

BADANIA KLINICZNE. CO NOWEGO W HIPERTENSJOLOGII?

Inhibitory konwertazy angiotensyny — zmniejszenie śmiertelności u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym — metaanaliza randomizowanych badań klinicznych nad lekami blokującymi układ renina–angiotensyna obejmująca 158 998 pacjentów

Andrzej Tykarski

Opracowano na podstawie:

van Vark L.C., Bertrand M., Akkerhuis K.M., Brugs J.J., Fox K., Mourad J.-J., Boersma E. *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. doi:10.1093/eurheartj/ehs075*

Nadciśnienie tętnicze jest według *World Health Organization* najistotniejszym czynnikiem ryzyka zgonów ze względu na choroby sercowo-naczyniowe związane z podwyższonym ciśnieniem tętniczym. Korzyści terapii hipotensyjnej związane z redukcją powikłań sercowo-naczyniowych zostały wykazane dla beta-adenolityków, leków moczopędnych, antagonistów wapnia, a ostatnio również dla leków blokujących układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA). Wpływ leków tej ostatniej, niejednorodnej grupy, obejmującej przede wszystkim inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) i antagonistów receptora AT1 angiotensyny II (sartany) na zmniejszenie śmiertelności całkowitej został udokumentowany u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub niewydolnością serca, natomiast u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym brak jednoznacznych dowodów. Dlatego celem tej metaanalizy była ocena, czy leki blokujące układ RAA zmniejszają śmiertelność całkowitą

i z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niezależnie od obecności powikłań. Jednocześnie ocena taka została przeprowadzona osobno dla inhibitorów ACE i sartanów.

Metoda

Do metaanalizy włączono prospektywne, randomizowane badania kliniczne oceniające wpływ inhibitorów ACE i sartanów w porównaniu z innymi lekami hipotensyjnymi lub placebo na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową, których wyniki zostały opublikowane w latach 2000–2011, a jednym z podstawowych kryteriów włączenia było podwyższone ciśnienie tętnicze (co najmniej 2/3 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym), a nie jedynie obecność specyficznych powikłań sercowo-naczyniowych (niewydolność serca, ostry zespół wieńcowy, udar, migotanie przedsionków). Dodatkowe kryteria wyłączenia badania z metaanalizy to obecność leku blokują-

cego RAA w obu ramionach, wielkość próby w jednym z ramion poniżej 100 i niska liczba analizowanych punktów końcowych (> 10). Ostatecznie z 512 badań uwidoczonych w OVID MEDLINE i ISI *Web of Science* jedynie 20 spełniało przyjęte kryteria.

W każdym badaniu, niezależnie dla każdego ramienia, uzyskano liczbę pacjentów, liczbę punktów końcowych (zgon, w tym zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych), średni wiek i średnie ciśnienie tętnicze na początku obserwacji, odsetek mężczyzn i pacjentów z cukrzycą, niewydolnością nerek i nadciśnieniem tętniczym w próbie oraz średni czas obserwacji.

Wyniki

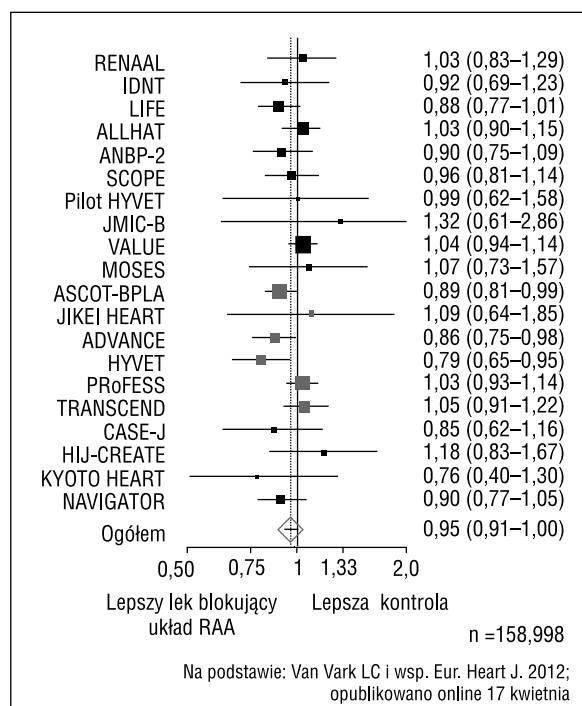
Analizie statystycznej poddano 158 998 pacjentów z 20 badań klinicznych, których zrandomizowano do terapii lekiem blokującym RAA (n = 71 401) lub grupy kontrolnej (n = 87 597). Siedem badań klinicznych dotyczyło inhibitorów ACE, a 13 sartanów. Średni wiek pacjentów wynosił 67 lat, mężczyźni stanowili 58% badanych, 91% pacjentów miało nadciśnienia tętnicze, średnia wartość ciśnienia tętniczego wynosiła 153 mm Hg, a średni okres obserwacji 4,3 roku.

Śród pacjentów leczonych lekiem blokującym układ RAA częstość zgonów wynosiła 20,9/1000 pacjentolat, a wśród pacjentów z grupy kontrolnej 23,3/1000 pacjentolat. Oznaczało to, że terapia lekiem blo-

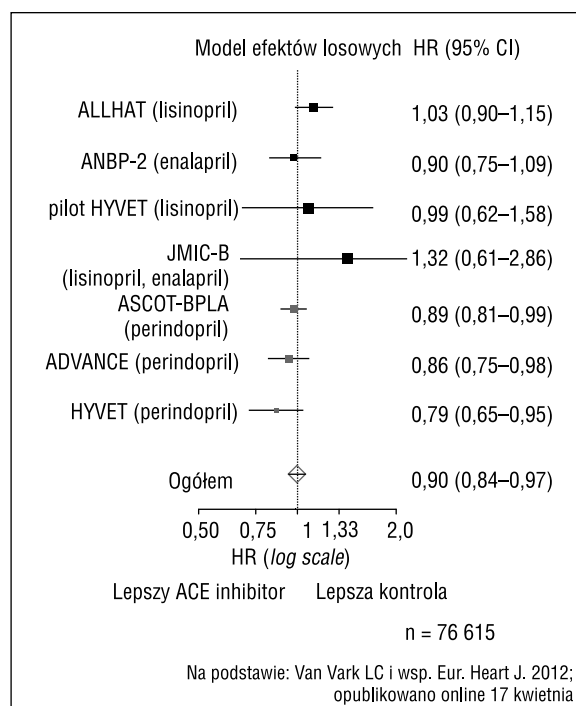
kującym układ RAA spowodowała istotne zmniejszenie śmiertelności całkowitej o 5% (p = 0,032). Analiza wpływu leków blokujących układ RAA na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych wykazała istotną (p = 0,018) redukcję zgonów o 7% (ryc. 1).

Podobną redukcję ryzyka zgonu osiągnięto w badaniach lek hamujący układ RAA *v.* placebo (n = 7) i w badaniach lek hamujący układ RAA *v.* inne leczenie aktywne (n = 13). Przeprowadzona analiza wielokrotne regresji liniowej (tzw. metaregresja) wykazała, że stopień redukcji zgonów pod wpływem leku blokującego układ RAA był zależny od wyjściowego ciśnienia tętniczego i od różnicy ciśnienia między badanymi grupami po roku obserwacji. Na zmniejszenie śmiertelności całkowitej nie miały wpływu wiek chorych, płeć, czas obserwacji i odsetek pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością nerek.

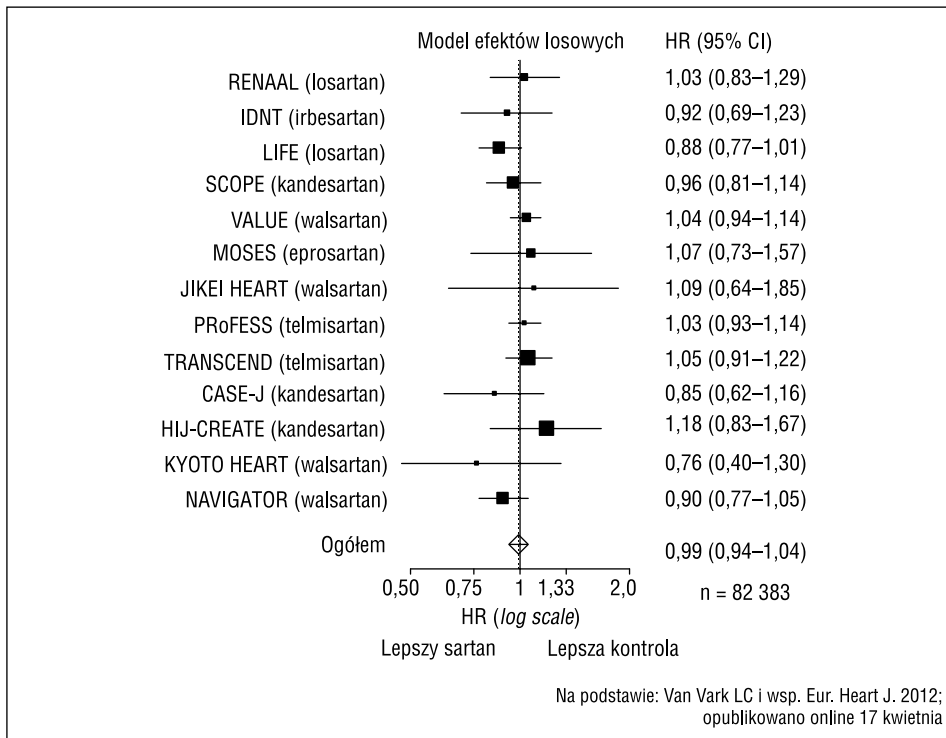
Subanaliza wpływu inhibitorów ACE i sartanów na redukcję śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej wykazała istotne różnice. Stosowanie inhibitorów ACE wiązało się z istotną statystycznie (p = 0,004) redukcją zgonów o 10% (ryc. 2), a zgonów sercowo-naczyniowych o 12% (p = 0,051), natomiast stosowanie sartanów nie miało istotnego wpływu na śmiertelność całkowitą (HR 0,99, p = 0,683) (ryc. 3) i sercowo-naczyniową (HR 0,96, p = 0,143). Różnica we wpływie obu grup leków na śmiertelność całkowitą na korzyść inhibitorów ACE była istotna statystycznie (p = 0,036).



Rycina 1. Redukcja śmiertelności całkowitej pod wpływem leków blokujących układ RAA



Rycina 2. Redukcja śmiertelności całkowitej pod wpływem inhibitorów ACE



Rycina 3. Redukcja śmiertelności całkowitej pod wpływem sartanów

Analizując poszczególne badania, zauważono, że istotna statystycznie redukcja śmiertelności całkowitej dotyczyła jedynie 3 badań: ASCOT, ADVANCE i HYVET, opartych na inhibitorze ACE — perindoprilu.

Autorzy konkludują, że istotna redukcja śmiertelności całkowitej u pacjentów z nadciśnieniem tętni-

czym pod wpływem leków blokujących układ RAA wynikała z zastosowania inhibitorów ACE, które istotnie zmniejszyły ryzyko zgonu o 10%, w odróżnieniu do sartanów. Ze względu na rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego szerokie zastosowanie inhibitorów ACE może uratować życie wielu pacjentom.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (61) 854–91–82, faks: (61) 854–90–86
e-mail: tykarski@o2.pl

Dlaczego nie jestem zdziwiony — komentarz dotyczący skuteczności leczenia inhibitorami RAA chorych z nadciśnieniem tętniczym

Stefan Grajek

Sluchając licznych, pełnych zdziwienia i zaskoczenia komentarzy na temat najnowszej metaanalizy [1] opublikowanej w *European Heart Journal* (dotyczącej leków blokujących układ RAA) — przypomniałem sobie zabawną historię sprzed lat. W 1976 roku po raz pierwszy miałem okazję wyjechać na wycieczkę autobusową po Europie Zachodniej. Tak się złożyło, że 14 lipca znaleźliśmy się w Paryżu. Narodowe Święto Francji obchodzono — jak zwykle — bardzo uroczystie. Defilady wojskowe, pokazy lotnicze, a wieczorem wielki uliczny festyn ludowy. Na bulwarach muzyka elektroniczna z trudem konkurowała z hukami wystrzeliwanych korków szampana. Na placu Concorde przy imperialnych fasadach budynków Admiralicji i Hotelu Crillon wielojęzyczny, rozbawiony tłum oglądał pokaz światło-cień z historii Francji. Pojawianiu się kolejnych sylwetek bohaterów narodowych towarzyszyły eksplozje sztucznych ogni. Fantazja. Rozbawieni ludzie spontanicznie, oklaskami, okrzykami i salwami śmiechu reagowali na rozpoznawane historyczne postacie. Tylko my, turyści z Polski, nie reagowaliśmy. Staliśmy z poważnymi minami. Zawstydzeni ogólną beztroską, życiowo dojrzałsi, jakby programowo niezdolni do spontanicznej reakcji. Dziś wiem, że „niezdolność do zadziwiania się” u obywateli z krajów demokracji ludowych wynikała z nieznajomości obyczajów i zasad współżycia wolnych społeczeństw zachodu. Po prostu nie wiedzieliśmy, że tak można. W przeciwieństwie do niewiedzy będącej przyczyną niewłaściwych zachowań sprzed lat, aktualnie mój brak zdziwienia po opublikowaniu powyższej metaanalizy wynika z głębokiej znajomości problemu. Znam na tyle zasady konstruowania metaanaliz, aby odrzucić opinie dyskredytujące metodologiczny aspekt, ponadto nie jestem — jak wielu innych — zaskoczony wynikiem. Wręcz przeciwnie, prędzej czy później spodziewałem się takich rezultatów. Wiadomo, że metaanalizy mają swoje ograniczenia, zaś siła ich wnioskowania zależy

również od kryteriów włączenia poszczególnych badań. Także i w tym przypadku można dyskutować nad zasadnością niektórych, wskazując już to na pewne uogólnienia lub domagając się większej restrykcji. Nie można jednak odrzucać faktu, że metaanalizy, uwzględniając wyniki różnorodnych (nierzadko rozbieżnych) badań prezentowanych przez wiele lat, na danym etapie porządkują wiedzę — przesuując granice poznania. Zatem nie zadziwia mnie aktualny wynik. Traktuję go poważnie, bowiem moje doświadczenia i przemyślenia na ten temat podpowiadały mi taki rezultat. Dziwię się, że inni koledzy (szczególnie zwolennicy sartanów) tak ostentacyjnie są zdziwieni — pomniejszając rezultaty omawianej metaanalizy.

Przejdźmy zatem do jej prezentacji. W kraju wyniki nie są całkowicie nieznane, były one bowiem częściowo przedstawione przez prof. Bertranda podczas Kongresu Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego w sierpniu 2011 roku. Omawiana metaanaliza, aktualnie w całości została opublikowana w *European Heart Journal* [1].

Kilka uwag o kryteriach metodologicznych

1. Metaanalizą objęto 20 dużych randomizowanych badań oceniających blokadę układu RAA u chorych z nadciśnieniem tętniczym, włączając 158 998 pacjentów. Analizowano badania z okresu od 1 stycznia 2000 do 1 marca 2011 roku, słusznie zakładając, że w porównaniu z latami ubiegłymi zarówno u chorych z grupy badanej (lek blokujący system RAA) jak i z grupy kontrolnej stosowano intensywniejszą farmakoterapię hipotensyjną i wspomagającą. Leki, takie jak: statyny, kwas acetylosalicylowy czy inne leki przeciwplatekcyjne w istotny sposób wpływają na śmiertelność całkowitą

i z przyczyn sercowo-naczyniowych — dwa zasadnicze punkty końcowe oceniane w metaanalizie.

2. Do analizy włączono tylko te badania, w których powyżej 2/3 populacji (66,7%) stanowili chorzy z nadciśnieniem tętniczym. Wykluczono chorych z niewydolnością krążenia, ostrym zespołem wieńcowym, nowo powstałym udarem mózgu, migotaniem przedsionków, chorych dializowanych czy po zabiegach kardiochirurgicznych. Te restrykcyjne kryteria wynikały z podstawowego założenia badaczy, jakim była ocena skuteczności blokady układu RAA przede wszystkim u chorych z nadciśnieniem tętniczym. W wielu innych badaniach (obejmujących ww. grupy chorych), z uwagi na hipotensyjne, jak i naczynioprotekcyjne (plejotropowe) efekty tej klasy leków obserwowano skuteczną redukcję powikłań sercowo-naczyniowych. Pamiętajmy jednak, że w tych populacjach nadciśnienie tętnicze występowało jako jeden z wielu czynników ryzyka — nie jako choroba podstawowa. W wyniku przyjętego założenia nie włączono tak znanych badań, jak: HOPE, PEACE, EUROPA, QUIET, PROGRESS czy CHARM.

3. Wszystkie oceniane badania musiały spełniać kryterium randomizacji, posiadać odpowiednią liczbę chorych (> 100 w każdym ramieniu) i czas obserwacji powyżej roku. Dla wielu ocen klinicznych są to warunki trudne do spełnienia.

4. Stosowanie leków blokujących układ RAA w obu ramionach stanowiło również podstawę do wykluczenia z analizy, na przykład dotyczyło to badania ONTARGET, ale również ACCOMPLISH.

5. Z uwagi na różny okres obserwacji (*follow-up*) ocenianych badań, zatem i różną liczbę punktów końcowych (*total and cardiovascular mortality*) autorzy zastosowali wskaźnik normalizujący te różnice (IR, *mortality incidence rate*). Definiowano go jako liczbę incydentów podzieloną przez liczbę osobolat w grupie badanej i w grupie kontrolnej.

Te ostre kryteria wyeliminowały wiele badań, ale jednocześnie po raz pierwszy pozwoliły na ekstrakcję chorych z nadciśnieniem tętniczym — spośród populacji z chorobami sercowo-naczyniowymi — i ocenę skuteczności blokady układu RAA w porównaniu z innymi lekami hipotensyjnymi właśnie w tej grupie. Jest to więc pierwsza metaanaliza sprawdzająca powszechnie akceptowany (choć nierzadko ekstrapolowany z innych populacji) paradygmat o skuteczności terapii lekami blokującymi układ RAA chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Jakie uzyskano wyniki?

- Analiza dowiodła istotnej redukcji śmiertelności całkowitej (o 5%) w grupie leczonej inhibitorami

układu RAA [HR 0,95 (0,91–0,1,00)], $p < 0,0032$ oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej (o 7%) [HR 0,93 (0,88–0,99)]. Stopień redukcji wydaje się nieznaczny. Pamiętajając jednak o wielkości populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym, efekt jest niemały, ponadto uzyskany u chorych leczonych intensywnie za pomocą współczesnych leków naczynioprotekcyjnych.

- Autorzy, ekstrahując badania o największej (istotnej statystycznie) redukcji śmiertelności całkowitej wykazali, że najskuteczniejszym lekiem był perindopril w połączeniu z indapamidem lub amlodipiną. W badaniach ASCOT-BPLA, ADVANCE, HYVET łączna redukcja śmiertelności całkowitej była wyraźnie większa. Wzrosła do 13% i wynosiła HR 0,87 (0,81–0,93). Przed kilku laty, konstruuując równania regresji określające najskuteczniejsze — w redukcji zawału serca — inhibitory ACE, zastosowałem podobną technikę. Tylko perindopril, ramipril, enalapril i kaptopril wykazywały największą protekcję tętnic wieńcowych [2]. Nie dziwi mnie więc nadzwyczajna skuteczność perindoprilu u chorych z nadciśnieniem tętniczym — można się było tego spodziewać.

- W przeciwieństwie do sartanów inhibitory ACE istotnie redukowały śmiertelność całkowitą o 10%, HR 0,90 (0,84–0,95). Odpowiedni iloraz szans dla tych pierwszych wynosił HR 0,99 (0,94–1,04). Obserwowana różnica między obiema grupami była istotna statystycznie ($p < 0,036$).

- Śmiertelność sercowo-naczyniowa była zredukowana w grupie inhibitorów ACE na granicy istotności statystycznej — HR 0,88 (0,87–1,00) ($p < 0,051$), podczas gdy podobny wskaźnik dla grupy sartanów wynosił HR 0,96 (0,90–1,01) ($p < 0,143$). Uważna inspekcja wzrokowa prezentowanych danych wskazuje, że tylko w badaniach gdzie używano perindoprilu (ADVANCE, ASCOT-BPLA) uzyskano istotną redukcję tego punktu końcowego. W badaniu HYVET wyraźna redukcja śmiertelności sercowo-naczyniowej — HR 0,77 (0,60–1,01) — była na granicy istotności statystycznej.

- W analizie regresyjnej największy wpływ na zmniejszenie śmiertelności miała redukcja ciśnienia tętniczego, niezależnie od zastosowanych leków hipotensyjnych, wieku, płci czy czasu obserwacji chorych (*follow-up*). Analiza regresyjna potwierdziła istotność paradygmatu hipertensjologicznego: „im niżej tym lepiej”. Głębszemu efektowi hipotensyjnemu towarzyszy większa redukcja śmiertelności.

Komentarz

W metaanalizie tej po raz pierwszy udowodniono, że hamowanie układu RAA u chorych z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do istotnego spadku

śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej. Spostrzeżenie to wielu z nas zaskakuje swoją oczywistością. W znanych badaniach oceniających inhibitory ACE i sartany u chorych z nadciśnieniem tętniczym oba te „zdarzenia” nie były istotnie zmniejszone, co najwyżej stanowiły składową znamiennej redukcji złożonego punktu końcowego. Korzystniejsze wyniki z populacji chorych na serce (choroba wieńcowa, stan po zawale, niewydolność krążenia) mniej lub bardziej świadomie interpolowano na populację osób z nadciśnieniem tętniczym, zakładając, iż u wielu pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi współistnieje nadciśnienie tętnicze. Zgodnie jednak z duchem **medycyny opartej na faktach** powyższa metaanaliza po raz pierwszy jednoznacznie dowiodła korzyści blokady układu RAA u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Nie zaskoczyła mnie większa, w porównaniu z sartanami, skuteczność kliniczna inhibitorów ACE, szczególnie zaś wysoka pozycja perindoprilu. Od wielu lat toczy się wielka debata porównująca obie grupy leków. Wielokrotnie mówiłem i pisałem, że sartany, prezentując podobny efekt hipotensyjny, nie posiadają — jak inhibitory ACE — tak silnego działania naczynioprotekcyjnego (plejotropowego) [3, 4]. Te pozahipotensyjne własności inhibitorów ACE musiały się przełożyć na oceniane w metaanalizie punkty końcowe. Trzeba również podkreślić, że perindopril dysponuje najlepiej udokumentowanymi badaniami potwierdzającymi jego zdolność do redukcji zawałów serca zakończonych i niezakończonych zgonem. Znalazło to również wyraz w wynikach omawianej metaanalizy.

Przypuszczam, że przeciwnicy poglądu o współudziale efektu plejotropowego w uzyskanych korzyściach klinicznych przytoczą argumenty z analizy regresyjnej. Jak z niej wynika, im wyższe ciśnienie tętnicze — tym większa redukcja śmiertelności w następstwie leczenia hipotensyjnego. Im większa różnica w wartościach ciśnienia tętniczego między populacją leczoną lekami blokującymi układ RAA, a grupą kontrolną — tym większa redukcja śmiertelności: niezależnie od wieku, płci, czasu obserwacji i co więcej — niezależnie od zastosowanego leczenia. Czy więc przewaga inhibitorów ACE nad sartanami wynika tylko z głębszego efektu hipotensyjnego? Moim zdaniem nie. U chorych z nadciśnieniem tętniczym efekt naczynioprotekcyjny „przysłonięty” jest efektem hipotensyjnym. Powszechnie wiadomo, że u osób z nadciśnieniem najważniejszym imperatywem terapeutycznym jest obniżanie ciśnienia tętniczego. W wielu analizach regresyjnych wykazano, że efekt plejotropowy, jakkolwiek uchwytny, z reguły ustępuje silniejszemu mechanizmowi redukcji ciśnienia tętniczego. Nie

oznacza to, że mechanizm ten pozostaje bez wpływu na efekt końcowy. Naczynioprotekcyjne działanie inhibitorów ACE jest wyraźnie widoczne u pacjentów z stabilną chorobą wieńcową, po zawale serca, niewydolnością krążenia, u których nadciśnienie nie występuje lub jest jednym z dobrze kontrolowanych czynników ryzyka. U tych chorych pod wpływem leczenia inhibitorami ACE również dochodzi do spadku ciśnienia, ale nieporównywalnie mniejszego niż w populacjach osób z nadciśnieniem. Istotna redukcja zawałów serca, udarów mózgu czy śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych wynika przede wszystkim z działania naczynioprotekcyjnego inhibitorów ACE. Efekt rzeczywisty jest znacznie większy niż spodziewany — oszacowany na podstawie stopnia redukcji ciśnienia tętniczego. *European Society of Cardiology* rekomenduje tę grupę leków u pacjentów z stabilną chorobą wieńcową, po zawale serca bez uniesienia odcinka ST czy niewydolnością krążenia — niezależnie od współistniejącego nadciśnienia tętniczego. U chorych z nowo powstałym zawałem serca i uniesieniem odcinka ST, mimo niebywałego postępu w leczeniu, inhibitory ACE nadal są rekomendowane, stanowiąc wartościowe wsparcie terapii rewaskularyzacyjnej [5]. Sartany zalecane są tylko przy nietolerancji inhibitorów ACE.

Powtórzę raz jeszcze: nie dziwi mnie wynik omawianej metaanalizy i jakkolwiek zabrzmi to nieco „tromtadracko” — ja się tego spodziewałem.

Piśmiennictwo

1. van Vark L.C., Bertrand M., Akkerhuis K.M. i wsp. 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; 10.1093/eurheartj/ehs075.
2. Grajek S. The landscape after PEACE: do all ACE inhibitors act in an identical way? *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22: 265–274.
3. Grajek S. Czy inhibitory receptora angiotensyny zwiększają ryzyko zawału serca z uniesieniem odcinka ST? *Krajobraz po badaniu ONTARGET. Część I i II*. *Kardiol. Pol.* 2008; 66: 1313–1324.
4. Grajek S., Marcinkowska J. TRANSCEND i inne badania. Głos w debacie o ryzyku zawału serca u chorych leczonych inhibitorami enzymu konwertującego lub inhibitorami angiotensyny. *Nadciśnienie Tętnicze* 2009; 13: 48–58.
5. Grajek S. Inhibitory enzymu konwertującego z uniesieniem odcinka ST w 2008 roku. Czy wobec powszechnego stosowania przezskórnej angioplastyki leki te muszą być nadal stosowane w ostrej fazie zawału serca? *Kardiol. Pol.* 2008; 66: 781–785.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Stefan Grajek
I Klinika Kardiologii
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
e-mail: stefan.grajek@skpp.edu.pl