadomość ich ograniczeń.

W 2005 r. Paolo Verdecchia i wsp. [33] opublikowali – najczęściej cytowaną w związku z omawianym problemem – metaanalizę sugerującą neutralność ARBs i ACE-Is (Rycina 2.). Autorzy włączyli 11 badań z randomizacją obejmujących łącznie 31 958 chorych. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych nie różnił istotnie obu grup (*fixed effect*) – OR 1,0 (0,91–1,09). Interesujące nas ryzyko zawału serca

było niemal identyczne (*fixed effect*) – OR 1,03 (0,96–1,11), jakkolwiek przy porównaniu ARBs vs non-ACE-Is w grupie sartanów zaobserwowano istotnie większe ryzyko zawału serca (*fixed effect*) – OR 1,16 (1,02–1,30). Wynik potwierdza zatem zastrzeżenia podnoszone wobec tej grupy leków. W kontekście zamieszczonych powyżej uwag metodologicznych przyjrzyjmy się uważnie konstrukcji tej metaanalizy. Autorzy podzielili włączone do metaanalizy badania na trzy podgrupy. Pierwsza, ARBs vs placebo, zawierała badania: CHARM, IDNT, REENAL, SCOPE, *Val-Heft*. Druga, ARBs vs ACE-Is, zawierała badania: ELITE, ELITE II, OPTIMAAL, VALIANT. Trzecia, ARBs vs non-ACE-Is, zawierała badania: IDNT, LIFE VALUE.

Przyglądając się zastosowanemu podziałowi i pamiętając o powyższych zastrzeżeniach dotyczących budowy metaanaliz, można podjąć próbę jej przekonstruowania.

- Do pierwszej podgrupy (ARBs vs placebo) autorzy włączyli badanie CHARM-Overall [15], co jest niezgodne z zastosowanym przez nich podziałem. Jak wspominałem, jedynie CHARM-Alternative [13] rzeczywiście porównywało kandesartan z placebo. Można się jeszcze zgodzić z włączeniem CHARM-Preserved [14], jakkolwiek 19% chorych w grupie placebo stosowało niekontrolowany w badaniu inhibitor konwertazy. W badaniu CHARM-Added [12] 99,8% osób w grupie placebo zażywało niekontrolowany w badaniu inhibitor konwertazy. Zastosowanie łącznie wszystkich badań jest więc według założonych przez



Rycina 2. Ryzyko zawału serca po leczeniu ARBs vs ACE-Is. Metaanaliza, P. Verdecchia i wsp. [33]

autorów kryteriów błędne. Należało włączyć każde z trzech badań programu CHARM oddzielnie.

- Podobnie jest z badaniem *Val-Heft* [34], w którym 93% osób w grupie placebo pobierało niekontrolowany inhibitor konwertazy. Mamy zatem, podobnie jak w *CHARM-Added*, porównanie terapii skojarzonej ACE-I z ARB vs ACE-I. W badaniu *SCOPE* [20] również w grupie placebo 84% chorych brało dodatkowy lek hipotensyjny. Pozostaje niejasne, dlaczego autorzy metaanalizy złamali ustalone przez siebie kryteria podziału, chyba że założymy – co wydaje się nieprawdopodobne – że nie sprawdzili, jakie leczenie w rzeczywistości stosowano w grupie placebo.
- Z uwagi na krótszy niż rok (48 tygodni) okres obserwacji wątpliwości budzi włączenie do drugiej podgrupy badania *ELITE* [5]. W badaniu tym losartan porównywano z kaptoprylem. Jak pamiętamy z wyników *SAVE*, kaptopryl istotną skuteczność ujawnił po 3 latach. Badanie *ELITE*, wykonane na mniejszej populacji, traktowano jako badanie pilotowe. Jego rezultaty pozostawały w jaskrawej sprzeczności z rezultatami *ELITE II* [6], w którym średni czas obserwacji wynosił już 80 tygodni.
- Wątpliwości może również budzić włączenie badań *IDNT* [8] i *RENAAL* [9]. Dotyczyły one chorych na nefropatię cukrzycową ze współistniejącym nadciśnieniem, a więc grupy zasadniczo odmiennej od populacji ocenianej w pozostałych badaniach. Cytowana metaanaliza G. Strippoli [3] obejmująca jedynie chorych z nefropatią cukrzycową dowiodła większej skuteczności (istotna redukcja śmiertelności całkowitej) ACE-Is w porównaniu z ARBs. W metaanalizie autorów włoskich badanie *IDNT* pojawia się dwukrotnie, raz przy porównaniu irbesartanu z placebo (w istocie inne leki hipotensyjne), drugi – irebesartanu z amlodypiną. Zawyża to liczbę badanych i wpływa na ocenę istotności łącznego ilorazu szans.

Uwzględniając przyjęty przez autorów podział na trzy porównywane podgrupy, odrzucimy badania *RENAAL*, *IDNT* i *ELITE* oraz włączmy każde z badań programu *CHARM* osobno. Tak przekonstruowaną metaanalizę przedstawia Rycina 3. Podobnie jak u autorów włoskich łączny iloraz szans nie jest istotnie różny, co potwierdza postulowaną „neutralność” obu grup leków. W podgrupie ARBs vs placebo są tylko dwa badania o całkowicie różnych rezultatach. Prezentują one odmienne populacje normotoników ze skurczową i rozkurczową niewydolnością serca w porównaniu z rzeczywistą grupą placebo. Różnice te nie były widoczne w poprzedniej metaanalizie ze względu na „uśrednienie” wyników programu *CHARM*.

Podgrupa ARBs vs ACE-Is po wyłączeniu *ELITE* i dodaniu badania *Val-Heft* również obejmuje normotoników jedynie ze skurczową niewydolnością serca. Czynnikiem utrudniającym interpretację jest fakt, że u części chorych (dwa badania) porównywano skojarzone leczenie ARBs z ACE-Is vs ACE-Is, a w pozostałych dwóch badaniach ARBs vs ACE-Is. Trzecia podgrupa to hipertonicy, u których po-

równywano ARBs z innymi lekami hipotensyjnymi. Zastosowany podział pozwolił wyodrębnić populacje chorych z nadciśnieniem tętniczym – bez współistniejącej cukrzycy i niewydolności nerek – u których leczenie ARBs w porównaniu z innymi lekami hipotensyjnymi powodowało istotny, 12-procentowy wzrost ryzyka zawału serca: 1,12 [1,005–1,255]. W metaanalizie autorów włoskich w trzeciej podgrupie (chorzy z nadciśnieniem tętniczym) obserwowano również wzrost ryzyka zawału serca. Była to mieszana populacja hipertoniców z niewydolnością nerek i/lub cukrzycą, co – jak wspominałem – może wpływać na uzyskany wynik. Po części potwierdza to fakt, że istotność wzrostu ryzyka zawału serca zależała od metody oszacowania: *random vs fixed effects*. Wynik w naszej podgrupie chorych z nadciśnieniem tętniczym jest identyczny jak w metaanalizie Chenga [35] obejmującej dokładnie te same badania. Możemy zatem wnioskować, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym ARBs w porównaniu z innymi lekami hipotensyjnymi istotnie zwiększają ryzyko zawału serca. To niekorzystne działanie obserwujemy mimo istotnego efektu hipotensyjnego w każdym z trzech wymienionych badań tej podgrupy.

Powyższy przykład pokazuje również, jak dalece uzyskane wyniki zależą od przyjętych kryteriów konstruowania metaanalizy. Uwzględniając te zastrzeżenia, przyjrzymy się innym metaanalizom dowodzącym istnienia „neutralności naczyniowej” sartanów i inhibitorów konwertazy [36, 37].

Osią konstrukcji metaanalizy Volpe i wsp. [36] jest porównanie ARBs z placebo (podgrupa 1.), ARBs z innymi aktywnymi lekami łącznie z ACE-Is (podgrupa 2.) i osobno ARBs z ACE-Is (grupa 3.). Przyjmując taki podział, nie włączono badań *Val-Heft* i *CHARM-Added*, natomiast inne włączono dwukrotnie – do podgrup 2. i 3. Duże wątpliwości budzi poprawność wprowadzenia danych z badania *VALIANT*. W metaanalizie Volpe przemawiają one na korzyść walsartanu. Natomiast w badaniu *VALIANT* podano większą liczbę chorych z zawałem serca w grupie walsartanu – 587, niż w grupie kaptoprylu – 559 [38]. Do porównania ARBs z placebo włączono badanie *SCOPE*. Jak uprzednio wspominałem, w badaniu tym tylko 16% chorych z grupy placebo nie brało aktywnych leków hipotensyjnych. Do porównania ARBs z placebo włączono badanie *REENAL*, natomiast wykluczono *IDNT*, w którym było ramię placebo. Wyniki tak skonstruowanej metaanalizy dowodzącej neutralności (o przewadze ARBs nad ACE-Is nie ma mowy) muszą budzić wątpliwości.

Z kolei McDonald i wsp. [37] osiłą konstrukcyjną swojej metaanalizy uczynili podział na grupy schorzeń, w których porównywano ARBs z placebo i ARBs z ACE-Is. Byli to chorzy z nadciśnieniem tętniczym (grupa 1.), nefropatią cukrzycową (grupa 2.), niewydolnością krążenia (grupa 3.) i najstabiliej reprezentowani – chorzy po ostrym zawałe serca (grupa 4.). Przy takim założeniu nie uwzględniono badań *LIFE* (sartan vs propranolol) i *VALUE* (sartan vs amlodypina). Nie włączono badania *VALIANT* (?), natomiast

zakwalifikowano kilka małych ocen klinicznych. Do grupy niewydolności krążenia dołączono CHARM-*Preserved*. Jak wiadomo, chorzy z tego badania prezentują zupełnie odmienną patogenetycznie niewydolność rozkurczową. Ta metaanaliza, ze względu na swoją konstrukcję, również budzi wątpliwości.

Kolejną neutralną metaanalizę skonstruowali Tsuyuki i wsp. [39]. Do swojej oceny włączyli wszystkie dostępne badania, bez wstępnych kryteriów („prawo wielkich liczb”). W tej obejmującej ponad 68 tys. chorych metaanalizie ok. 30% włączonych badań było małych liczebnie (poniżej 100 chorych w ramieniu), o bardzo krótkim (kilka tygodni) okresie obserwacji. Nadto w żadnej z cytowanych metaanaliz nie przeprowadzono równocześnie oceny śmiertelności sercowo-naczyniowej i całkowitej, co jest konieczne do kompleksowej oceny wyników.

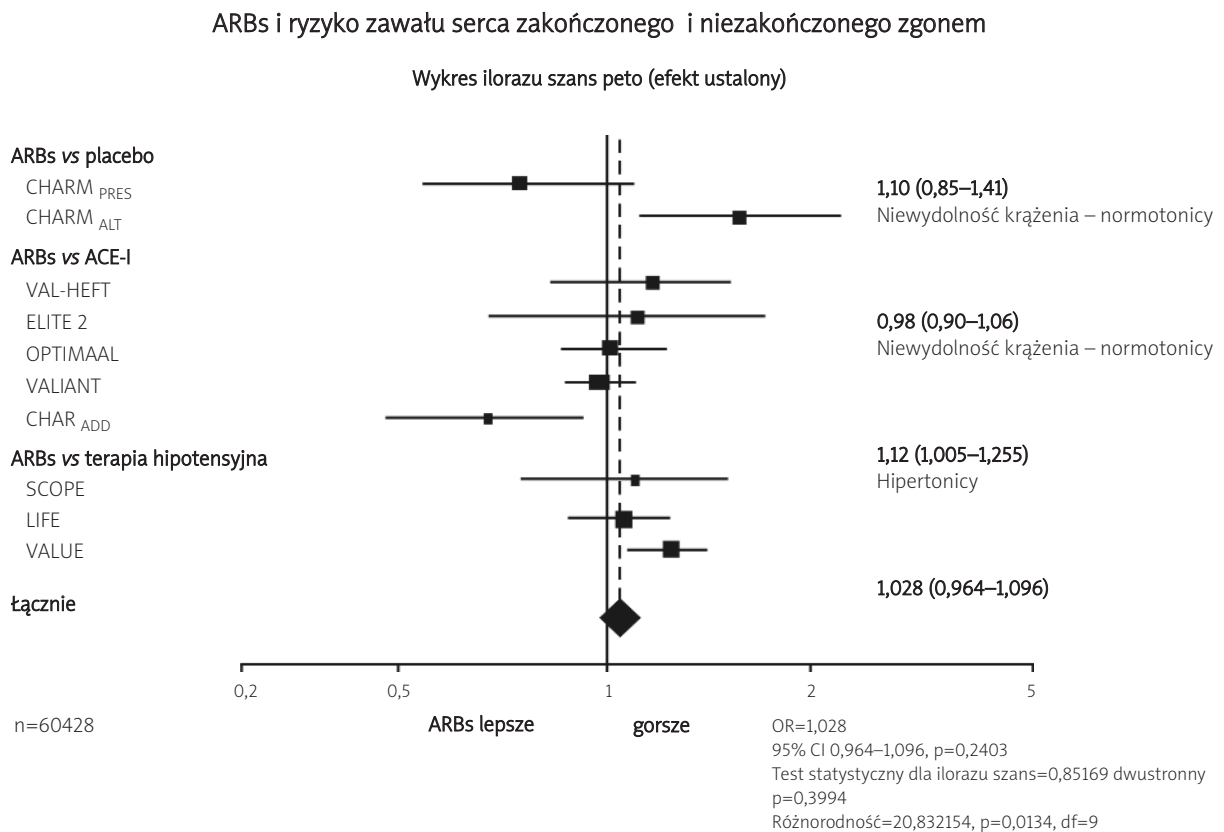
Najbardziej wnikliwa i obszerna jest metaanaliza przedstawiona przez Straussa i Halla [23]. Obejmowała ona porównanie ARBs z placebo, ARBs z innym niż ACE-I aktywnym lekiem, ARBs z ACE-Is i innymi lekami aktywnymi łącznie. Oceniano nie tylko ryzyko zawału serca, ale i śmiertelności całkowitej, sercowo-naczyniowej, zgonów z innych przyczyn, udaru mózgu, odrębnie dla sartanów ( $n=54\,000$  chorych) i inhibitorów konwertazy ( $n=154\,790$  chorych). Do metaanalizy włączono chorych z nefropatią cukrzycową, niewydolnością krążenia, nadciśnieniem tętniczym. Jedynym założeniem metodologicznym (z uwagi na trudności interpretacyjne) było odrzucenie badań porównujących leczenie skojarzone ARBs i ACE-Is z ACE-Is, tj. CHARM-*Added* i *Val-Heft*. Ryzyko zawału serca było istotnie, o 8% większe w grupie leczonej sartanami – OR 1,08 (1,01–1,16). Osobne porównania dla ARBs i ACE-Is wykazały dramatyczną różnicę między przynoszącymi istotne korzyści inhibitorami konwertazy a praktycznie obojętnymi lub wpływającymi wręcz negatywnie (zawały serca) sartanami. Wyniki tej – jak dotąd najobszerniejszej – metaanalizy jednoznacznie dowiodły przewagi ACE-Is nad ARBs w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych.

### Co nam mówią metaregresje

Metaanaliza zawiera łączną ocenę wyników uzyskanych w poszczególnych badaniach, z uwzględnieniem wpływu liczby chorych, ocenianych zdarzeń i wielkości badania (*weigh*) na ostateczny wynik. Metaregresja bada zależność między dwoma zmiennymi, np. redukcją ciśnienia tętniczego i ryzykiem zgonu. Może to być zależność prosta (dwie zmienne) lub złożona, uwzględniająca dodatkowe czynniki. W 2007 r. grupa *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration* przedstawiła metaregresję dotyczącą wpływu leków hamujących układ RAA (ACE-Is i ARBs) na zdarzenia sercowo-naczyniowe [40]. U 146 838 chorych zarejestrowano 22 666 zdarzeń sercowo-naczyniowych. Przy podobnym spadku ciśnienia tętniczego w obu grupach, tylko u chorych leczonych ACE-Is zaobserwowano dodatkową i większą w porównaniu

z chorymi leczonymi ARBs redukcję ryzyka zawału serca ( $p < 0,002$ ). Podobnego efektu nie obserwowano dla udarów mózgu czy niewydolności krążenia. Metaregresja ta, podobnie jak metaanaliza Straussa i Halla [23], dowiodła, że ACE-Is w przeciwieństwie do ARBs istotnie zmniejszają ryzyko zawału serca. W 2005 r. Verdecchia i wsp. [41] przedstawili metaregresję oceniającą redukcję ryzyka udaru mózgu i choroby niedokrwiennej pod wpływem leczenia ACE-Is i blokerami kanału wapniowego (CCB). Obejmowała ona 179 tys. chorych. Ryzyko udaru istotnie zmniejszały CCBs, podczas gdy ACE-Is nie ujawniły podobnego działania. Odwrotną sytuację stwierdzono w przypadku choroby niedokrwiennej – ACE-Is były znacznie skuteczniejsze. Przy podobnej redukcji ciśnienia tętniczego ACE-Is, w przeciwieństwie do CCBs, dodatkowo o 12% ( $p < 0,028$ ) obniżyły ryzyko zawału serca. Obie metaregresje sugerują, że kliniczne efekty leczenia hipotensyjnego zależą nie tylko od wielkości spadku ciśnienia tętniczego. Inhibitory konwertazy w przeciwieństwie do ARBs czy CCBs mają dodatkowe (pozaciśnieniowe) własności naczynioprotekcyjne. Problem ten jest jednym z najbardziej kontrowersyjnych tematów współczesnej hipertensjologii [42, 43]. Coraz więcej danych przemawia za przyjęciem koncepcji, iż w protekcji narządowej nie tylko stopień redukcji ciśnienia tętniczego odgrywa istotną rolę. Twórca pierwszych metaregresji dokumentujących stopień redukcji ryzyka powikłań narządowych w zależności od spadku ciśnienia tętniczego – J. Staessen – modyfikuje również swoje stanowisko [44, 45]. Bez wątplenia najważniejszym zadaniem terapeutycznym w chorobie nadciśnieniowej jest skuteczne i trwałe obniżanie ciśnienia tętniczego. Kontrola innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego ma jednak także istotne znaczenie [45]. Czy pleiotropowe własności leków hipotensyjnych wpływają na redukcję powikłań sercowo-naczyniowych? Podkreślając wzrastające znaczenie nowej generacji leków hipotensyjnych i mniejsze ryzyko cukrzycy, J. Steassen kwestionuje tę hipotezę [45]. To prawda, ACE-Is, ARBs i CCBs zmniejszają ryzyko cukrzycy, ale spośród nich ACE-Is najskuteczniej redukują ryzyko zawału serca. W badaniu HOPE redukcja zawału serca czy udaru mózgu była znacznie większa, niż wynikało to ze spadku ciśnienia tętniczego [47]. W badaniu PEACE, mimo znaczącej redukcji cukrzycy *de novo*, trandolapryl nie wpłynął istotnie na żaden z punktów końcowych dotyczących zdarzeń sercowo-naczyniowych [46]. Co więcej, przy tym samym średnim spadku ciśnienia tętniczego – o 3 mmHg – HOPE zakończyło się sukcesem, a PEACE kompletną klęską. W identycznej populacji chorych jak w badaniu PEACE, peryndopryl (EUROPA) istotnie redukowało ryzyko zawału serca, nagłego zgonu, śmiertelności sercowo-naczyniowej [48]. Pamiętajmy, że w działaniu naczynioprotekcyjnym ACE-Is nie prezentują efektu klasy [32]. W najnowszych rekomendacjach dotyczących prewencji wtórnej u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi zaleca się stosowanie tylko dwóch inhibitorów konwertazy: peryndoprylu i ramiprylu [49]. Trudno wobec tych





**Rycina 3.** Ryzyko zawału serca po leczeniu ARBs vs ACE-Is. Metaanaliza, S. Grajek i wsp.

argumentów (a jest ich znacznie więcej) całkowicie odrzucić hipotezę o plejotropowym mechanizmie naczynioprotekcyjnym ACE-Is. Zasada optymalnego obniżania ciśnienia tętniczego pozostaje oczywiście nadal głównym imperatywem terapeutycznym.

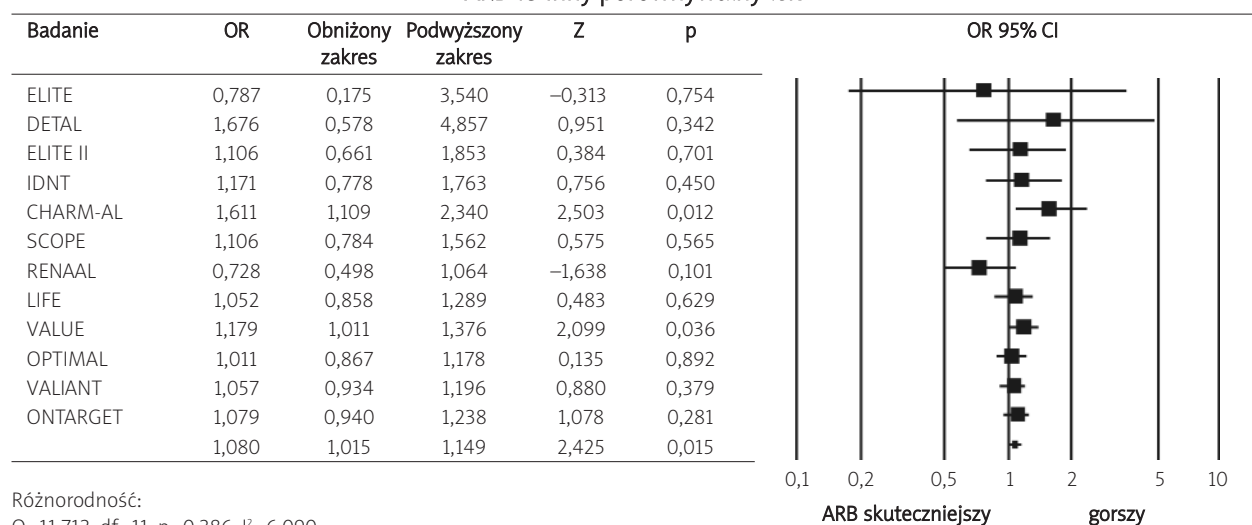
### Badanie ONTARGET

Z uwagi na spodziewane rozstrzygnięcia w kwestiach poruszanych w niniejszym opracowaniu, ogłoszenie wyników ONTARGET [50] było oczekiwane z niecierpliwością.

W badaniu tym 8576 chorych zakwalifikowano do grupy leczonej dawką 10 mg ramiprylu, 8542 do grupy leczonej dawką 80 mg telmisartanu i 8502 do grupy leczonej skojarzoną terapią w powyższych dawkach. Badana populacja obejmowała osoby z chorobą niedokrwienną, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwienną mózgu i chorobą tętnic obwodowych, a mediana czasu obserwacji wynosiła 56 miesięcy. Wyniki rozczarowały. Częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru mózgu i hospitalizacji z powodu niewydolności serca w grupie ramiprylu, telmisartanu i terapii skojarzonej wynosiła odpowiednio: 16,5, 16,7, 16,3% (różnice nieistotne statystycznie). Pierwotny punkt końcowy zawierający powyższe zdarzenia z wyjątkiem hospitalizacji z powodu niewydolności krążenia wystąpił od-

powiednio u: 14,1, 16,7, 16,3% badanych (różnice nieistotne statystycznie). Zawał serca obserwowano w poszczególnych grupach odpowiednio u: 4,8, 5,2, 5,2% badanych (różnice nieistotne statystycznie). Iloraz szans dla zawału serca między grupą telmisartanu i ramiprylu wynosił 1,07 (0,94–1,22), co oznacza wzrost ryzyka zawału serca w grupie telmisartanu o 7% (różnica nieistotna statystycznie). Zasada *non-inferiority* mówi, że przy braku istotnych różnic lek testowany (telmisartan) nie powinien być gorszy od połowy skuteczności leku porównywanego – ramiprylu. Skuteczność tego ostatniego została oszacowana w badaniu HOPE [47]. W grupie placebo w porównaniu z ramiprylem obserwowano istotny wzrost ryzyka zawału serca – o 24%, 1,24 (95% CI 1,1–1,35). Wynik ten stanowi swoisty „złoty standard” umożliwiający ocenę zależności typu *non-inferiority*. Oznacza, że w porównaniu z placebo ramipryl o 24% zmniejszył ryzyko zawału serca. Połowa wartości 1,12 jest granicą, którą powinna przekroczyć wartość 97,5-procentowego przedziału ufności leku testowanego (telmisartanu). W badaniu ONTARGET iloraz szans dla zawału serca wynosił 1,07 (0,94–1,22). Wyraźnie widać, że w myśl powyższej definicji skuteczność telmisartanu nie jest o połowę gorsza od ramiprylu. Pamiętajmy jednak, że lek „nie mniej skuteczny” czy „nie gorszy” nie oznacza, że jest to lek „równoważny”. W grupie telmisartanu warto-

## ARB vs inny porównywalny lek



Różnorodność:

$Q=11,713$ ,  $df=11$ ,  $p=0,386$ ,  $I^2=6,090$

Korelacja rang= $0,121$ ,  $p=0,316$

Test Eggera: wyraz wolny= $0,227$ ,  $p=0,353$

**Rycina 4.** Ryzyko zawału po leczeniu ARBs vs ACE-Is. „Uzupełniona” metaanaliza, S. Strauss, A. Hall, S. Grajek

ści przedziatu ufności poniżej jedności dowodzą jednoznacznie, że lek na pewno nie może być lepszy od ramiprylu. Badanie ONTARGET nie wpłynęło na zmianę dotychczasowych ustaleń dotyczących interesującego nas problemu zawału serca. Jak uprzednio wspomniałem, najobszerniejszą i najdokładniejszą metaanalizą dotyczącą zawału była metaanaliza opracowana przez Straussa i Halla [23]. Wykazano w niej istotny statystycznie wzrost ryzyka (8%) zawału serca w grupie sartanów. Iloraz szans [1,08 (1,01–1,16)] był podobny jak w badaniu ONTARGET [1,07 (0,94–1,22)]. W tej sytuacji uzasadnione jest pytanie, w jakim stopniu dodanie wyników badania ONTARGET do metaanalizy Straussa i Halla zmieniliby jej ostateczny wynik. Na Rycinie 4. przedstawiono obliczoną w naszym ośrodku, „uzupełnioną” metaanalizę. Iloraz szans 1,08 (95% CI 1,015–1,49) oznacza, że wprowadzenie wyników nie zmieniło negatywnego wpływu sartanów na ryzyko zawału serca. Nadal – w porównaniu z ACE-Is – istotnie (o 8%) zwiększają one ryzyko zawału serca. Po ogłoszeniu ONTARGET pojawiła się kolejna „neutralna” metaanaliza wykorzystująca rezultaty badania [51]. W następstwie przyjętych kryteriów uzyskano wynik neutralny. Do analizy włączono tylko badania porównujące ARBs z ACE-Is, co automatycznie wykluczyło wiele „korzystnych” dla inhibitorów konwertazy ocen. Kryteria włączenia badań do metaanalizy zakładały konieczność przynajmniej rocznej obserwacji. Zadzania więc włączenie niekorzystnego dla inhibitorów konwertazy badania ELITE, w którym czas obserwacji wynosił 48 tygodni. Analizując osobną podgrupę, w której porównywano leczenie skojarzone ARBs i ACE-Is z ACE-Is, nie

włączono badania CHARM-Added czy Val-Heft. Jest to kolejny przykład dokumentujący, że wynik metaanalizy zależy od zastosowanych „kryteriów” jej konstruowania.

Naszą „uzupełnioną” metaanalizę tworzyliśmy na podstawie metaanalizy Straussa i Halla, uznając jej konstrukcję za najbardziej logicznie i metodologicznie poprawną. Metaanaliza ta stanowi wzorcowy „złoty standard” w debacie o różnicach między ACE-Is i ARBs. Można i należy dodawać do niej wyniki nowych badań, jeżeli spełniają kryteria podane przez twórców wzorcowej metaanalizy. Porównanie ramiprylu i telmisartanu w badaniu ONTARGET spełnia takie kryteria. Dokonana przez nas łączna ocena potwierdza raz jeszcze, że sartany w porównaniu z placebo i innymi aktywnymi lekami zwiększają ryzyko zawału serca.

#### Piśmiennictwo

1. Julius S, Kjeldsen S, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the risk VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 362: 2022-31.
2. Weber M, Julius S, Kjeldsen S, et al. Blood pressure dependent an independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial. *Lancet* 2004; 363: 2049-51.
3. Strippoli G, Craig M, Deeks J, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 828-38.
4. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptors blockers and myocardial infarction. These drugs may increase myocardial infarction and patients may need to be told. *Brit Med J* 2004; 329: 1249-50.

5. Pitt B, Segal P, Martinez F, et al. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study. ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52.
6. Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial – the Losartan heart failure study, ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-87.
7. Jong P, Demers C, McKelvie R, Liu P. Angiotensin receptors in heart failure; meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 463-70.
8. Lewis E, Hunsicker L, Clarke W, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
9. Beri T, Hunsicker L, Lewis J, et al. Cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial of patients with type 2 diabetes overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 542-9.
10. Brenner B, Cooper M, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
11. Dickstein K, Kjekshus J and steering committee. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute infarction: the OPTIMAAL randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 752-60.
12. McMurray J, Ostergreen J, Pfeffer M, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function treated with ACE inhibitor: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
13. Granger Ch, McMurray, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-6.
14. Yusuf S, Pfeffer M, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.
15. Pfeffer M, Swedberg K, Granger Ch, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
16. Granger B, Swedberg K, Ekman I, et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Lancet* 2005; 366: 2005-11.
17. Julius S, Kjeldsen S, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-31.
18. Staessen J, Thijs L, Brikenhager W. VALUE: analysis of results. *Lancet* 2004; 364: 931.
19. Weber M, Julius S, Kjeldsen S, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049-51.
20. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The study on cognition and prognosis in elderly (SCOPE): principal results of results of randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-86.
21. Dalhof B, Devereux R, Kjeldsen S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoints reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 35: 995-1003.
22. Lindholm L, Carlberg B, Samuelsson O. Should B-blockers remain the first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545-53.
23. Strauss M, Hall A. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction. Unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation* 2006; 114: 838-54.
24. McMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease, part I: prolonged difference in blood pressure; prospective observational studies corrected for regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
25. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. 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: 1903-13.
26. Pfeffer M, McMurray J, Velazquez E, et al. Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.
27. Latini R, Tognoni R, Maggioni A, et al. Clinical of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin. Systematic overview of individual data from 96 712 patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1897-07.
28. Epstein B, Guns J. Angiotensin receptor blockers versus ACE inhibitors: prevention of death and myocardial infarction in high-risk populations. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 470-80.
29. Verma S, Mamdani M, Al-Omran M, et al. Angiotensin receptor vs angiotensin converting enzyme inhibitors and acute coronary syndrome outcomes in elderly patients: a population-based cohort study (UMPIRE study results). *J Am Soc Hypertens* 2007; 1: 286-94.
30. Machizuki S, Dahlof B, Shimizu M, et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomized, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369: 1431-9.
31. Matchar D, McCrory D, Orlando L, et al. 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.
32. Grajek S. The landscape after PEACE: do all ACE inhibitors act in an identical way? *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 265-74.
33. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, et al. Do angiotensin II receptors blockers increase the risk of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005; 26: 2381-6.
34. Cohn J, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blockers valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
35. Cheung BM, Cheung GT, Lauder IJ, et al. Meta-analysis of large outcomes trials of hypertension receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 37-43.
36. Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: deeds and misdeeds. *J Hypertens* 2005; 23: 2113-8.
37. McDonald M, Simpson S, Ezekowitz J, et al. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: systematic review. *Brit Med J* 2005; 331: 873-9.
38. McMurray J, Solomon S, Pieper K, et al. The effects 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: 726-33.
39. Tsuyuki R, McDonald M. Angiotensin receptor blockers do not increase risk of myocardial infarction. *Circulation* 2006; 114: 855-60.
40. Blood Pressure Lowering-Treatment Trialists Collaboration. Blood Pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25: 951-8.

41. Verdecchia P, Reboldi P, Angeli F, et al. Angiotensin-converting inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46: 386-92.
42. Sever P, Poulter N. Blood pressure reduction is not the only determinant of outcome. *Circulation* 2006; 113: 2754-63.
43. Eliot W, Jonsson MC, Black H. It is not beyond blood pressure; it is blood pressure. *Circulation* 2006; 113: 2763-72.
44. Staessen J, Wang J, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-15.
45. Staessen J, Thijs L, Li Y, et al. 'Beyond blood pressure' means multiple risk factors intervention, not pleiotropic antihypertensive drugs. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22: 335-43.
46. Braunwald E, Domański M, Fowler S, et al. PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-68.
47. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
48. The European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
49. Bassand JP, Hamm Ch, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST- segment elevation acute coronary syndromes. The task force for the diagnosis and treatment on non-ST- segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007 doi:10.1093/eurheartj/ ehm 161.
50. ONTARGET Investigators. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
51. Reboldi G, Angeli F, Calvini C, et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008; 26: 1282-9.