

Wpływ stosowania inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensynowego na śmiertelność całkowitą chorych na nadciśnienie tętnicze

Effect of ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers on all-cause mortality in hypertensive patients

Na podstawie: Bertrand M.E., Mourad J.J., Fox K.M., Boersma E., Van Vark L. **Impact of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality in hypertension trials** Kongres *European Society of Cardiology*, Paryż, 28 sierpnia 2011 roku

Opracowała: Agnieszka Kapłon-Cieślicka

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Zgodnie z wytycznymi europejskich towarzystw kardiologicznych nadrzędnym celem leczenia chorych na nadciśnienie tętnicze jest obniżenie globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Redukcja wartości ciśnienia tętniczego wiąże się wprawdzie ze znamienym zmniejszeniem częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych, jednak jej wpływ na śmiertelność całkowitą jest słabiej zaznaczony. W dużych randomizowanych badaniach klinicznych wykazano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny pod wpływem terapii lekami hamującymi układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) w grupach pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, po przebytym zawale serca i z przewlekłą niewydolnością serca, natomiast badania w populacji chorych na nadciśnienie tętnicze dostarczyły mniej jednoznacznych danych.

Celem metaanalizy przeprowadzonej przez profesora Michela E. Bertranda i współautorów, której wyniki ogłoszono na ostatnim kongresie *European Society of Cardiology* na przełomie sierpnia i września 2011 roku, była ocena wpływu leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) i antagonistami receptora angiotensynowego (ARB, *angiotensin receptor blockers*) na śmiertelność całkowitą w populacji chorych na nadciśnienie tętnicze. Do metaanalizy włączono prospektywne, randomizowane badania kliniczne, przeprowadzone w latach 2000–2010, w których oceniano skuteczność (w tym wpływ na śmiertelność całkowitą) leczenia inhibitorami ACE lub ARB w porównaniu ze stosowaniem placebo lub innych grup leków hipotensyjnych i w których co najmniej 66% badanej grupy stanowili chorzy na nadciśnienie tętnicze. Z metaanalizy wykluczono badania przeprowadzone w populacjach pacjentów z przewlekłą nie-

wydolnością serca, ostrym zespołem wieńcowym, świeżym udarem mózgu, migotaniem przedsionków i po zabiegach kardiologicznych. Ostatecznie metaanalizą objęto 19 badań z łączną liczbą ponad 165 tysięcy pacjentów (tab. 1). Średnia wieku w analizowanej grupie wynosiła 67 lat, 57% stanowili mężczyźni, nadciśnienie tętnicze występowało u 92% pacjentów, średnie wyjściowe ciśnienie skurczowe wynosiło 153 mm Hg, a średni okres obserwacji trwał 4 lata.

Pośród 19 włączonych do metaanalizy badań tylko w 3 obserwowano istotną statystycznie redukcję śmiertelności całkowitej w grupach pacjentów otrzymujących lek hamujący aktywność układu RAA — we wszystkich 3 badaniach lekiem tym był perindopril stosowany w skojarzeniu z indapamidem (w badaniu ADVANCE) albo dołączany do leczenia indapamidem (w badaniu HYVET) lub amlodipiną (w badaniu ASCOT-BPLA) w przypadku niewystarczającej skuteczności hipotensyjnej tych leków w monoterapii.

W metaanalizie 19 badań stosowanie leku hamującego układ RAA (inhibitora ACE lub ARB) wiązało się z niewielkim, granicznie istotnym statystycznie zmniejszeniem śmiertelności całkowitej (ryzyko względne [HR, *hazard ratio*] 0,96; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,93–1,00), bez wpływu takich zmiennych, jak: wiek, płeć, średni okres obserwacji czy średnie wyjściowe ciśnienie skurczowe. Analiza podgrup nie wykazała istotnego statystycznie związku między śmiertelnością całkowitą a terapią lekami hamującymi układ RAA, niezależnie od tego, czy dotyczyła ona badań, w których terapię tę porównywano ze stosowaniem placebo (7 badań) czy z innym leczeniem hipotensyjnym (12 badań). Ciekawe, w 3 badaniach, w których ponad połowę pacjentów

Tabela 1. Wykaz 19 badań klinicznych objętych metaanalizą przeprowadzoną przez Bertranda i wsp.

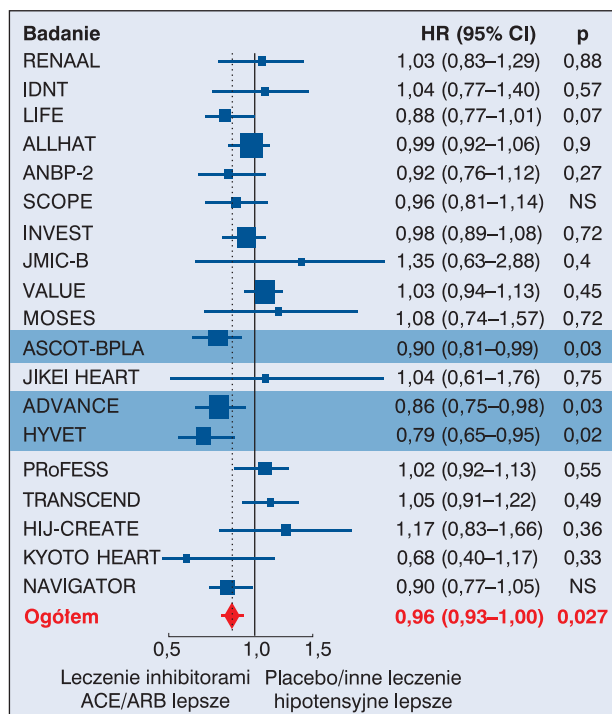
Akronim badania	Liczba pacjentów	Inhibitory ACE stosowane w badaniu	ARB stosowane w badaniu
RENAAL ¹	1513	—	Losartan
IDNT ²	1146	—	Irbesartan
LIFE ³	9193	—	Losartan
ALLHAT ⁴	24 309	Lisinopril	—
ANBP-2 ⁵	6083	Enalapril i inne inhibitory ACE	—
SCOPE ⁶	4937	—	Kandesartan
INVEST ⁷	22 576	Trandolapril	—
JMIC-B ⁸	1650	Enalapril/lisinopril/imidapril	—
VALUE ⁹	15 245	—	Walsartan
MOSES ¹⁰	1352	—	Eprosartan
ASCOT-BPLA ¹¹	19 257	Perindopril	—
JIKEI HEART ¹²	3081	—	Walsartan
ADVANCE ¹³	11 140	Perindopril	—
HYVET ¹⁴	3845	Perindopril	—
PROFESS ¹⁵	20 332	—	Telmisartan
TRANSCEND ¹⁶	5926	—	Telmisartan
HIJ-CREATE ¹⁷	2049	—	Kandesartan
KYOTO HEART ¹⁸	3031	—	Walsartan
NAVIGATOR ¹⁹	9306	—	Walsartan
Całkowita liczba pacjentów objętych metaanalizą	165 971		

¹Brenner B.M. i wsp. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 861–869; ²Lewis E.J. i wsp. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 851–860; ³Dahlöf B. i wsp. *Lancet* 2002; 359: 995–1003; ⁴ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2002; 288: 2981–2997; ⁵Lindon M.H. i wsp. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 583–592; ⁶Lithell H. i wsp. *J. Hypertens.* 2003; 21: 875–886; ⁷Pepine C.J. i wsp. *JAMA* 2003; 290: 2805–2816; ⁸Yui Y. i wsp. *Hypertens. Res.* 2004; 27: 181–191; ⁹Julius S. i wsp. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031; ¹⁰Schrader J. i wsp. *Stroke* 2005; 36: 1218–1226; ¹¹Dahlöf B. i wsp. *Lancet* 2005; 366: 895–906; ¹²Mochizuki S. i wsp. *Lancet* 2007; 369: 1431–1439; ¹³Patel A. i wsp. *Lancet* 2007; 370: 829–840; ¹⁴Beckett N.S. i wsp. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1887–1898; ¹⁵Yusuf S. i wsp. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1225–1237; ¹⁶Yusuf S. i wsp. *Lancet* 2008; 372: 1174–1183; ¹⁷Kasanuki H. i wsp. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1203–1212; ¹⁸Sawada T. i wsp. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 2461–2469; ¹⁹McMurray J.J. i wsp. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1477–1490; ACE (angiotensin-converting enzyme) — konwertaza angiotensyny; ARB (angiotensin receptor blocker) — antagonist receptoru angiotensynowego. Opracowano na podstawie prezentacji ustnej, ESC Congress, Paryż, 2011

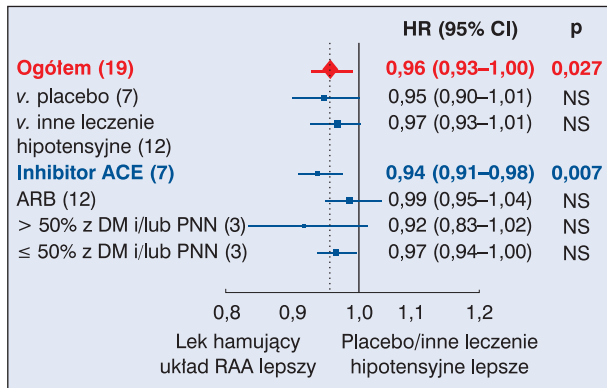
stanowili chorzy na cukrzycę lub przewlekłą niewydolność nerek, terapia lekiem hamującym układ RAA również nie powodowała obniżenia ryzyka zgonu.

Porównano także wyniki leczenia obiema grupami leków hamujących układ RAA, dokonując odrębnej analizy danych z 7 badań, w których stosowano inhibitory ACE oraz z 12 badań, w których stosowano ARB. Terapia ARB nie miała wpływu na śmiertelność całkowitą, natomiast leczenie inhibitorami ACE powodowało istotną statystycznie, 6-procentową redukcję ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR 0,94; 95% CI 0,91–0,98; $p = 0,007$). Przeprowadzona następnie analiza skuteczności poszczególnych leków z grupy inhibitorów ACE (lisinoprilu, trandolaprilu, enalaprilu, imidaprilu i perindoprilu) wykazała, że jedynie terapia perindoprilem prowadzi do znamiennej, 13-procentowej redukcji śmiertelności całkowitej (HR 0,87; 95% CI 0,81–0,94; $p < 0,001$). Nie udowodniono natomiast, aby leczenie którymkolwiek z poddawanych analizie ARB (losartanem, irbesartanem, kandesartanem, walsartanem, eprosartanem lub telmisartanem) zmniejszało ryzyko zgonu. Wyniki metaanalizy przedstawiono na rycinach 1 i 2.

Autorzy metaanalizy składowali, że terapia inhibitorami ACE, a zwłaszcza perindoprilem, poprawia rokowanie chorych na nadciśnienie tętnicze. Oszacowali, że stosowanie inhibitorów ACE zapobiega dodatkowo 12 zgonom na 1000 pacjentów leczonych przez 4 lata.



Rycina 1. Wpływ stosowania leków hamujących układ renina–angiotensyna–aldosteron na śmiertelność całkowitą — wyniki metaanalizy 19 badań; HR (hazard ratio) — ryzyko względne; CI (confidence interval) — przedział ufności; NS — różnica nieistotna statystycznie; ACE (angiotensin-converting enzyme) — konwertaza angiotensyny; ARB (angiotensin receptor blocker) — antagonist receptoru angiotensynowego. Opracowano na podstawie prezentacji ustnej, ESC Congress, Paryż, 2011



Rycina 2. Wpływ stosowania leków hamujących układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) na śmiertelność całkowitą — analiza podgrup (w nawiasach podano liczbę badań objętych analizą); HR (*hazard ratio*) — ryzyko względne; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; NS — różnica nieistotna statystycznie; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny; ARB (*angiotensin receptor blocker*) — antagonist receptoru angiotensyny; DM (*diabetes mellitus*) — cukrzyca; PNN — przewlekła niewydolność nerek. Opracowano na podstawie prezentacji ustnej, ESC Congress, Paryż, 2011

KOMENTARZ

Co lepsze — inhibitory ACE czy sartany?

Metaanaliza Michela E. Bertranda, współsygnowana przez innych wybitnych europejskich kardiologów: Jena-Jacquesa Mourada, Kima Foxa, Eryka Boersmę oraz Laure Van Vark, stanowi niewątpliwie kolejną odsłonę w dyskusji nad wyższością dwóch, przynajmniej szczerze — dość podobnych pod względem farmakologicznym grup leków: inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensynowego AT1 (sartanów).

Odsłona to dość szczegółowa, bowiem dotąd argumenty na „wyższość” inhibitorów ACE nad sartanami przytaczano przede wszystkim w obszarze badań dotyczących choroby wieńcowej i niewydolności serca. Z perspektywy 2011 roku można uznać, że batalię tę wygrały inhibitory ACE. To właśnie one, a nie sartany, stanowią podstawową grupę leków stosowanych w stabilnej chorobie wieńcowej. Dwa z nich zaleca się w obowiązujących standardach, jako inhibitory ACE z wyboru, po ostrych zespołach wieńcowych i w szeroko rozumianej prewencji wtórnej (perindopril, ramipril). To inhibitory ACE, a nie sartany, są wymieniane jako leki pierwszego rzutu leczenia niewydolności serca, chociaż można w tej sytuacji sięgnąć również po walsartan oraz — u osób z grup wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego — po telmisartan.

Swoistą *terra incognita* tych „potyczek” inhibitorów ACE z sartanami była szeroko rozumiana grupa chorych na nadciśnienie tętnicze. Hipertensjologowie mieli i mają sporo argumentów za szczególnym traktowaniem sartanów. Wyniki wielu badań wskazują, że właśnie ta grupa leków jest najlepiej tolerowana przez chorych, a zapisanie pacjentowi sartanu wiąże się z najwyższym odsetkiem osób, które takie leczenie kontynuują. To ważne argumenty, ale powiedzmy sobie szczerze, że wysuwano je na pierwszy plan przede wszystkim dlatego, że brakowało

szeroko zakrojonych badań prospektywnych z zastosowaniem tych leków w porównaniu z lekami niehamującymi układu renina–angiotensyna, w których analizowano by „najtrwadszy z twardych” punktów końcowych — śmiertelność całkowitą.

Śmiertelność całkowita, a więc odsetek zgonów z każdej, dowolnej przyczyny, jest parametrem niepozostawiającym żadnych wątpliwości metodologicznych (przypomnijmy sobie, jak często zmieniała się choćby definicja zawału serca czy zgonu sercowo-naczyniowego w ostatnich latach czy w różnych badaniach), niemodyfikowalnym i niepoddającym się manipulacjom statystycznym, jeżeli jest raportowana jako prosty, niezłożony punkt końcowy.

Kłopot z pomiarem śmiertelności całkowitej i ewentualnych różnic w jej zakresie między grupą osób leczonych lekiem A a grupą osób leczonych lekiem B jest jednak taki, że potrzeba bardzo licznych grup chorych i/lub bardzo długiego okresu obserwacji, aby te różnice wykazać. Dotyczy to zwłaszcza schorzeń, w których śmiertelność całkowita w perspektywie 2- lub 3-letniej (a tyle średnio trwają obecnie duże randomizowane badania kliniczne) wynosi zaledwie kilka, a czasami mniej niż 1–2%. Tak właśnie się dzieje w przypadku nadciśnienia tętniczego, choroby o stosunkowo łagodnym — w stosunku do niewydolności serca czy niewydolności nerek — rokowaniu, która powikłania wywołuje po wielu latach i najpierw, najczęściej, są to powikłania niezakończone zgonem.

Nikt nie przeprowadzi (bo nie zasponsoruje) randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, badania klinicznego obejmującego blisko 170 000 osób z nadciśnieniem tętniczym. Można natomiast dokonać metaanalizy mniejszych badań, uzyskując imponującą liczbę włączonych do metaanalizy pacjentów.

Czego można się dowiedzieć z tej metaanalizy? Przede wszystkim tym, którzy są rozczarowani „zaledwie” 4-procentowym zmniejszeniem śmiertelności całkowitej w przypadku stosowania inhibitorów ACE i sartanów łącznie oraz „zaledwie” 6-procentową redukcją w przypadku stosowania samych inhibitorów ACE, polecam powrót do akapitów powyżej. Jakkolwiek mało dydaktycznie to zabrzmiało, nadciśnienie tętnicze jest chorobą o wyjściowo łagodnym rokowaniu co do zgonu, dlatego takich pacjentów należałoby obserwować przez dziesięciolecia, a nie w perspektywie kilku lat. Co więcej, leki kardiologiczne zmniejszają przede wszystkim liczbę zgonów sercowo-naczyniowych, a w metaanalizie poprzeczkę ustawiono o wiele wyżej — analizowano śmiertelność całkowitą (przedłużenie życia).

W metaanalizie Bertranda i wsp. lepiej „wypadli” chorzy leczeni inhibitorami ACE niż sartanami (tylko w tej pierwszej grupie lek przedłużał życie), choć liczba chorych włączonych do badań z jedną bądź z drugą grupą leków była *de facto* porównywalna.

Co ciekawe, zarówno inhibitory ACE, jak i sartany wywierały podobny wpływ (inhibitory ACE) lub tendencję (sartany) do zmniejszania śmiertelności całkowitej (tzw. *P* dla heterogeniczności wyników $p = 0,11$), ale obserwowano różne trendy redukcji śmiertelności całkowitej w odniesieniu do poszczególnych inhibitorów ACE (test istotności heterogeniczności wyników dla różnych inhibitorów ACE $p < 0,001$), z wyraźnym wskazaniem na preferowanie perindoprilu wśród innych inhibitorów ACE.

Co jest szczególną siłą prezentowanej metaanalizy poza bardzo dużą grupą pacjentów? Myślę, że:

- fakt doboru najnowszych badań, których wyniki opublikowano między 2000 a 2010 rokiem, a więc ocena tych leków przez pryzmat trendów terapii i standardu opieki nad chorym z nadciśnieniem tętniczym w ostatniej dekadzie;
- niewzięcie pod uwagę badań z udziałem pacjentów z niewydolnością serca (tutaj rola leków hamujących układ RAA jest na tyle silna, że zmniejszenie śmiertelności całkowitej jest łatwe do udowodnienia i zaburzałoby efekty wpływu tych leków na rokowanie co do przeżycia w nadciśnieniu); wykluczenie chorych z grup wysokiego ryzyka z powikłaniami sercowo-naczyniowymi sprawiło, że w metaanalizie nie wzięto pod uwagę niektórych bardzo popularnych inhibitorów ACE, na przykład ramiprilu, w odniesieniu do którego *de facto* nie ma badania w klasycznej populacji chorych na nadciśnienie tętnicze ogłoszonego w XXI wieku;

- niewzięcie pod uwagę badań z udziałem chorych z zawałem serca, udarem mózgu czy po operacjach naczyniowych, a więc populacji bardzo dużego ryzyka;
- niewzięcie pod uwagę badań z udziałem chorych z migotaniem przedsionków — to również populacja o gorszym rokowaniu co do przeżycia niż u osób z nadciśnieniem tętniczym;
- osobne wyłączenie i osobna analiza podgrup pacjentów z towarzyszącą cukrzycą lub niewydolnością nerek.

Co interesujące, jak już wspomniano, największy wpływ na przeżycie spośród badanych w metaanalizie leków miał perindopril lub leczenie oparte na stosowaniu tego leku z indapamidem lub amlodipiną (badania: ASCOT-BPLA, ADVANCE, HYVET). Jednak nie te badania zwiększały liczbę osób w tej metaanalizie, co ją dodatkowo uwiarygadnia. Dodajmy, że gdyby mierzyć „wagę danych” wchodzących do analizy (czyli *de facto* pacjentolata obserwacji), to spośród 19 badań objętych metaanalizą największe znaczenie miałyby badania ALLHAT z lizinoprilem (21,9% względnej wagi danych w metaanalizie), INVEST z trandolaprilem (11,8% względnej wagi danych w metaanalizie) oraz VALUE z walsartanem (11,1% względnej wagi danych w metaanalizie). Zwróćmy zatem uwagę, że to te 3 badania są źródłem prawie 45% danych metaanalizy.

Ta francusko-brytyjsko-holenderska praca przedstawiona w Paryżu spotkała się z ogromnym zainteresowaniem. Nie wątpię, że będzie wykorzystywana w promocji inhibitorów ACE, a przede wszystkim perindoprilu. Wydaje mi się jednak, że w terapii hipotensyjnej jesteśmy już krok dalej — zwróćmy uwagę, że w badaniach, których wyniki były najkorzystniejsze co do przedłużenia życia (ASCOT-BPLA, ADVANCE, HYVET) stosowano już połączenia perindoprilu z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydopodobnym. To te połączenia, moim zdaniem, wywołując większy i stabilniejszy efekt hipotensyjny oraz potęgując właściwości kardio- i wazoprotekcyjne, tłumaczą w dużej części korzystny dla perindoprilu efekt tej metaanalizy.

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Deklaracja konfliktu interesów: autor komentarza uczestniczył w badaniach klinicznych, sesjach satelitarnych oraz gremiach doradczych następujących producentów leków hipotensyjnych ujętych w omawianej metaanalizie: Adamed, Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Krka, MSD, Novartis, Polpharma, Sanofi Aventis, Servier.