

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę i sartany – dlaczego nie powinny być stosowane razem u pacjentów o dużym ryzyku sercowo-naczyniowym?

ACE inhibitors and sartans – why should they not be prescribed together?

Piotr Jankowski, Danuta Czarnecka

Streszczenie

W leczeniu nadciśnienia tętniczego coraz częściej stosowana jest terapia skojarzona, szczególnie u osób o dużym ryzyku sercowo-naczyniowym. Korzystne są takie połączenia, w których leki mają różny mechanizm działania. W takim przypadku nasilają one działanie obniżające ciśnienie tętnicze, a także wzajemnie neutralizują działania uboczne. Tęgo kryterium nie spełnia połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny z sartanem – leki te hamują aktywność tego samego układu, dlatego ich połączenie nie jest bardzo skuteczne i jednocześnie prowadzi do częstszego występowania wielu działań ubocznych, gdyż nie tylko nie neutralizują one swoich działań ubocznych, ale je nasilają (np. leki z obu klas zwiększają stężenie potasu w surowicy). Badanie ONTARGET dowiodło, że u pacjentów z objawową miażdżycą lub cukrzycą, bez niewydolności serca leczenie inhibitorem enzymu konwertującego oraz sartanem nie daje większych korzyści niż którykolwiek z tych leków w monoterapii, powodując więcej skutków ubocznych. Trzeba jednak podkreślić, że wyniki tego badania nie wykluczają łącznego stosowania inhibitorów enzymu konwertującego i sartanów u osób z niewydolnością serca lub z ciężkim, opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym.

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany.

Abstract

Combination treatment of hypertension has been prescribed more and more frequently in recent years. The blood pressure lowering effect is greater and side effects are less pronounced when agents acting on various systems are combined. Unfortunately, this condition is not fulfilled when an ACE inhibitor is combined with a sartan. Both drugs suppress the renin-angiotensin system therefore their combination is not very effective (in respect of blood pressure reduction) and leads to higher risk of side effects because most side effects are not counteracted, but rather augmented by the other agent (for instance both agents increase the potassium level). Indeed, the ONTARGET trial proved that in patients with symptomatic atherosclerosis or diabetes, but without heart failure combination treatment with an ACE inhibitor and a sartan is not related to any benefit when compared with monotherapy, but leads to more side effects. However, it should be underlined that these findings do not preclude the combination of an ACE inhibitor and a sartan in heart failure patients or those with resistant hypertension.

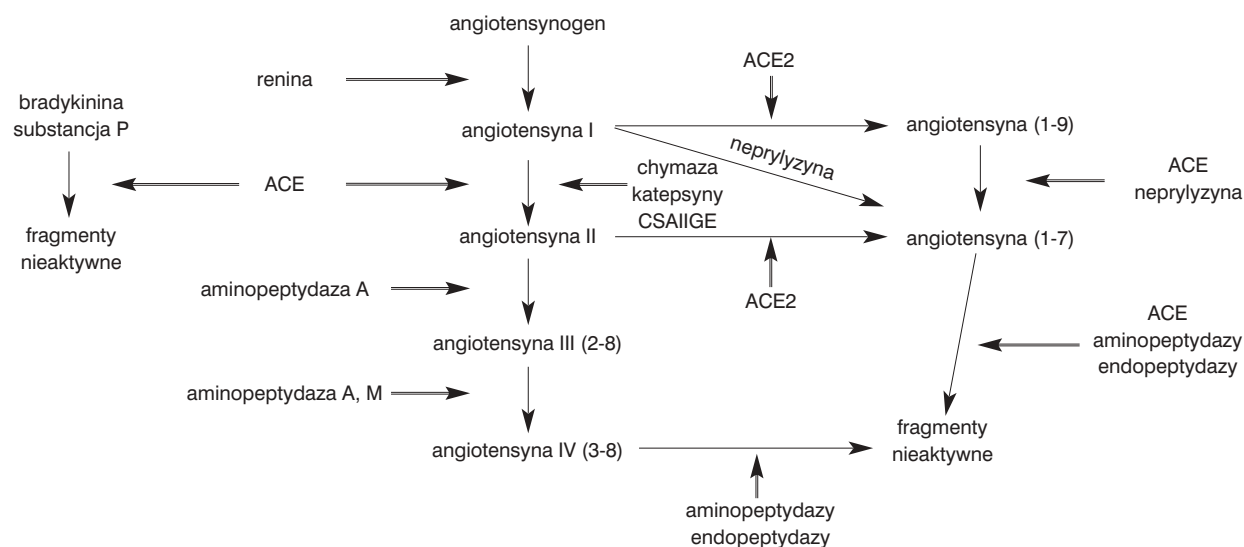
Key words: hypertension, ACE inhibitor, sartan.

Układ renina–angiotensyna–aldosteron pełni podstawową funkcję w utrzymaniu homeostazy układu krążenia poprzez wpływ na objętość przestrzeni międzykomórkowej, gospodarkę sodową, napięcie mięśni gładkich ścian tętnic, jak również z powodu troficznych efektów działania angiotensyny II i aldosteronu [1]. Nadmierna aktywność tego układu odgrywa istotną rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego, przerostu mięśnia lewej komory serca, w zmianach budowy ścian tętnic, nefropatii i miażdżycy, co w konsekwencji prowadzi do zawałów serca, niewydolności serca oraz udarów mózgu.

Na ryc. 1. przedstawiono uproszczony schemat układu renina–angiotensyna. Należy podkreślić, że enzym konwertujący angiotensynę nie tylko rozkłada angiotensynę I do angiotensyny II oraz bradykininę do nieaktywnych fragmentów, ale także wiele innych substancji białkowych (m.in. substancję P), jak również katalizuje

konwersję angiotensyny 1-7 do nieaktywnych peptydów [2]. Z kolei inny enzym konwertujący katalizuje konwersję angiotensyny I do angiotensyny 1-9, a angiotensyny II do angiotensyny 1-7 (ryc. 1.). Ostatnio uważa się, że zwiększanie stężenia angiotensyny 1-7 pod wpływem inhibitorów enzymu konwertującego istotnie przyczynia się do wazodylatacji i hamowania proliferacji komórek obserwowanych po zastosowaniu leków z tej grupy [2]. Peptydy układu renina–angiotensyna pobudzają wiele receptorów [3]. Po zablokowaniu przez sartany receptorów angiotensyny II typu 1 przewagę zyskuje aktywacja receptorów typu 2. Aktywacja tych receptorów w dużym stopniu ma działanie antagonistyczne do aktywacji receptorów typu 1.

Na aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron wpływa kilka klas leków kardiologicznych [2]. Są to beta-blokery (zmniejszają uwalnianie reniny z aparatu przy-



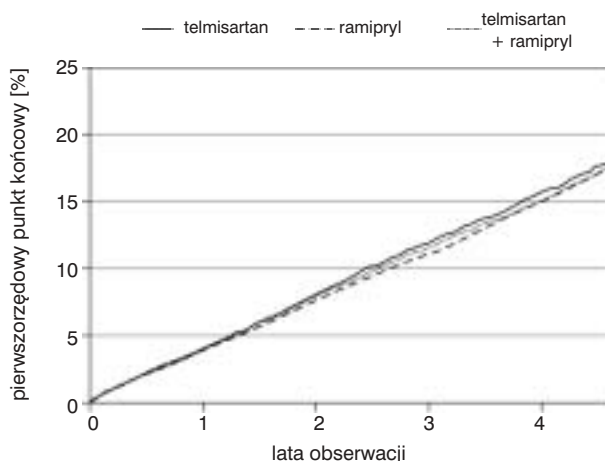
CSAIIGE – chymostatin-sensitive angiotensin generating enzyme

Ryc. 1. Peptydy układu renina–angiotensyna oraz enzymy biorące udział w ich syntezie i degradacji [2]

kłębuszkowego), inhibitory reniny, inhibitory enzymu konwertującego, blokery receptora angiotensyny II typu 1 (sartany) oraz antagoniści aldosteronu. Zmniejszanie uwalniania reniny jest tylko jednym z mechanizmów działania beta-blokerów. Spośród pozostałych klas do najczęściej stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych należą inhibitory enzymu konwertującego oraz sartany [4, 5].

Inhibitory enzymu konwertującego poprawiają rokowanie u pacjentów ze świeżym zawałem serca, niewydolnością serca, bezobjawową dysfunkcją lewej komory serca, jak również u osób ze stabilną chorobą niedokrwienną serca i z nadciśnieniem tętniczym [6]. Potencjalne ograniczenie skuteczności tych leków stanowią alternatywne szlaki przemiany angiotensyny I w angiotensynę, których inhibitory enzymu konwertującego nie hamują (ryc. 1.). Ponadto, stosunkowo częstym objawem ubocznym inhibitorów enzymu konwertującego jest kaszel. W związku z tym intensywnie poszukiwano bezpośrednich blokerów receptora angiotensyny II. Sartany wprowadzono do praktyki w latach 90. XX wieku. Leki te są równie skuteczne jak inhibitory enzymu konwertującego w kontroli nadciśnienia tętniczego [6]. W kilku próbach klinicznych wykazano, że zmniejszają one ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo. Stwierdzono podobną skuteczność sartanów w porównaniu z inhibitorami enzymu konwertującego u osób po zawałe serca oraz z niewydolnością serca [2].

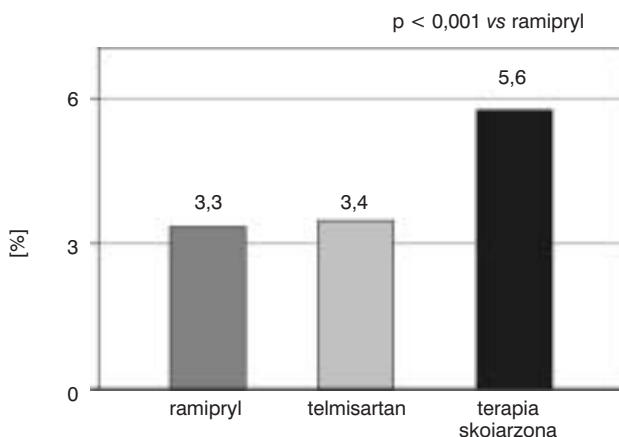
Od wprowadzenia sartanów do praktyki klinicznej w latach 90. XX w. zarówno w Polsce, jak i w innych krajach trwa dyskusja, która ze wspomnianych klas leków powinna być preferowana w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [3]. Ponadto, od kilku lat rozważa się korzyści ze stosowania skojarzenia inhibitorów enzymu konwertującego z sartanami. Takie postępowanie ma zapewnić pełniejsze zablokowanie układu renina–angiotensyna przy



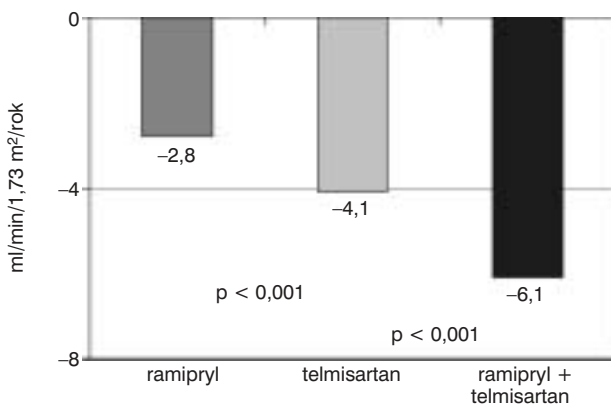
Ryc. 2. Wpływ telmisartanu na ryzyko wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca, udaru mózgu lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca w populacji osób z objawową miażdżycą lub cukrzycą (badanie ONTARGET [7]). Wszystkie różnice między badanymi grupami były nieistotne

jednoczesnym zwiększaniu stężenia bradykininy i innych peptydów rozkładanych przez enzym konwertujący angiotensynę.

Badanie ONTARGET (*The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) zaplanowano w celu porównania skuteczności inhibitora enzymu konwertującego (stosowano ramipryl w dawce 10 mg), sartanu (telmisartan w dawce 80 mg) i ich skojarzenia u osób w wieku ≥ 55 lat, z objawową miażdżycą lub cukrzycą, bez jawnej niewydolności serca i bez udokumentowanej skurczowej dysfunkcji lewej komory serca [7]. Do badania włączono 25 620 pacjentów, w tym 27% kobiet. Średnia wieku badanej populacji wyniosła nieco ponad 66 lat. Nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 69% osób, a wyjściowe ciśnienie tętnicze mierzone na kończy nie górnej wyniosło 142/82 mm Hg. Grupy osób leczone ramiprylem, telmisartanem oraz grupa leczenia skoja-



Ryc. 3. Częstość występowania hiperkaliemii (> 5,5 mmol/l) wśród uczestników badania ONTARGET leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny, sartanem oraz ich skojarzeniem



Ryc. 4. Szybkość zmniejszania się filtracji kłębuszkowej wśród uczestników badania ONTARGET leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny, sartanem oraz ich skojarzeniem [8]

zonego nie różniły się istotnie pod względem wymienionych cech, jak również pod względem leczenia farmakologicznego (leki przeciwplatekcyjne – 81%, beta-blokery – 57%, diuretyki – 28%, antagoniści wapnia – 33%, statyny – 62%).

Mediana obserwacji wyniosła 4,7 roku. W czasie trwania badania osoby leczone telmisartanem oraz pacjenci z grupy leczenia skojarzonego mieli nieco niższe ciśnienie tętnicze (odpowiednio o 0,9/0,6 mm Hg i 2,4/1,4 mm Hg) w porównaniu z grupą ramiprylu. W grupie leczenia skojarzonego kaszel był przyczyną odstawienia leków u 4,6% ($p < 0,001$ vs grupa leczona telmisartanem), objawowe epizody hipotonii u 4,8% ($p < 0,001$ vs leczenie ramiprylem, $p < 0,001$ vs leczenie telmisartanem), upośledzenie czynności nerek u 1,1% ($p < 0,001$ vs leczenie ramiprylem, $p < 0,001$ vs leczenie telmisartanem), a biegunka u 0,5% pacjentów ($p < 0,001$ vs leczenie ramiprylem, $p < 0,001$ vs leczenie telmisartanem). W grupie leczenia skojarzonego istotnie częściej występowała także hiperkaliemia (ryc. 2.).

Pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu, hospitali-

zacja z powodu niewydolności serca), podobnie jak szereg drugorzędowych punktów końcowych wystąpił z podobną częstością w trzech badanych grupach (ryc. 3.). Jedyńą różnicę w zakresie punktów końcowych zaobserwowano w przypadku upośledzenia czynności nerek (definiowanego jako potrzeba odstawienia leku badanego z powodu upośledzenia czynności nerek), które występowało istotnie częściej w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z grupą leczoną ramiprylem (13,5 vs 10,2%, $p < 0,0001$), jak i telmisartanem (13,5 vs 10,6%, $p < 0,0001$) [7]. Szybkość filtracji kłębuszkowej zmniejszała się szybciej w grupie leczenia skojarzonego, zarówno w porównaniu z grupą ramiprylu ($-6,1 \pm 17,9$ ml/min/1,73 m² vs $-2,8 \pm 17,2$ ml/min/1,73 m², $p < 0,0001$), jak i telmisartanu ($-6,1 \pm 17,9$ ml/min/1,73 m² vs $-4,1 \pm 17,4$ ml/min/1,73 m², $p < 0,0001$) (ryc. 4.) [8]. Leczenie skojarzone było też związane z istotnie częstszym (o 9%) występowaniem punktu końcowego złożonego ze zgonu, potrzeby wykonania dializy i podwojenia stężenia kreatyniny [8]. Częstsze występowanie działań niepożądanych (w tym dysfunkcji nerek) u osób leczonych inhibitorem konwertazy i sartanem potwierdziły wyniki niedawno opublikowanej metaanalizy [9].

Ostatnio podkreśla się, że leki przeciwnadciśnieniowe poprawiają rokowanie przede wszystkim poprzez obniżanie ciśnienia tętniczego [10]. Pacjenci przydzieleni do grupy leczenia skojarzonego w badaniu ONTARGET mieli niższe ciśnienie tętnicze (średnio o 2,4/1,4 mm Hg) w porównaniu z grupą leczoną tylko ramiprylem. Ponieważ oceniono, że jednomilimetrowa różnica w wartości skurczowego ciśnienia tętniczego jest związana z ok. 5-procentowym zwiększeniem ryzyka zgonu z powodów sercowo-naczyniowych [11], należałoby oczekiwać ponad 10-procentowej różnicy między ramionami badania ONTARGET. Za niepojawianie się takiej różnicy może odpowiadać częstsze występowanie objawów niepożądanych (częstsze epizody hipotonii), szybszy postęp niewydolności nerek u osób zakwalifikowanych do terapii skojarzonej lub obecność jakiejś zmiennej zakłócającej, której nie uwzględniono w dotychczasowych analizach bazy danych badania ONTARGET. Być może kolejne analizy wyników tego badania pozwolą na dokładniejszą ocenę przyczyn braku korzyści z leczenia skojarzonego, mimo większego obniżenia ciśnienia tętniczego.

Badanie ONTARGET stanowi ważny dowód na brak korzyści z kojarzenia inhibitorów ACE z sartanami w grupie osób z objawową miażdżycą lub cukrzycą, bez jawnej niewydolności serca i bez udokumentowanej skurczowej dysfunkcji lewej komory serca [7]. Podobne wyniki przyniosło badanie VALIANT [12] oceniające m.in. efekt dodania walsartanu do kaptoprylu u osób z świeżym zawałem serca. Należy jednak podkreślić, że u osób z niewydolnością serca wykazano pewne korzyści z dołączenia sartanu do inhibitora enzymu konwertującego [13, 14].

W leczeniu nadciśnienia tętniczego coraz częściej stosuje się terapię skojarzoną, szczególnie u osób z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Korzystne są takie połą-

czenia, w których leki mają zupełnie inny mechanizm działania. W takim przypadku leki nasilają działanie obniżające ciśnienie tętnicze, a także wzajemnie neutralizują działania uboczne leków. Naturalnie, kryterium tego nie spełnia połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny z sartanem – leki te hamują aktywność tego samego układu, dlatego ich połączenie nie jest bardzo skuteczne, i jednocześnie prowadzi do częstszego występowania większości działań ubocznych (poza kaszlem), gdyż nie tylko nie neutralizują one swoich działań ubocznych, ale je nasilają (np. leki z obu klas zwiększają stężenie potasu w surowicy). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego korzystnymi połączeniami są inhibitor konwertazy angiotensyny lub sartan z diuretykiem tiazydowym lub antagonistą wapnia, antagonistą wapnia z diuretykiem tiazydowym oraz beta-adrenolityk z dihidropyrydynowym antagonistą wapnia [5].

Podsumowanie

Badanie ONTARGET dowiodło, że u pacjentów z objawową miażdżycą lub cukrzycą, bez niewydolności serca leczenie skojarzone inhibitorem enzymu konwertującego i sartanem nie daje większych korzyści niż którykolwiek z tych leków w monoterapii, powodując jednak więcej skutków ubocznych. Trzeba podkreślić, że wyniki tego badania nie wykluczają łącznego stosowania inhibitorów enzymu konwertującego i sartanów u osób z niewydolnością serca. Istnieją wyniki badań dowodzące istotnych korzyści ze stosowania omawianego połączenia w tej populacji chorych [13, 14]. Innym wskazaniem do łącznego stosowania tych leków może być ciężkie, odporne na leczenie nadciśnienie tętnicze. W takim przypadku, wymagającym stosowania leków z 4–6 klas leków przeciwnadciśnieniowych, wśród nich mogą znaleźć się inhibitor enzymu konwertującego oraz sartan. Podobnie, leki te można stosować jednocześnie u pacjentów wymagających terapii kilkoma lekami, a mających przeciwwskazania lub nietolerujących niektórych preparatów przeciwnadciśnieniowych. Niemniej, wyniki badania ONTARGET potwierdzają zasadność najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, które zalecają inne połączenia leków jako korzystniejsze.

- Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1751-62.
5. Grodzicki T, Gryglewski B, Tomasik T i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2008 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Nadciśn Tętn* 2008; 12: 317-42.
6. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008; 148: 16-29.
7. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
8. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al., ONTARGET Investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-553.
9. Phillips CO, Kashani A, Ko DK, et al. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1930-6.
10. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
11. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al.; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
12. McMurray JJ, Solomon S, Pieper K, et al. The effect of valsartan, captopril, or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction: an analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 726-33.
13. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al.; CHARM Investigators and Committees. 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: 767-71.
14. Krum H, Carson P, Farsang C, et al. Effect of valsartan added to background ACE inhibitor therapy in patients with heart failure: results from Val-HeFT. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 937-45.

dr hab. n. med. Piotr Jankowski
prof. dr hab. n. med. Danuta Czarnecka
I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego
Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum w Krakowie
kierownik Kliniki prof. dr hab. n. med. Kalina Kawecka-Jaszcz

Piśmiennictwo

1. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 369: 1208-19.
2. Jankowski P, Safar ME, Benetos A. Pleiotropic effects of drugs inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 571-584.
3. Jankowski P, Czarnecka D. Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę i sartany – czy wyniki opublikowane w 2008 roku zmieniają codzienną praktykę? *Nadciśn Tętn* 2008; 12: 444-53.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial