

# Inhibicja RAAS a śmiertelność w nadciśnieniu tętniczym: od farmakologii do dowodów klinicznych

Roberto Ferrari

Department of Cardiology and LTTA Centre, University Hospital of Ferrara and Salvatore Maugeri Foundation, IRCCS, Lumezzane, Włochy

## WSTĘP

Układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS) zapewnia zachowanie równowagi hemodynamicznej, objętości krwi krążącej i bilansu elektrolitowego. Układ RAA jest głównym punktem oddziaływania w leczeniu nadciśnienia tętniczego, które stanowi główną przyczynę przedwczesnej umieralności [1]. Zaburzenia przebiegające z nadciśnieniem tętniczym silnie wiążą się z nadreaktywnością RAAS [2], dlatego też w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego (BP) stosuje się inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonistów receptora angiotensynowego (ARBs) [3]. Redukcja BP jest jednym z głównych celów terapeutycznych wg europejskich zaleceń dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego [4].

Doustne inhibitory ACE, najstarsze leki z grupy antagonistów RAAS, wprowadzono do terapii we wczesnych latach 80., wcześniej niż dekadę przed ARBs [5]. Zastosowanie inhibitorów ACE zapoczątkowało duże zmiany w sposobie postępowania w nadciśnieniu tętniczym i chorobach sercowo-naczyniowych (CV). Zastąpienie starszych inhibitorów ACE nowoczesnymi ARBs w latach 90. było powszechnie dyskutowane w środowisku medycznym, ale pozwoliło na lepsze poznanie receptorów dla angiotensyny zaangażowanych w stymulację RAAS.

Od czasu wprowadzenia inhibitorów RAAS odkryto wiele korzyści związanych z ich zastosowaniem. Wciąż istnieją jednak luki w wiedzy na temat tych leków. Do niedawna nie znano wpływu blokowania RAAS na umieralność w nadciśnieniu tętniczym. W opublikowanej w 2012 r. metaanalizie randomizowanych badań kontrolnych w populacjach pacjentów stosujących współczesne leki hipotensyjne podjęto próbę rozwiania tych wątpliwości [6]. Wyniki tej metaanalizy pomogły wyjaśnić odległy wpływ stosowania inhibitorów RAAS na śmiertelność w nadciśnieniu tętniczym.

W niniejszym artykule przedstawiono różnice między inhibitorami RAAS w zakresie ich farmakologii i efektów klinicznych. Przeanalizowano wyniki najnowszej metaanalizy,

w której oceniano wpływ inhibitorów ACE i ARB na redukcję śmiertelności u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [6].

## DOWODY FARMAKOLOGICZNE NA INHIBICJĘ RAAS

Inhibitory ACE i ARB blokują RAAS w odmienny sposób. Inhibitory ACE powodują zahamowanie enzymu ACE konwertującego przejście angiotensyny I w angiotensynę II (tab. 1) [7, 8]. Angiotensyna II ma działanie naczynioskurczowe, które prowadzi do rozwoju wielu niekorzystnych zdarzeń, m.in. strukturalnego uszkodzenia naczyń krwionośnych lub zmian na poziomie śródbłonna [9]. Angiotensyna II przyczynia się także do uszkodzenia serca, mózgu i nerek. Powoduje również modulację stężenia aldosteronu, który podnosi BP poprzez zwiększenie wchłaniania zwrotnego sodu, retencję wody i wzrost objętości krwi. Angiotensyna II może prowadzić do rozwoju wielu patologicznych stanów, m.in.: zawału serca (MI), niewydolności serca, udaru mózgu i niewydolności nerek.

Inhibicja ACE pozwala na zahamowanie produkcji angiotensyny II i w rezultacie wywiera wiele korzystnych działań w obrębie układu CV. Obniżenie stężenia angiotensyny II powoduje spadek poziomu markerów prozapalnych, zapobiega miażdżycy, redukuje stopień nasilenia dysfunkcji śródbłonna [9]. Zmniejszenie stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu 1 i czynnika tkankowego, spowodowane redukcją poziomu angiotensyny II, hamuje zakrzepicę [8]. W celu osiągnięcia powyższego korzystnego działania inhibicyjnego ważnym jest wywołanie blokady lokalnego ACE.

Zmniejszenie stężenia angiotensyny II poprzez inhibicję ACE przynosi znaczące korzyści. W obserwacji odległej jednak to pozytywne działanie może ustępować z powodu zjawiska zwanego „ucieczką” angiotensyny II i aldosteronu [10]. Przerwanie mechanizmów negatywnego sprzężenia zwrotnego powoduje wzrost stężenia reniny i angiotensyny I. W rezultacie doprowadza to do „ucieczki” angiotensyny II,

### Adres do korespondencji:

Prof. Roberto Ferrari, MD, PhD, Chair of Cardiology, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara Ospedale di Cona, 2/C/3 piano, Locale – 3:13:03, Via Aldo Moro 8, 44124 CONA (Ferrara), Włochy, tel: +39 0532 239882, faks: +39 0532 237841, e-mail: fri@unife.it

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

**Tabela 1.** Mechanizm działania i wpływ na śródbłonek inhibitorów układu renina–angiotensyna–aldosteron. Angiotensyna II, która powstaje z angiotensyny I dzięki działaniu enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), oddziałuje na różne receptory angiotensyny (AT), wpływając na serce, układ krwionośny i nerki. Inhibitory ACE blokują powstawanie angiotensyny II i degradację bradykininy. Antagoniści receptora angiotensyny (ARBs) powodują inhibicję receptora AT<sub>1</sub>

	Inhibitory ACE	ARB
<b>Mechanizm działania</b>		
Zaburzenie powstawania reniny	–	–
Zaburzenie powstawania angiotensyny I	–	–
Zaburzenie powstawania angiotensyny II	Tak	–
Blokada receptora AT <sub>1</sub>	–	Tak
Blokada receptora AT <sub>2</sub>	–	–
Blokada receptora AT <sub>3</sub>	–	–
Blokada receptora AT <sub>4</sub>	–	–
Hamowanie rozkładu bradykininy	Tak	–
<b>Pozytywne działanie na śródbłonek</b>		
Poprawa funkcji śródbłonnka	Tak	Tak
Redukcja procesu zapalnego	Tak	–
Redukcja oksydacji kwasów tłuszczowych	Tak	Tak
Redukcja adhezji komórek	Tak	Tak
Redukcja ryzyka zakrzepicy	Tak	Częściowa
Redukcja nasilenia miażdżycy	Tak	Tak
Zmniejszenie apoptozy	Tak	–
Zachowanie równowagi hemostatycznej	Tak	Częściowe
Zwiększenie wazodylatacji	Tak	–
Zapobieganie wazokonstrykcji	Tak	Tak
<b>Niekorzystne działanie na śródbłonek</b>		
„Ucieczka” angiotensyny II	Tak	–
„Ucieczka” aldosteronu	Tak	Tak
Pośrednie pobudzenie receptora AT	–	Częściowe

gdyż inne niż ACE enzymy, takie jak chymaza, przekształcają angiotensynę I w angiotensynę II [11]. „Ucieczka” aldosteronu następuje także po długotrwałym leczeniu inhibitorami ACE z powodu stopniowego wzrostu stężenia aldosteronu.

Znając powyższy scenariusz, można spodziewać się, że inhibitory ACE tracą swoją skuteczność w obserwacji odległej. Tak się jednak nie dzieje ze względu na uzupełniający mechanizm działania związany z inhibicją ACE. Poprzez blokowanie ACE inhibitory ACE powodują również wzrost stężenia peptydu rozkurczającego naczynia krwionośne — bradykininy. Rozkładana jest ona przez ACE na dwa nieaktywne peptydy. Bradykinina odpowiada za uwolnienie działającego rozkurczowo tlenu azotu oraz innych czynników relaksacyjnych, takich jak: prostaglandyny, prostacykliny i hiperpolaryzujący czynnik pochodzenia śródbłonkowego [12]. Z fi-

zjologicznego punktu widzenia bradykinina działa przeciwnie do angiotensyny II, gdyż obniża BP, chroni serce i poprawia funkcję tętnic [13]. Bradykinina powoduje również hamowanie apoptozy [9]. Powyższe działania bradykininy zapobiegają „efektom ucieczki” i zapewniają skuteczność inhibicji ACE w obserwacji odległej.

Mechanizm działania ARB także pozwala ograniczyć szkodliwy wpływ angiotensyny II. Leki z grupy ARB zapobiegają połączeniu angiotensyny II z receptorami AT<sub>1</sub> (tab. 1) [7, 8]. Dzięki selektywnej blokadzie receptora AT<sub>1</sub> uzyskuje się efektywne zmniejszenie wazokonstrykcji, stymulacji układu współczulnego, stresu oksydacyjnego, uwalniania czynników zapalnych i aldosteronu. W porównaniu z inhibicją ACE selektywna blokada receptorów AT<sub>1</sub> ma pewną przewagę, np. brak „ucieczki” angiotensyny II, wyraźne zahamowanie niekorzystnych działań związanych ze stymulacją receptora AT<sub>1</sub> i blokowanie angiotensyny II niezależnie od jej miejsca powstawania. Czysta blokada receptora AT<sub>1</sub> może być jednak także niekorzystna. Jak wykazano, w odpowiedzi na blokadę AT<sub>1</sub> dochodzi do wzrostu produkcji i stężenia angiotensyny II, a wolna angiotensyna II łączy się z wolnymi receptorami dla angiotensyny (AT<sub>2</sub>, AT<sub>3</sub> i AT<sub>4</sub>). Aktywacja receptora AT<sub>2</sub> powoduje powstawanie niestabilnej blaszki miażdżycowej i sprzyja tworzeniu się skrzeplin [14]. Aktywacja powyższych receptorów powoduje przerost, zapalenie i apoptozę, lecz ma także korzystne działanie, takie jak: rozkurcz naczyń krwionośnych i zmniejszenie proliferacji. Receptor AT<sub>1</sub> jest też odpowiedzialny za regulację „ucieczki” aldosteronu w przypadku stosowania ARBs [15]. Niewiele wiadomo o efektach stymulacji receptora AT<sub>3</sub>. Uważa się, że stymulacja receptora AT<sub>4</sub> sprzyja zakrzepicy [7].

Podsumowując, inhibitory ACE hamują enzym ACE konwertujący przejście angiotensyny I w angiotensynę II i zapobiegają rozkładowi bradykininy, co skutkuje korzystną ochroną CV. Selektywna blokada receptorów AT<sub>1</sub> przez ARBs także zapobiega rozwojowi wielu niekorzystnych zdarzeń CV. Selektywność ta może być również odpowiedzialna za niezamierzone efekty kliniczne, zarówno te pozytywne, jak i negatywne. Odmienny mechanizm inhibicji RAAS może tłumaczyć niektóre różnice kliniczne między inhibitorami ACE i ARBs.

## DOWODY KLINICZNE NA INHIBICJĘ RAAS

Na pierwszy rzut oka efekty kliniczne inhibitorów ACE i ARBs mogą się wydawać podobne. Obie grupy farmaceutyków znajdują zastosowanie w leczeniu czynników ryzyka CV [16] i obniżają BP, jak również zmniejszają ryzyko udaru mózgu i objawy niewydolności serca [8]. Przy bardziej szczegółowym poznaniu uwidaczniają się istotne różnice kliniczne między tymi dwoma klasami inhibitorów RAAS, zwłaszcza jeśli chodzi o redukcję ryzyka CV. W niedawno opublikowanej metaanalizie porównującej efekty działania inhibitorów ACE i ARBs u 108 212 pacjentów bez niewydolności serca, lecz

z wysokim ryzykiem CV, potwierdzono istnienie tych różnic [17]. W przeciwieństwie do ARBs inhibitory ACE istotnie zmniejszały ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zapadalność na choroby CV i śmierć z przyczyn CV. Dlaczego tak się dzieje?

Nie ma wyraźnego związku między redukcją ryzyka CV a obniżeniem BP. W badaniach klinicznych porównujących inhibitory ACE i ARBs, np. ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global End-point Trial*) i DETAIL (*Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril*) wykazano, że znaczne obniżenie BP nie prowadziło automatycznie do zmiany przebiegu chorób CV i zmniejszenia ryzyka zgonu [18, 19]. Wyniki tych dwóch badań wskazują, że nie ma różnicy w rokowaniu między inhibitorami ACE i ARBs u pacjentów z wysokim ryzykiem CV (ONTARGET) [18] czy u pacjentów z nefropatią cukrzycową (DETAIL) [19]. Leki z grupy ARBs powinny redukować ryzyko CV bardziej, gdyż średnie BP było w obu badaniach niższe przy zastosowaniu ARBs. Innym czynnikiem, który powinien stanowić o przewadze ARBs, był fakt, że inhibitory ACE stosowane w powyższych badaniach, ramipril i enalapril, mają krótszy czas działania niż użyty w obu badaniach ARB — telmisartan. Ponadto inhibitory ACE stosowano rano, co oznacza, że pacjenci w grupie inhibitora ACE charakteryzowali się teoretycznie wyższym ryzykiem zdarzeń CV związanych ze wzrostem BP w okresie wczesnoporannym.

W badaniach porównujących ARB z placebo nie zaobserwowano redukcji śmiertelności z przyczyn CV mimo średniego obniżenia skurczowego BP o 3,2 mm Hg w badaniu SCOPE (*Study on COgnition and Prognosis in the Elderly*), o 4 mm Hg w badaniu TRANSCEND (*Telmisartan Randomised Assessment Study in aCE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease*) i o 3,8 mm Hg w badaniu PRoFESS (*PREventiOn regimen For Effectively avoiding Second Strokes*) [20–22]. Na podstawie metaanaliz oceniających ARBs wykazano, że redukcja BP przy zastosowaniu ARBs nie zmniejsza ryzyka zawału serca [23–25].

Niewielki spadek BP przy użyciu inhibitorów ACE może natomiast prowadzić do znaczącej redukcji ryzyka CV. W metaanalizie obejmującej 146 838 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [26] zaobserwowano, że spadek BP przy zastosowaniu inhibitorów ACE był niewielki, lecz prowadził do dodatkowej 9-procentowej redukcji ryzyka względnego [95% przedział ufności (CI) 3–14%] choroby wieńcowej, niezależnie od BP. Ta sama metaanaliza ujawniła, że przy stosowaniu ARBs następował dodatkowy 8-procentowy wzrost ryzyka względnego choroby wieńcowej (95% CI od –17% do 39%), niezależny od BP, a różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie ( $p = 0,002$ ) [26].

Wyniki metaanalizy dotyczącej MI u 55 050 pacjentów przyjmujących ARB były podobne, tym razem jeśli chodzi o występowanie MI [14]. Częstość MI w tej metaanalizie uznano za nadmierną w 9 badaniach i znacząca

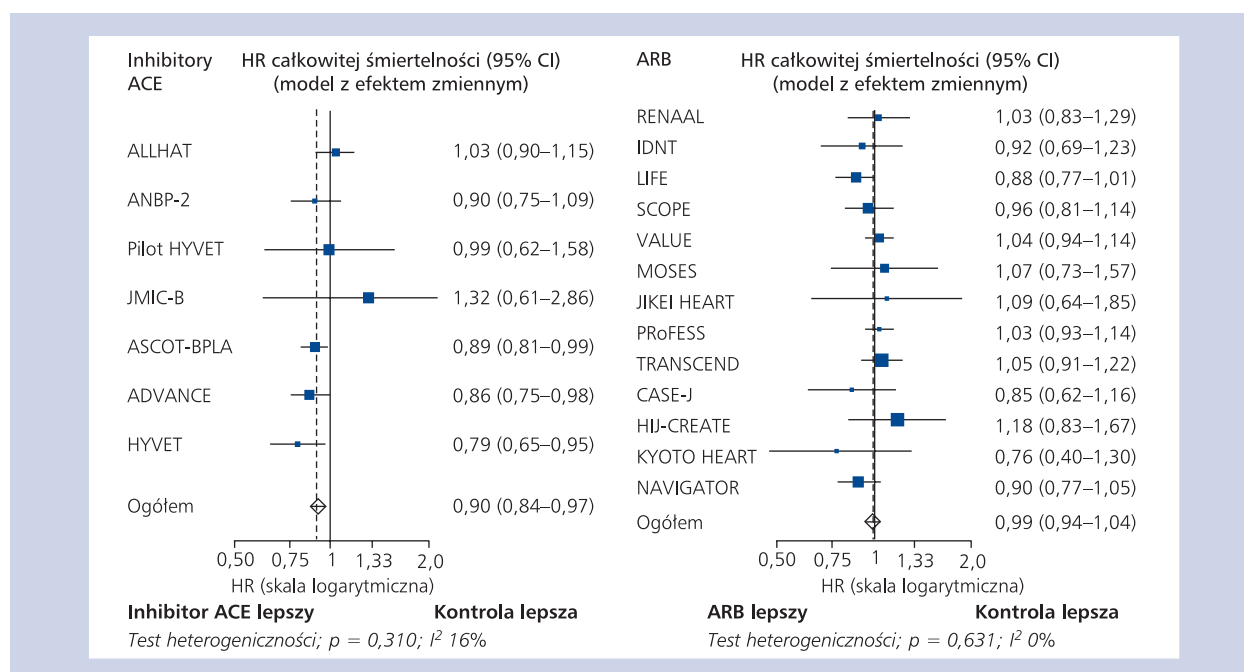
w 2 (jedno vs. aktywne leczenie i drugie vs. placebo). Przy stosowaniu ARBs nie zaobserwowano wpływu na śmiertelność całkowitą [iloraz szans (OR) 1,01; 95% CI 0,96–1,06;  $p = 0,80$ ], ale odnotowano istotny wzrost ryzyka MI o 8% (95% CI 1–16%;  $p = 0,03$ ). Zastosowanie inhibitorów ACE pozwalało natomiast istotnie zredukować śmiertelność całkowitą, zgon CV i MI odpowiednio o 9% (95% CI 0,86–0,95;  $p < 0,001$ ), 12% (95% CI 0,82–0,95;  $p < 0,001$ ) i 14% (95% CI 0,82–0,90;  $p < 0,001$ ), bez względu na układ porównawczy [14]. Najnowsze dowody także potwierdzają, że ARBs nie zmniejszają śmiertelności. Metaanaliza 37 badań klinicznych z ARBs obejmujących 147 020 pacjentów z 2011 r. wykazała, że ARBs nie redukowały ryzyka względnego śmiertelności całkowitej [ryzyko względne (RR) 1,00; 95% CI 0,97–1,02;  $p = 0,75$ ] lub śmiertelności z przyczyn CV (RR 0,99; 95% CI 0,94–1,04;  $p = 0,73$ ) w porównaniu z grupami kontrolnymi [27].

Podsumowując, liczne dowody wskazują, że istnieją różnice między inhibitorami ACE i ARBs w zakresie redukcji śmiertelności. Specyficzne efekty klasy, takie jak: redukcja stanu zapalnego i apoptozy oraz inhibicja i stabilizacja blaszki miażdżycowej, mogą być w części odpowiedzialne za istnienie różnic między inhibitorami ACE i ARBs w zakresie zmniejszenia śmiertelności w nadciśnieniu tętniczym [9, 26]. Redukcja śmiertelności w nadciśnieniu tętniczym jest spowodowana czymś więcej niż tylko obniżeniem BP.

### **REDUKCJA ŚMIERTELNOŚCI ZA POMOCĄ INHIBITORÓW RAAS WE WSPÓLCZESNYCH BADANIACH DOTYCZĄCYCH NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO: PODEJŚCIE METAANALITYCZNE**

Najnowsza metaanaliza dotycząca redukcji śmiertelności z zastosowaniem inhibicji RAAS w nadciśnieniu tętniczym, opublikowana w „*European Heart Journal*” [6], potwierdziła różnice między inhibitorami ACE i ARBs w zakresie redukcji śmiertelności w nadciśnieniu tętniczym. W tej metaanalizie uwzględniono wyniki anglojęzycznych publikacji na temat współcześnie (2000–2011) stosowanych inhibitorów ACE i ARBs [6]. Do analizy włączono 20 badań posiadających odpowiednią liczbę pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ( $> 66\%$ ) i z akceptowalną częstością zgonów z jakiegokolwiek przyczyny ( $n > 10$ ). W 20 badaniach przedstawiono dane dotyczące śmiertelności całkowitej [20–22, 28–44], podczas gdy dane dla śmiertelności z przyczyn CV były dostępne w 16 z 20 badań [20–22, 28–34, 36, 40–44].

Do metaanalizy włączono 76 615 pacjentów z badań z inhibitorem ACE i 82 383 chorych z badań z ARB. Około połowę z 158 998 osób losowo włączono do aktywnego leczenia ( $n = 71 401$ ), a połowę do grupy kontrolnej ( $n = 87 597$ ). W badanej populacji było 58% mężczyzn, a większość pacjentów miała nadciśnienie tętnicze (91%). Średni wiek wynosił 67 (zakres 59–84) lat, a średnie wyjściowe, skurczowe BP — 153 (zakres 135–182) mm Hg [6].



**Rycina 1.** Wpływ leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonistami receptora angiotensyny (ARB) na redukcję całkowitej śmiertelności w badaniach klinicznych dotyczących nadciśnienia tętniczego. Wpływ inhibitorów ACE na śmiertelność całkowitą był istotny statystycznie ( $p = 0,004$ ), podczas gdy w przypadku ARB nie zaobserwowano istotności statystycznej ( $p = 0,683$ ). Skopiowano z piśmiennictwa [6]; CI — przedział ufności; HR — hazard względny

Ryzyko względne śmiertelności całkowitej spadło o 5% [hazard względny (HR) 0,95; 95% CI 0,91–1,00;  $p = 0,032$ ] z inhibitorami RAAS [6]. Inhibitory ACE były w znacznej mierze odpowiedzialne za redukcję śmiertelności, z ryzykiem względnym śmiertelności całkowitej istotnie obniżonym o 10% (HR 0,90; 95% CI 0,84–0,97;  $p = 0,004$ ) (ryc. 1). Nie zaobserwowano natomiast istotnej redukcji ryzyka względnego śmiertelności całkowitej przy zastosowaniu ARBs (HR 0,99; 95% CI 0,94–1,04;  $p = 0,683$ ). Wykazano również znaczącą różnicę w efektach leczenia między inhibitorami ACE i ARBs ( $p = 0,036$ ).

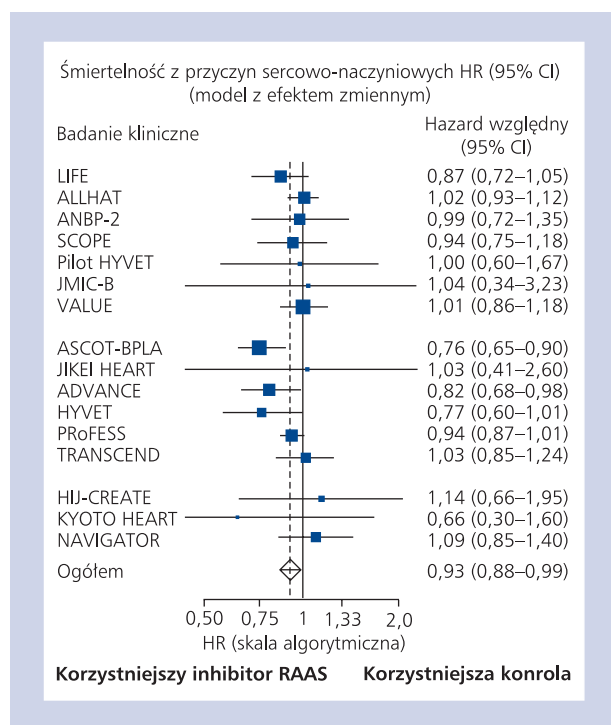
Inhibicja RAAS znacząco zmniejszyła (o 7%) ryzyko względne śmiertelności z przyczyn CV (HR 0,93; 95% CI 0,88–0,99;  $p = 0,018$ ) (ryc. 2) [6]. Po przeanalizowaniu danych 73 100 pacjentów z 9 badań z ARBs, w których zaprezentowano dane na temat śmiertelności z przyczyn CV, wykazano, że ARBs nie przyczyniały się do tej redukcji (HR 0,96; 95% CI 0,90–1,01;  $p = 0,143$ ). Zmniejszenie śmiertelności zostało zdominowane przez efekty działania inhibitorów ACE, z trendem w kierunku redukcji ryzyka względnego śmiertelności CV o 12% (HR 0,88; 95% CI 0,77–1,00;  $p = 0,051$ ) u 76 615 pacjentów z 7 badań z inhibitorami ACE.

Obserwacje te opierają się na danych dotyczących niemal 160 000 pacjentów uczestniczących w randomizowanych badaniach kontrolnych [6]. Metaanalizę tę można traktować jako fundamentalnie mocną w zakresie jakości danych i analizowanej liczebności.

## REDUKCJA ŚMIERTELNOŚCI W NADCIŚNIENIU TĘTNICZYM PRZY ZASTOSOWANIU INHIBITORÓW RAAS: CZY WSZYSTKIE LEKI SĄ TAKIE SAME?

Jak wykazały wyniki metaanalizy, ARBs nie wpływają zarówno na śmiertelność całkowitą, jak i z przyczyn CV. Naturalne wydaje się więc, że w celu wyjaśnienia przyczyn skutecznej redukcji śmiertelności w nadciśnieniu tętniczym uwaga powinna się w pierwszej kolejności skierować w stronę inhibitorów ACE. Po szczegółowym przeanalizowaniu badań z inhibitorami ACE uwzględnionych w metaanalizie wykazano, że zaledwie w 3 z 7 badań z inhibitorami ACE wystąpiła istotna redukcja ryzyka względnego śmiertelności całkowitej. Badaniami, w których zaobserwowano zmniejszenie śmiertelności, były: ASCOT-BPLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure-Lowering Arm*), ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation*) i HYVET (*Hypertension in the Very Elderly Trial*) (ryc. 1) [32–34].

W badaniach tych zanotowano redukcję śmiertelności całkowitej odpowiednio o 11% ( $p = 0,025$ ), 14% ( $p = 0,025$ ) i 21% ( $p = 0,02$ ). We wszystkich 3 badaniach w aktywnym ramieniu terapeutycznym zastosowano perindopril. W przypadku ARBs w badaniu LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*) [40] wykazano trend w kierunku 12-procentowego spadku ryzyka względnego śmiertelności całkowitej, gdy porównano grupę leczoną losartanem z grupą otrzymującą atenolol.



**Rycina 2.** Porównanie badań klinicznych w nadciśnieniu tętniczym oceniających inhibitory konwertazy angiotensyny i antagonistów receptorów angiotensyny dla modeli z efektem zmiennym — redukcja śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zmodyfikowano z piśmiennictwa [6]; RAAS — układ renina-angiotensyna-aldosteron; CI — przedział ufności; HR — hazard względny

Ryzyko względne śmiertelności CV było istotnie obniżone w zaledwie 2 z 16 badań; były to badania z inhibitorami ACE: ASCOT-BPLA i ADVANCE (ryc. 2) [32, 33]. W badaniu ASCOT-BPLA ryzyko względne śmiertelności z przyczyn CV było mniejsze o 24% ( $p = 0,001$ ), podczas gdy w badaniu ADVANCE spadło o 18% ( $p < 0,027$ ). W innym badaniu z perindoprilem — HYVET [34] zaobserwowano trend w stronę redukcji o 23% ( $p = 0,06$ ).

Opierając się na powyższych danych, można stwierdzić, że w tej metaanalizie to badania z perindoprilem odpowiadały w znacznej mierze za zmniejszenie śmiertelności całkowitej i z przyczyn CV wśród inhibitorów RAAS w nadciśnieniu tętniczym. Na wyniki badań z perindoprilem wpływa wiele czynników. Perindopril działa na wszystkie główne parametry BP [32, 45–47], a jego skuteczność udokumentowano u wielu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [48, 49]. Na podstawie badań wykazano, że perindopril jest lipofilny i charakteryzuje się długim czasem działania hipotensyjnego (wskaźnik *trough:peak* 75–100%) [50, 51]. Do maksymalnego działania inhibicyjnego dochodzi ok. 8 h po przyjęciu, jednak stężenie leku jest podwyższone (> 70%) 24 h po zastosowaniu [52], co potwierdzono w praktyce klinicznej [49].

Skuteczność perindoprilu w nadciśnieniu tętniczym potwierdzono u wielu pacjentów, w tym u osób młodych i w podeszłym wieku, mężczyzn i kobiet, chorych o różnym pochodzeniu etnicznym [49]. W 3-miesięcznym badaniu dotyczącym nadciśnienia tętniczego, średnie spoczynkowe BP istotnie się obniżyło przy zastosowaniu perindoprilu — ze 157/95 mm Hg w początkowym okresie do 139/84 mm Hg pod koniec badania ( $p < 0,001$ ). Ponadto perindopril okazał się lepiej tolerowany i bezpieczniejszy u osób z grupy wysokiego ryzyka w porównaniu z innymi podgrupami chorych z nadciśnieniem tętniczym [48]. Niedawno zbadano zastosowanie pełnej dawki perindoprilu i wykazano, że stanowi ona skuteczną metodę terapii szerokiej grupy pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [53].

Poza redukcją BP zaobserwowano, że perindopril korzystnie oddziałuje na śródbłonek, który jest ważnym regulatorem fizjologicznej równowagi [9]. Endotelium, ciągła warstwa komórek wyścielających naczynia krwionośne o powierzchni ponad 800 m<sup>2</sup>, żyje ok. 1–3 miesięcy. W sytuacji, gdy naturalny cykl życia śródbłonek jest zaburzony, a wskaźnik apoptozy przewyższa jego regenerację, dochodzi do przerwania ciągłości warstwy endotelium. Stan ten sprzyja rozwojowi i postępowi miażdżycy. W populacji pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową perindopril obniżał apoptozę śródbłonek o 31% ( $p < 0,05$  vs. placebo) [54] i przywracał równowagę fibrynolityczną. Po roku stosowania perindoprilu stwierdzono spadek (o 27%) stężenia angiotensyny II i wzrost (o 17%) stężenia bradykininy ( $p < 0,05$  vs. pomiary wyjściowe).

W badaniu tym [54] stężenie czynnika von Willebranda, który jest markerem uszkodzenia śródbłonek, było znacząco obniżone u pacjentów stosujących przez rok perindopril w porównaniu z grupą otrzymującą placebo ( $p < 0,001$ ). Co ciekawe, wydaje się, że perindopril również sprzyja regeneracji endotelium poprzez wzrost produkcji komórek progenitorowych śródbłonek w szpiku kostnym [55].

Perindopril powoduje także neowaskularyzację, regresję miażdżycy i redukuje sztywność tętnic (marker remodelingu naczyń krwionośnych) [56]. Wykazano, że sztywność tętnic zmniejsza się u osób dorosłych z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym przyjmujących perindopril [57].

## WNIOSKI

Ze względu na dominującą pozycję w praktyce klinicznej przewaga ARBs nad inhibitorami ACE powinna być jasno wykazana, nie tylko w zakresie redukcji działań niepożądanych, lecz także ich skuteczności. Obecnie nie udowodniono tej przewagi. Wyniki kolejnej metaanalizy po raz kolejny podkreśliły różnice w redukcji śmiertelności — głównego celu leczenia hipotensyjnego — wśród inhibitorów RAAS w nadciśnieniu tętniczym [4]. Różnice między inhibitorami ACE i ARBs są na tyle istotne, że pojawiły się opinie o konieczności

ści zmian w zakresie zastosowania inhibitorów RAAS i preferowanie inhibitorów ACE zamiast ARBs w terapii nadciśnienia tętniczego, poza przypadkami nietolerancji inhibitorów ACE [58].

Uprawianie sztuki lekarskiej zawsze powinno się opierać na dowodach naukowych. W przypadku redukcji śmiertelności w nadciśnieniu tętniczym przez niestosowanie u pacjentów leków o udowodnionym korzystnym działaniu — inhibitorów ACE — i preferowanie preparatów o niepotwierdzonych korzyściach — ARBs — odmawiamy chorym dostępu do skutecznej terapii. W ten sposób pośrednio szkodzimy pacjentom. W najnowszej metaanalizie zaobserwowano znaczną różnorodność inhibitorów ACE. Leczenie, zwłaszcza perindopilem, pozwalało na istotną redukcję śmiertelności całkowitej i z przyczyn CV [6]. W wytycznych europejskich dotyczących terapii nadciśnienia tętniczego podkreślono istotne zalety perindoprilu — konieczność przyjmowania raz dziennie i wpływ na czynniki ryzyka CV [4]. Może nadszedł moment, aby opierając się na aktualnych danych dotyczących działania inhibitorów ACE i ARBs na śmiertelność w nadciśnieniu tętniczym, zastanowić się, w jakich sytuacjach wypisujemy te leki.

**Oświadczenie finansowe/podziękowania:** Autor otrzymał wynagrodzenia konsultacyjne, granty badawcze i/lub opłaty za wykłady od firm: Servier, Boehringer Ingelheim, Roche, Iroko, Novartis i Bayer. Autor nie ma żadnych innych afiliacji czy też powiązań finansowych z jakąkolwiek organizacją lub jednostką poza wyżej wymienionymi, które mogłyby stanowić konflikt z tematyką przedstawianego zagadnienia lub materiałami omawianymi w artykule.

### Piśmiennictwo

- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 2005; 365: 217–223.
- Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm*, 2007; 13: 9–20.
- Wong ND, Dede J, Chow VH et al. Global cardiovascular risk associated with hypertension and extent of treatment and control according to risk group. *Am J Hypertens*, 2012; 25: 561–567.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2007; 28: 1462–1536.
- Sica DA. The evolution of renin-angiotensin blockade: angiotensin-converting enzyme inhibitors as the starting point. *Curr Hypertens Rep*, 2010; 12: 67–73.
- van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. 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.
- Unger T, Stoppelhaar M. Rationale for double renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *Am J Cardiol*, 2007; 100: 25J–31J.
- Probstfield JL, O'Brien KD. Progression of cardiovascular damage: the role of renin-angiotensin system blockade. *Am J Cardiol*, 2010; 105: 10A–20A.
- Ferrari R, Fox K. Insight into the mode of action of ACE inhibition in coronary artery disease: the ultimate 'EUROPA' story. *Drugs*, 2009; 69: 265–277.
- Athyros VG, Mikhailidis DP, Kakafika AI et al. Angiotensin II reactivation and aldosterone escape phenomena in renin-angiotensin-aldosterone system blockade: is oral renin inhibition the solution? *Expert Opin Pharmacother*, 2007; 8: 529–535.
- Hollenberg NK, Fisher ND. Renal circulation and blockade of the renin-angiotensin system. Is angiotensin-converting enzyme inhibition the last word? *Hypertension*, 1995; 26: 602–609.
- Comini L, Bachetti T, Cargnoni A et al. Therapeutic modulation of the nitric oxide pathway: are all ACE inhibitors equivalent? *Pharmacol Res*, 2007; 56: 42–48.
- Cecconi C, Francolini G, Olivares A et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol*, 2007; 577: 1–6.
- Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation*, 2006; 114: 838–854.
- Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int*, 2005; 67: 799–812.
- Chrysant SG, Chrysant GS, Chrysant C et al. The treatment of cardiovascular disease continuum: focus on prevention and RAS blockade. *Curr Clin Pharmacol*, 2010; 5: 89–95.
- Savarese G, Costanzo P, Cleland JG et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2013; In press. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.011.
- 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: 1547–1559.
- Barnett AH, Bain SC, Bouter P et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2004; 351: 1952–1961.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*, 2003; 21: 875–886.
- Yusuf S, Diener HC, Sacco RL et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2008; 359: 1225–1237.
- Yusuf S, Teo K, Anderson C et al. 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.
- McDonald MA, Simpson SH, Ezekowitz JA et al. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: systematic review. *BMJ*, 2005; 331: 873–879.
- Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R et al. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? *Eur Heart J*, 2005; 26: 2381–2386.
- Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: deeds and misdeeds. *J Hypertens*, 2005; 23: 2113–2118.
- Turnbull F, Neal B, Pfeffer M et al. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens*, 2007; 25: 951–958.

27. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J et al. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. *BMJ*, 2011; 342: d2234
28. Wing LM, Reid CM, Ryan P et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*, 2003; 348: 583–592.
29. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K et al. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B) randomized trial. *Hypertens Res*, 2004; 27: 181–191.
30. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA*, 2002; 288: 2981–2997.
31. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J et al. Results of the pilot study for the hypertension in the very elderly trial. *J Hypertens*, 2003; 21: 2409–2417.
32. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005; 366: 895–906.
33. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007; 370: 829–840.
34. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1887–1898.
35. Ogihara T, Fujimoto A, Nakao K et al. ARB candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE-J trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2008; 6: 1195–1201.
36. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S et al. Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE). *Eur Heart J*, 2009; 30: 1203–1212.
37. Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*, 2005; 36: 1218–1226.
38. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR 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: 851–860.
39. Brenner BM, Cooper ME, 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: 861–869.
40. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002; 359: 995–1003.
41. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*, 2004; 363: 2022–2031.
42. Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet*, 2007; 369: 1431–1439.
43. Sawada T, Yamada H, Dahlöf B et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J*, 2009; 30: 2461–2469.
44. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1477–1490.
45. Manisty CH, Zambanini A, Parker KH et al. Differences in the magnitude of wave reflection account for differential effects of amlodipine- versus atenolol-based regimens on central blood pressure: an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial sub-study. *Hypertension*, 2009; 54: 724–730.
46. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*, 2006; 113: 1213–1225.
47. Dolan E, Stanton AV, Thom S et al. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients: an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens*, 2009; 27: 876–885.
48. Guo W, Turlapaty P, Shen Y et al. Clinical experience with perindopril in patients nonresponsive to previous antihypertensive therapy: a large US community trial. *Am J Ther*, 2004; 11: 199–205.
49. Julius S, Cohn JN, Neutel J et al. Antihypertensive utility of perindopril in a large, general practice-based clinical trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2004; 6: 10–17.
50. Physicians' Desk Reference (58th ed.) 2004.
51. Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2005; 3: 15–29.
52. Louis WJ, Conway BS, Krum H et al. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of perindopril, cilazapril and enalapril. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl*, 1992; 19: 55–60.
53. Tsoukas G, Anand S, Yang K. Dose-dependent antihypertensive efficacy and tolerability of perindopril in a large, observational, 12-week, general practice-based study. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2011; 11: 45–55.
54. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res*, 2007; 73: 237–246.
55. Cangiano E, Cavazza C, Campo G et al. ACE inhibition modulation of endothelial apoptosis and renewal via endothelial progenitor cells in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2011; 11: 189–198.
56. Yazawa H, Miyachi M, Furukawa M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition promotes coronary angiogenesis in the failing heart of Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *J Card Fail*, 2011; 17: 1041–1050.
57. Asmar R, Topouchian J, Pannier B et al. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. *J Hypertens*, 2001; 19: 813–818.
58. Ruschitzka F, Taddei S. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: first-line agents in cardiovascular protection? *Eur Heart J*, 2012; 33: 1996–1998.