

Antagoniści receptora angiotensynowego — miejsce w terapii niewydolności serca w świetle najważniejszych badań klinicznych

Aldona Kubica¹, Grzegorz Grzešek¹, Marek Koziński², Zofia Grąbczewska²,
Władysław Sinkiewicz² i Jacek Kubica²

¹Katedra i Zakład Promocji Zdrowia *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiovascular Forum* 2006; 11: 119–125

Streszczenie

W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań klinicznych oceniających przydatność antagonistów receptora angiotensynowego AT1 (ARB). Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie najważniejszych badań (ELITE, ELITE II, RESOLVED, STRETCH, Val-HeFT, OPTIMAAL, CHARM), których wyniki przyczyniły się do określenia miejsca ARB w aktualnych zaleceniach dotyczących leczenia chorych z przewlekłą niewydolnością serca. (*Folia Cardiologica Excerpta* 2007; 2: 131–137)

Słowa kluczowe: antagoniści receptora angiotensynowego, przewlekła niewydolność serca

Ugruntowane miejsce inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitors*) w leczeniu chorych z niewydolnością serca wynika z wielu randomizowanych badań klinicznych, w których udowodniono, że zmniejszają one zarówno ryzyko zgonu, jak i innych poważnych incydentów sercowo-naczyniowych [1–4]. Ich wysoka skuteczność wynika z roli, jaką odgrywa układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*) w patomechanizmie niewydolności serca [5].

Antagoniści receptora angiotensynowego AT1 (ARB, *angiotensin receptor blockers*) dają możliwość

hamowania tego układu na innym poziomie niż ACEI [6]. Odkrycie alternatywnej, niezależnej od konwertazy drogi powstawania angiotensyny II, w której rolę katalizatora odgrywają inne proteiny, a wśród nich przede wszystkim chymaza, stało się patofizjologicznym uzasadnieniem stosowania ARB [7]. Co więcej, stwierdzono, że długotrwałe stosowanie ACEI nie blokuje całkowicie ACE, a jednocześnie może usprawniać alternatywną drogę powstawania angiotensyny II, powodując po pewnym czasie jej wzrost do wartości obserwowanych przed leczeniem [8–10].

Badania, które wykazały istnienie receptorów dla angiotensyny o korzystnym wpływie na strukturę i funkcje układu krążenia (przede wszystkim AT2), dały dodatkowe przesłanki dla wybiórczego blokowania receptorów AT1. U zdrowych dorosłych ekspresja receptora AT2 jest stosunkowo niewielka, jednak uszkodzenie tkanek, np. w przebiegu niewydolności serca, powoduje znaczny wzrost ekspresji

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Jacek Kubica
Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych UMK
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz
tel. (0 52) 585 40 23
e-mail: kikkardiol@cm.umk.pl

tego receptora [11]. Stymulacja korzystnie działających receptorów AT2, przy jednoczesnym zablokowaniu szkodliwych konsekwencji pobudzenia receptorów AT1 [12], potencjalnie mogłaby dać większe korzyści niż obniżenie stężenia angiotensyny II w wyniku działania ACEI.

Rozważając wszystkie „za” i „przeciw”, nie można zapominać o innych mechanizmach działania ACEI, wynikających w dużej mierze z zahamowania rozpadu bradykininy, który odbywa się głównie za pośrednictwem ACE. Wzrost stężenia bradykininy, poprzez zwiększoną stymulację śródbłonkowych receptorów B2, powoduje uwolnienie prostaglandyn oraz NO. Uwolnienie tych silnych naczyniorozszerzających czynników z komórek śródbłonka jest związane z dodatkową potencjalną korzyścią polegającą na zwiększeniu stężenia endogenego tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) [5, 13, 14]. Ponadto warto pamiętać, że sama bradykinina poprzez bezpośrednie działanie na kanaliki nerkowe ma efekt natriuretyczny [5].

W konsekwencji tych rozważań zrodziło się oczywiste pytanie — która grupa leków jest lepsza w terapii chorych z niewydolnością serca?

A może stosowanie ACEI i ARB łącznie jest najlepszą receptą na sukces terapeutyczny?

Istnieją silne przesłanki teoretyczne, które sugerowałyby taką strategię. Wyeliminowanie niekorzystnych konsekwencji aktywacji receptora AT1 (ARB) przy jednoczesnym zahamowaniu rozpadu bradykininy (ACEI) wydaje się bowiem najlepszym rozwiązaniem. Tu jednak powstaje kolejna wątpliwość — czy tak silne, wielopoziomowe zablokowanie układu RAA nie spowoduje nowych zagrożeń?

Przytoczone powyżej dywagacje patofizjologiczne i powstające w ich konsekwencji pytania dały początek wielu badaniom klinicznym.

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie wyników najważniejszych badań klinicznych z zastosowaniem ARB w leczeniu chorych z niewydolnością serca.

ELITE

***(Evaluation of Losartan in Elderly)* [15]**

Celem badania było porównanie skuteczności losartanu z kaptoprilem w leczeniu chorych po 65. roku życia z niewydolnością serca. Do badania włączono 722 pacjentów po 65. roku życia z objawami niewydolności serca (w II–IV klasie wg NYHA) i frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) poniżej 40%, którzy wcześniej nie przyjmowali ACEI. Chorych randomizowano do dwóch grup: 352 otrzymywało

losartan (docelowo 50 mg raz dziennie), a 370 kaptopril (docelowo 50 mg 3 razy dziennie). Po niespełna rocznej (48 tygodni) obserwacji śmiertelność całkowita była niższa o 46% ($p = 0,035$) w grupie leczonych losartanem (4,8%) w porównaniu z grupą osób przyjmujących kaptopril (8,7%). Częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca była podobna w obu grupach (5,7%). Leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych przerwało 12,2% pacjentów w grupie losartanu i 20,8% w grupie kaptoprilu ($p < 0,002$).

Wykazana w tym badaniu mniejsza śmiertelność przy lepszej tolerancji terapii w grupie przyjmującej losartan zapowiadała nową erę w leczeniu chorych z niewydolnością serca. Podstawowym mankamentem ograniczającym znaczenie uzyskanych wyników jako dowodów przewagi nowej metody leczenia była dość mała liczebność badanej populacji, dlatego wkrótce zaplanowano większe badanie weryfikujące — ELITE II.

ELITE II

***(Losartan Heart Failure Survival Study)* [16]**

Celem badania było sprawdzenie, czy losartan skuteczniej niż kaptopril zmniejsza śmiertelność u chorych z niewydolnością serca. Badana populacja liczyła 3152 pacjentów po 60. roku życia z objawami niewydolności serca (w II–IV klasie wg NYHA) i LVEF poniżej 40%, którzy nie przyjmowali ACEI. Chorych randomizowano do dwóch grup: otrzymujących losartan w docelowej dawce 50 mg raz dziennie ($n = 1578$) lub kaptopril w docelowej dawce 50 mg 3 razy dziennie ($n = 1574$). Średni czas obserwacji wynosił 1,5 roku. W porównywanych grupach śmiertelność nie różniła się znacząco i wynosiła odpowiednio: 17,7% oraz 15,9%. Nie stwierdzono także różnic w częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca (17,1% w grupie losartanu i 18,6% w grupie kaptoprilu). Losartan był lekiem lepiej tolerowanym niż kaptopril. Leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych przerwało odpowiednio: 9,7% i 14,7% badanych ($p < 0,001$).

RESOLVED

***(Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction)* [17]**

Celem badania była ocena wpływu kandesartanu lub enalaprilu stosowanych w monoterapii oraz obu tych leków stosowanych łącznie na różne parametry niewydolności serca. Do badania włączono

768 pacjentów z niewydolnością serca w II–IV klasie NYHA (LVEF < 40%) i dystansem 6-minutowego marszu poniżej 500 m. Chorzy otrzymywali kandesartan (4, 8 lub 16 mg dziennie) lub enalapril (10 mg 2 razy dziennie) albo oba leki łącznie w dawkach odpowiednio: 4 mg lub 8 mg dziennie i 10 mg 2 razy dziennie. Dodatkowo po 19 tygodniach badania byli ponownie randomizowani do leczenia metoprololem lub placebo. Po 43 tygodniach obserwacji nie stwierdzono znamienych różnic w dystansie marszu, klasie czynnościowej, jakości życia i przyroście LVEF w porównywanych grupach. W grupie leczonych kandesartanem i enalaprilem odnotowano znamienne mniejszy ($p < 0,01$) przyrost objętości końcoworozkurczowej lewej komory (LV, *left ventricular*) (8 ± 4 ml) w porównaniu z grupami, w których stosowano monoterapię kandesartanem (27 ± 4 ml) lub enalaprilem (23 ± 7 ml). Śmiertelność i częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca wynosiły odpowiednio: 8,7% i 9,3% w grupie terapii łączonej, 6,1% i 13,1% w grupie monoterapii kandesartanem, 3,7% i 6,4% w grupie monoterapii enalaprilem. Różnice nie były istotne statystycznie.

W badaniu RESOLVD po 19 tygodniach podstawowej terapii przeprowadzono ponowną randomizację do grupy otrzymującej dodatkowo metoprolol CR (25 mg raz dziennie) lub placebo [18]. Warunkiem randomizacji była dobra tolerancja 12,5 mg metoprololu CR przyjmowanego przez jeden tydzień. Warunek ten spełniło 426 chorych spośród 768 osób biorących udział w badaniu. Włączenie metoprololu CR wiązało się z niewielką, choć znamieną ($p = 0,001$) poprawą LVEF w porównaniu z placebo, odpowiednio: 2,4% i -0,05%. Mniejsza śmiertelność wśród leczonych metoprololem, wynosząca 3,4% w porównaniu z 8,1% w grupie placebo, okazała się nieistotna statystycznie [18].

STRETCH

(*Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure*) [19]

Celem badania była ocena wpływu kandesartanu na tolerancję wysiłku i nasilenie objawów u chorych z zastoinową niewydolnością serca. Do badania włączono 844 osób z niewydolnością serca w II lub III klasie wg NYHA z LVEF 30–45%. Pacjentów randomizowano do grupy przyjmującej kandesartan (4, 8 lub 16 mg raz dziennie) lub do grupy placebo. W trakcie badania pacjenci nie otrzymywali leków z grupy ACEI. Kandesartan w porównaniu

z placebo znamienne zwiększał tolerancję wysiłku ($p = 0,046$), przy czym efekt był zależny od dawki. Przy dawce 16 mg czas trwania wysiłku wzrósł o 47,2 s, przy 8 mg — o 45,8 s, przy 4 mg — o 39,7 s, a w grupie placebo — o 30,8 s. W grupie otrzymującej aktywne leczenie wzrosła aktywność reninowa osocza i stężenie angiotensyny II, a jednocześnie obniżeniu uległo stężenie aldosteronu.

Val-HeFT

(*Valsartan Heart Failure Trial*) [20]

Celem badania była ocena efektów stosowania walsartanu jako dodatkowego leku w grupie standardowo leczonych osób z niewydolnością serca. Do badania włączono 5010 pacjentów z niewydolnością serca w II–IV klasie wg NYHA. Badanych przydzielano losowo do grupy otrzymującej walsartan (160 mg 2 razy dziennie; $n = 2511$) lub placebo ($n = 2499$). Docelową dawkę leku udało się osiągnąć u 84% chorych. W chwili włączenia do badania 93% chorych otrzymywało ACEI, 86% diuretyk, 67% digoksynę, 35% beta-bloker i 5% spironolakton. W tak zaplanowanym badaniu przy prawie dwuletnim średnim czasie obserwacji śmiertelność w obu porównywanych grupach była podobna. Natomiast częstość występowania złożonego punktu końcowego (zgon, resuscytacja, konieczność podawania leków dożylnych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca) była o 13,2% niższa ($p = 0,009$) w grupie otrzymującej badany lek. Na tak wyrażoną przewagę terapii walsartanem decydujący wpływ miało obniżenie chorobowości wyrażone o 24% ($p < 0,001$) mniejszą liczbą hospitalizacji z powodu niewydolności serca. W grupie leczonej aktywnie w porównaniu z placebo częściej odnotowywano poprawę kliniczną ocenianą w skali NYHA (23,1% vs. 20,7%), a rzadziej pogorszenie (10,1% vs. 12,8%) ($p < 0,001$). W analizie podgrup wykazano, że walsartan znamienne obniżał śmiertelność ($p = 0,012$) oraz występowanie złożonego punktu końcowego ($p = 0,003$) w grupie 226 pacjentów, którzy nie otrzymywali ACEI ani beta-bloker. Podobnie wśród 366 pacjentów, którzy nie przyjmowali ACEI, niezależnie od tego, czy byli leczeni beta-blokerem, czy też nie, zastosowanie walsartanu obniżało zarówno ryzyko zgonu (aż o 31,1%), jak i wystąpienia złożonego punktu końcowego (aż o 44%). Natomiast w grupie 1610 chorych, którzy otrzymywali leki z obu tych grup jednocześnie, nieoczekiwanie stwierdzono, że dodanie walsartanu wiązało się ze zwiększeniem śmiertelności ($p = 0,009$). Włączenie walsartanu w grupie 3034 osób otrzymujących ACEI bez beta-bloker nie wpływało na śmiertelność,

ale zmniejszało częstość występowania złożonego punktu końcowego ($p = 0,002$). Przy czym warto podkreślić, że wpływ walsartanu na częstość występowania złożonego punktu końcowego w tej populacji był wyraźnie zależny od dawki przyjmowanego ACEI — znamienne statystycznie korzyść odnotowano wyłącznie w podgrupie osób przyjmujących ACEI w dawce poniżej mediany. Jednocześnie, analizując wyłącznie częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca, okazało się, że znamienne korzystny efekt walsartanu był widoczny niezależnie od dawki przyjmowanego ACEI [21].

Chociaż nie wykazano wpływu walsartanu na śmiertelność w całej badanej populacji, nie bez znaczenia jest stwierdzone istotne zmniejszenie chorobowości i poprawa kliniczna, co ma swój wymiar ekonomiczny i społeczny [20]. Korzyści, jakie odnieśli chorzy leczeni walsartanem, mogą być, przynajmniej częściowo, tłumaczone efektem hemodynamicznym wyrażonym większym obniżeniem ciśnienia skurczowego. Ponadto warto odnotować, że istotne statystycznie korzyści związane z terapią (złożony punkt końcowy — śmiertelność i chorobowość) odnotowano przede wszystkim w podgrupach z bardziej zaawansowaną chorobą (chorzy w wyższych klasach NYHA, z niższą LVEF, z większym wymiarem rozkurczowym LV) i z dodatkowymi obciążeniami w postaci towarzyszących chorób (chorzy z cukrzycą, osoby z chorobą wieńcową) [20].

Niezależnie od wszystkich opisanych wyżej korzyści związanych ze stosowaniem walsartanu u chorych z niewydolnością serca, ważnym, a jednocześnie najbardziej niepokojącym sygnałem płynącym z tego badania była zwiększona śmiertelność w grupie, w której zastosowano tak zwaną terapię potrójną (ACEI, ARB, beta-bloker). Obowiązujące standardy terapii nakazywały pilne wyjaśnienie tej obserwacji.

OPTIMAAL (*Optima Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan*) [22, 23]

Celem badania było porównanie skuteczności losartanu z kaptoprilem w leczeniu chorych z zawałem serca i z objawami niewydolności serca lub dysfunkcji skurczowej lewej komory. Do badania włączono 5477 chorych po 50. roku życia z ostrym zawałem serca i objawami niewydolności serca lub/i LVEF mniejszą niż 35% lub/i LVEDD większą niż 65 mm. Chorych randomizowano do dwóch grup: otrzymujących losartan ($n = 2744$) lub kaptopril ($n = 2733$). Docelowe dawki leków losartanu 50 mg

raz dziennie i kaptoprilu 50 mg 3 razy dziennie udało się osiągnąć odpowiednio u 83% i 81% pacjentów. Po trwającym średnio 2,7 lat okresie obserwacji pacjentów stwierdzono nieznamiennie wyższą śmiertelność całkowitą ($p = 0,069$) wśród leczonych losartanem (18,2%) w porównaniu z otrzymującymi kaptopril (16,4%). Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych była wyższa w grupie osób przyjmujących losartan (15,3% vs. 13,3%; $p = 0,032$). Losartan był lekiem lepiej tolerowanym niż kaptopril. Leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych przerwało odpowiednio 7% i 14% badanych ($p < 0,0001$). Analiza w podgrupach nie wykazała istotnych interakcji badanych leków z beta-blokerami.

VALIANT (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction*) [24]

Badanie to miało na celu sprawdzenie, czy leczenie walsartanem w monoterapii lub w połączeniu z kaptoprilem zwiększa przeżywalność w porównaniu z potwierdzoną w badaniach terapii inhibitorami konwertazy angiotensyny. Do badania włączono 14 808 pacjentów po zawale serca powikłanym objawową niewydolnością serca i/lub istotną skurczową dysfunkcją lewej komory ($LVEF \leq 35\%$). Badanych przydzielano losowo do 3 grup: monoterapii walsartanem (160 mg 2 razy dziennie; $n = 4909$), walsartanu i kaptoprilu (odpowiednio: 80 mg 2 razy dziennie i 50 mg 3 razy dziennie; $n = 4885$) lub monoterapii kaptoprilem (50 mg 3 razy dziennie; $n = 4909$). Odsetek pacjentów otrzymujących dawkę docelową wynosił odpowiednio: 56%, 47% i 56%. Oprócz badanych leków chorzy otrzymywali: beta-blokery (70%), kwas acetylosalicylowy (91%), inne leki przeciwpłytkowe (25%), statyny (34%), diuretyki oszczędzające potas (9%), inne diuretyki (50%). Po średnio 2 latach obserwacji śmiertelność ze wszystkich przyczyn była podobna we wszystkich grupach. Podobnie częstość wtórnego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, ponowny zawał i hospitalizację z powodu niewydolności serca, nie różniła się między grupami. Podobne wyniki uzyskane w grupie osób leczonych walsartanem i w grupie leczonych kaptoprilem upoważniają do twierdzenia, że walsartan może być skuteczną alternatywą terapeutyczną dla inhibitora ACE u pacjentów po zawale serca z upośledzoną funkcją lewej komory. Leczenie skojarzone walsartanem i kaptoprilem, mimo nieco większego obniżenia ciśnienia tętniczego, nie przyniosło większych korzyści klinicznych niż monoterapia, mierzonych przyjętymi w badaniu punktami końcowymi, wiązało

się natomiast z nieznacznym zwiększeniem odsetka przypadków nietolerancji leczenia. Jednak analiza *post hoc* oparta na raportowanej przez badaczy liczbie hospitalizacji z powodu ponownego zawału serca lub niewydolności serca wykazała godne uwagi różnice. Częstość hospitalizacji z obu tych powodów łącznie w grupie leczonych walsartanem wynosiła 18,7%, wśród leczonych kaptoprilem — 19,3%, natomiast w grupie osób otrzymujących terapię skojarzoną walsartanem i kaptoprilem wynosiła 17,1% i była istotnie niższa w porównaniu z pacjentami leczonymi kaptoprilem ($p = 0,007$). Różnice między grupami, w których stosowano monoterapię, nie były znamienne.

W analizie przeprowadzonej w podgrupach nie wykazano, aby leczenie towarzyszące, a w szczególności stosowanie beta-blokerów, wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu bądź wystąpienia złożonego punktu końcowego.

CHARM (The Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) [25, 26]

Program ten zaprojektowano jako trzy niezależne, równoległe, zintegrowane, randomizowane badania kliniczne, porównujące terapię kandesartanem z placebo w 3 odmiennych, ale uzupełniających się wzajemnie populacjach chorych z niewydolnością serca. Podział pacjentów do jednego z trzech badań następował na podstawie ewentualnego wcześniejszego stosowania ACEI oraz LVEF. Pacjenci z LVEF powyżej 40% byli kwalifikowani do badania *CHARM-Preserved* ($n = 3025$), osoby z LVEF mniejszą lub równą 40% przyjmujące ACEI — do *CHARM-Added* ($n = 2548$), natomiast chorzy z LVEF mniejszą lub równą 40%, nieprzyjmujący ACEI z powodu wcześniejszej nietolerancji — do *CHARM-Alternative* ($n = 2028$). Celem każdego z tych badań było sprawdzenie, czy leczenie kandesartanem może obniżyć śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Natomiast program jako całość miał zweryfikować hipotezę, że stosowanie kandesartanu może obniżać całkowitą śmiertelność w szerokim spektrum chorych z niewydolnością serca. Do programu włączono 7601 pacjentów z objawową niewydolnością serca (w II–IV klasie wg NYHA), trwającą co najmniej 4 tygodnie. Badanych przydzielano losowo do dwóch grup: terapii kandesartanem (32 mg raz dziennie; $n = 3803$) oraz placebo ($n = 3796$). Odsetek pacjentów otrzymujących dawkę docelową wynosił 63%.

W całym programie oprócz badanego leku chorzy otrzymywali: ACEI (41%), beta-blokery (55%), spironolakton (17%), inne diuretyki (83%), digoksynę (43%), kwas acetylosalicylowy (56%). Po 2 latach od włączenia ostatniego pacjenta (mediana czasu obserwacji: 37,7 miesiąca) śmiertelność ze wszystkich przyczyn była nieznacznie niższa w grupie kandesartanu (23%) w porównaniu z grupą placebo — 25% ($RR = 0,90$; $p = 0,032$). Ta różnica była spowodowana niższą śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych, odpowiednio: 18% i 20% ($RR = 0,87$; $p = 0,006$). Obniżenie śmiertelności było szczególnie widoczne wśród chorych z LVEF mniejszą lub równą 40%. W tej grupie względne ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny wśród leczonych kandesartanem wynosiło $RR = 0,88$ ($p = 0,018$), a ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego — $RR = 0,84$ ($p = 0,005$). Trzeba odnotować, że w grupie osób leczonych kandesartanem stwierdzono nieco więcej zgonów z powodu nowotworów (2,3%) niż w grupie placebo (1,6%; $p = 0,038$). Jednak częstość wykrywania nowotworów niezakończonych zgonem w trakcie badania była podobna w obu grupach i wynosiła odpowiednio: 5,1% i 4,6% ($p = 0,49$). Ponadto łączna analiza populacji badania CHARM i innych badań z kandesartanem obejmująca 20 692 osobolat nie wykazała zwiększonego ryzyka występowania chorób nowotworowych i zgonów z tego powodu wśród osób przyjmujących ten lek.

Częstość występowania złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizację z powodu niewydolności serca, w grupie z terapią aktywną wynosiła 37%, a w grupie placebo — 41% ($RR = 0,86$; $p < 0,0001$). Chociaż analiza jednorodności nie wykazała znamienych statystycznie różnic skuteczności terapii kandesartanem w obniżaniu ryzyka tych zdarzeń między trzema populacjami badanymi w programie CHARM, to jednak warto zwrócić uwagę, że największe znamienne korzyści odnieśli chorzy z LVEF mniejszą lub równą 40%, a wśród nich ci, którzy nie przyjmowali ACEI (*CHARM-Alternative*). Natomiast w grupie pacjentów z LVEF powyżej 40% (*CHARM-Preserved*) uzyskane korzyści w zakresie redukcji śmiertelności i częstości występowania złożonego punktu końcowego nie osiągnęły progu istotności statystycznej.

Godny podkreślenia jest jeszcze jeden aspekt badania — częstość wykrywania nowych przypadków cukrzycy była istotnie niższa w grupie osób leczonych kandesartanem ($RR = 0,78$; $p = 0,02$).

Analiza przeprowadzona w podgrupach wykazała, że korzystny efekt leczenia kandesartanem był niezależny od leczenia towarzyszącego, a zwłaszcza

od stosowania ACEI, beta-blokerów i spironolactonu. W populacji badania *CHARM-Added* korzyści kliniczne potrójnej terapii (ARB + ACEI + beta-bloker) były nawet silniej wyrażone niż u osób otrzymujących terapię podwójną (ARB + ACEI) [26].

W trakcie trwania programu leczenie z powodu występowania działań niepożądanych bądź nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych było częstsze ($p < 0,0001$) w grupie kandesartanu (21%) w porównaniu z placebo (16,7%). Najczęstszymi przyczynami przerwania terapii były: wzrost stężenia kreatyniny, hipotensja i hiperkaliemia. Należy założyć, że w praktyce klinicznej częstość działań niepożądanych może być większa niż w badaniu, dlatego stosowanie ARB wymaga uważnego monitorowania pacjentów, zwłaszcza jeśli przyjmują jednocześnie ACEI [27].

W badaniu *CHARM* wykazano, że terapia kandesartanem powoduje redukcję śmiertelności, w szczególności z przyczyn sercowo-naczyniowych, oraz częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca w szerokim spektrum chorych z niewydolnością serca.

Zachęcające wyniki przedstawionych wyżej badań klinicznych znalazły odzwierciedlenie w opublikowanych przez towarzystwa naukowe zaleceniach dotyczących leczenia chorych z niewydolnością serca. Zgodnie ze stanowiskiem Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego u chorych ze skurczową dysfunkcją lewej komory serca [28]:

- ARB można stosować jako alternatywę dla ACEI u pacjentów z objawami w celu uzyskania poprawy w zakresie chorobowości i śmiertelności (klasa rekomendacji I, poziom wiarygodności B);
- ARB i ACEI wydają się być równie skuteczne w obniżaniu chorobowości i śmiertelności (klasa rekomendacji IIa, poziom wiarygodności B). U chorych z ostrym zawałem z towarzyszącymi objawami niewydolności serca lub objawami dysfunkcji lewej komory ARB i ACEI mają podobny lub identyczny wpływ na redukcję śmiertelności (klasa rekomendacji I, poziom wiarygodności B);
- ARB mogą być stosowane łącznie z ACEI u chorych, którzy mają objawy mimo stosowania jednego z tych leków, w celu obniżenia śmiertelności (klasa rekomendacji IIa, poziom wiarygodności B) oraz zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca (klasa rekomendacji I, poziom wiarygodności A) (Aa42).

Wśród dostępnych obecnie leków z grupy ARB dowody na skuteczność kliniczną w leczeniu chorych z niewydolnością serca, wyrażoną zmniejsze-

niem śmiertelności i chorobowości, istnieją jedynie dla walsartanu (*valsartan*) i kandesartanu (*candesartan cilexetil*).

Podsumowując, należy stwierdzić, że wiedza o lekach blokujących receptor angiotensynowy AT1 uzyskana z wielu badań klinicznych pozwala stwierdzić, że stanowią one wartościową alternatywę dla ACEI, co ma szczególne znaczenie wobec nierzadkich objawów nietolerancji leków z tej ostatniej grupy. Ponadto połączenie preparatów z obu tych grup może przynieść znaczące korzyści terapeutyczne, zwłaszcza u chorych z nasilonymi objawami niewydolności serca i znacznym upośledzeniem funkcji skurczowej lewej komory. Jednak taka terapia wymaga szczególnej uwagi lekarza z powodu podwyższonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w szczególności hipotensji, hiperkaliemii i dysfunkcji nerek. Wreszcie trzeba podkreślić, że wyniki badania *Val-HeFT* wskazujące potencjalne negatywne interakcje między ARB, ACEI oraz beta-blokerami stosowanymi łącznie nie znalazły potwierdzenia w nowszych badaniach u pacjentów po zawałe serca oraz u chorych z zastoinową niewydolnością serca. ARB można zatem bezpiecznie i z korzyścią dla chorych stosować w ramach terapii potrójnej, pod warunkiem zachowania niezbędnej ostrożności ze względu na możliwość wystąpienia objawów ubocznych.

Piśmiennictwo

1. The CONSENSUS Trial Study Group: effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1429–1435.
2. The SOLVD Investigators: effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 293–302.
3. Cohn J.N., Johnson G., Zeishe S. i wsp. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 303–310.
4. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
5. van de Wal R.M.A., van Veldhuisen D.J., van Gilst W.H., Voors A.A. Addition of an angiotensin receptor blocker to full-dose ACE-inhibition: controversial or common sense? *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2361–2367.

6. Goodfriend T.L., Elliott M.E., Catt K.J. Angiotensin receptors and their antagonists. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1649–1654.
7. Petrie M.C., Padmanabhan N., McDonald J.E. i wsp. Angiotensin converting enzyme (ACE) and non-ACE dependent angiotensine II generation in resistance arteries from patients with heart failure and coronary heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 1056–1061.
8. Kawamura M., Imanashi M., Matsushima Y. i wsp. Circulating angiotensine II levels under repeated administration of lisinopril in normal subjects. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1992; 19: 547–553.
9. Jorde U.P., Ennezat P.V., Lisker J. i wsp. Maximally recommended doses of angiotensine-converting enzyme (ACE) inhibitors do not completely prevent ACE-mediated formation of angiotensine II in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 844–846.
10. Urata H., Healy B., Stewart R.W. i wsp. Angiotensine II-forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ. Res.* 1990; 66: 883–890.
11. Ruilope L.M., Rosei E.A., Bakris G.L. i wsp. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Pressure* 2005; 14: 196–209.
12. Horiuchi M., Akishita M., Dzau V.J. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension* 1999; 33: 613–621.
13. Horing B., Kohler C., Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensine-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95: 1115–1118.
14. Gainer J.V., Morrow J.D., Loveland A. i wsp. Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensine-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1285–1292.
15. Pitt B., Martinez F.A., Meurers G.G. i wsp. Randomized trial of losartan vs captopril in patients ≥ 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in Elderly study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747–752.
16. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. i wsp. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial — the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–1587.
17. McKelvie R.S., Yusuf S., Pericak D. i wsp. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. RESOLVED Pilot Study. *Circulation* 1999; 100: 1056–1064.
18. The RESOLVD Investigators: effect of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. The RESOLVD Pilot Study. *Circulation* 2000; 101: 378–384.
19. Riegger G.A.J., Bouzo H., Petr P. i wsp. Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil. *Circulation* 1999; 100: 2224–2230.
20. Cohn J.N., Tognoni G., Valsartan Heart Failure Trial Investigators: A randomized trial of the angiotensine-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1667–1675.
21. Krum H., Carson P., Farsang C. i wsp. Effect of valsartan added to background ACE inhibitor therapy in patients with heart failure: results from Val-HeFT. *Eur. J. H. Failure* 2004; 6: 937–945.
22. Dickstein K., Kjekshus J., OPTIMAAL Steering Committee: comparison of baseline data, initial course, and management: losartan vs captopril following acute myocardial infarction (the OPTIMAAL Trial). *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 766–770.
23. Dickstein K., Kjekshus J., OPTIMAAL Steering Committee: effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 752–760.
24. Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J. i wsp. Valsartan, Captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1893–1906.
25. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. i wsp. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–766.
26. McMurray J.J.V., Ostergren J., Swedberg K. i wsp. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767–771.
27. White D.W. Candesartan and heart failure: the allure of CHARM. *Lancet* 2003; 362: 754–755.
28. Swedberg K., Cleland J., Dargie H. i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1115–1140.