



Bogdan Obszański

Sartany czy inhibitory konwertazy?

Wybieram inhibitory konwertazy

Bogdan Obszański

Adres

Oddział Kardiologii,
Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki
im. Papieża Jana Pawła II, Zamość

Adres do korespondencji:

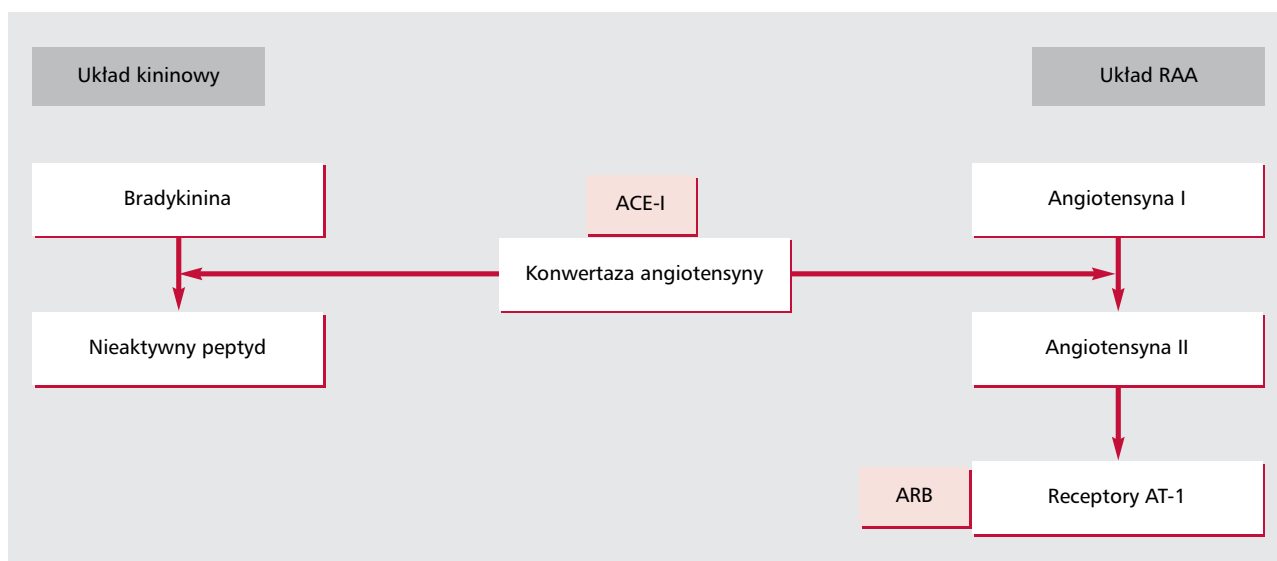
dr hab. n. med. Andrzej Kleinrok
Oddział Kardiologii,
Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki
im. Papieża Jana Pawła II
ul. Aleje Jana Pawła II 10; 22-400 Zamość
e-mail: kardiol@szpital.zamosc.tpnet.pl

Wprowadzenie

Leki hamujące aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) odgrywają bardzo ważną rolę w leczeniu chorób układu krążenia. Pierwsze substancje blokujące układ RAA odkrył w latach 60. zeszłego stulecia dr Sergio Ferreira (bradykinin potentiating factor, BPF) [1]. Była to grupa peptydów wyodrębnionych z jadu brazylijskich żmii *Bothrops jararaca* blokujących *in vitro* rozpad bradykininy oraz przekształcanie angiotensyny I do II dzięki zahamowaniu kininazy 2 obecnie zwanej konwertazą angiotensyny (angiotensin converting enzyme, ACE) (ryc. 1).

Era leków hamujących ACE zaczyna się w roku 1974, w którym zsyntetyzowano i po raz pierwszy zastosowano w leczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym, dożylny inhibitor ACE, nonapeptyd – teprotyd. Pierwszym doustnym lekiem z tej grupy był i jest nadal stosowany w praktyce klinicznej kaptopril. Obecnie możemy farmakologicznie oddziaływać na różne poziomy RAA, począwszy od reniny poprzez konwertazę angiotensyny i receptory dla angiotensyny, a na blokowaniu aldosteronu skończywszy. Od czasu odkrycia RAA i pierwszego zastosowania inhibitorów ACE wiedza o ich znaczeniu i roli bardzo istotnie się zwiększyła. W działaniu inhibitorów ACE można wyróżnić wpływ hemodynamiczny, humoralny, centralny i narządowy (tab. 1). Zasadność ingerencji w RAA wynika z jego znaczącej roli w funkcji układu krążenia oraz z jego nadmiernego pobudzenia obserwowanego w wielu chorobach serca i naczyń. Zwiększona aktywność RAA wpływa nie tylko na wzrost wartości ciśnienia tętniczego, gospodarkę wodno-elektrolitową i kwasowo-zasadową, lecz również, co podkreśla się ostatnio, oddziałuje niekorzystnie na śródbłonek, hemostazę, procesy zapalne, włóknienie i przebudowę ścian naczyń krwionośnych. W praktyce klinicznej najczęściej sięgamy po leki hamujące przekształcanie angiotensyny I do angiotensyny II poprzez blokowanie enzymu katalizującego powyższą reakcję.

Pleiotropowe działanie inhibitorów ACE obejmuje pobudzenie układu fibrynolizy poprzez hamowanie syntezy i wydzielania PAI-1 (inhibitor aktywatora plazminogenu) oraz działanie antyagregacyjne, które odbywa się dzięki zwiększeniu produkcji tlenu azotu i prostacykliny. Inhibitory ACE wywierają korzystny wpływ na funkcję śródbłonna, hamują aktywację oraz gromadzenie się komórek zapalnych, hamują migrację oraz proliferację miocytów oraz działają antyoksydacyjnie.



RYCINA 1 Miejsca działania inhibitorów ACE i antagonistów receptora dla angiotensyny AT-1.

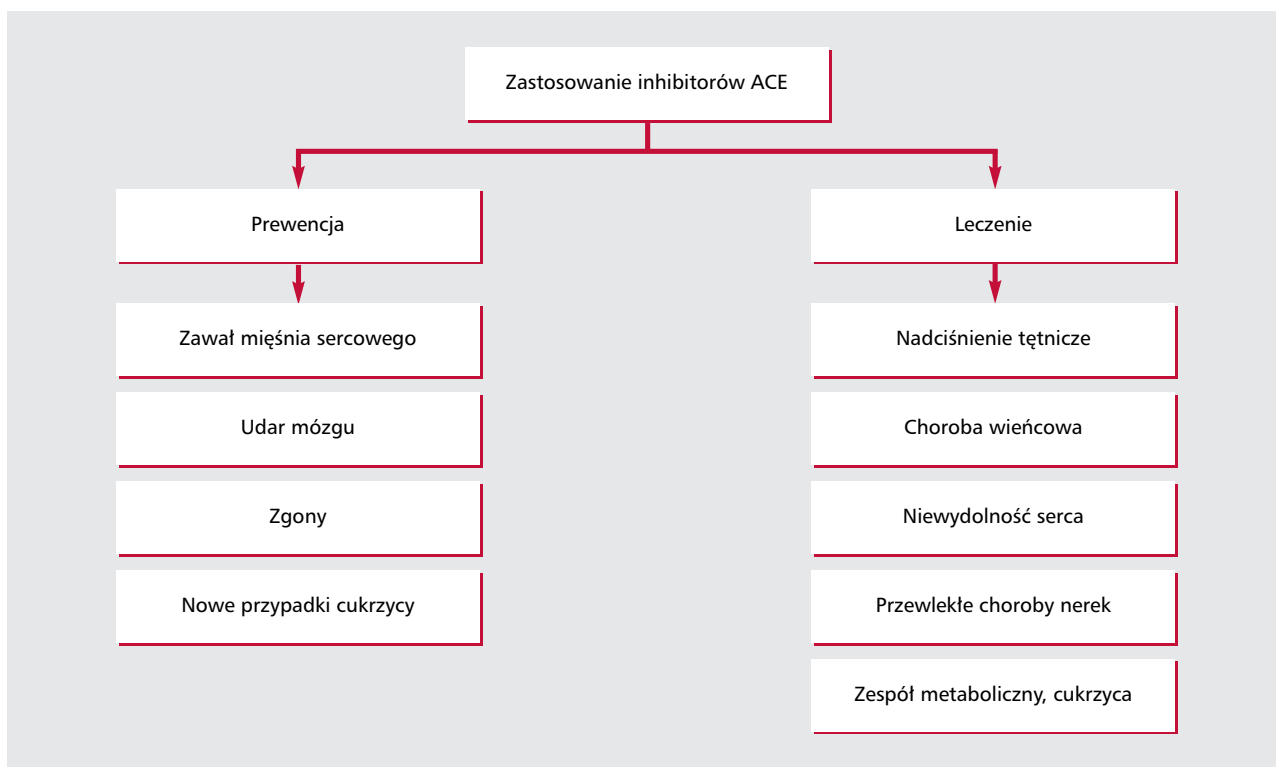
ACE-I – inhibitory konwertazy angiotensyny, ARB – antagonist receptora AT-1 dla angiotensyny.

TABELA 1 Działanie inhibitorów ACE

Hemodynamiczne	Obniżenie ciśnienia tętniczego Zmniejszenie oporu obwodowego Zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego Zwiększenie przepływu wieńcowego Zwiększenie wydalania sodu i wody
Humoralne	Zmniejszenie stężenia: <ul style="list-style-type: none"> • angiotensyny II • aldosteronu • wazopresyny • hormonu antydiuretycznego Wzrost stężenia: <ul style="list-style-type: none"> • bradykininy • tlenku azotu • prostaglandyn • tkankowego aktywatora plazminogenu
Narządowe	Naczynia – zwolnienie progresji miażdżycy Serce – regresja przerostu i włóknienia Nerki – zmniejszenie białkomoczu, ochrona kłębuszków
Ośrodkowe (przez OUN)	Zahamowanie układu adrenergicznego Zmniejszenie odruchu z baroreceptorów

Inhibitory ACE stanowią podstawowy filar farmakoterapii takich przewlekłych chorób, jak nadciśnienie tętnicze (NT), niewydolność serca (NS), choroba niedokrwienna serca (ChNS) czy też zespół metaboliczny (ZM). Stosuje się je również w niektórych przewlekłych chorobach nerek oraz u osób z cukrzycą i NT lub albuminurią. W wybranych grupach chorych znajdują zastosowanie w prewencji niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, ostre zespoły wieńcowe (OZW) czy też nagła śmierć sercowa

(ryc. 2). Inhibitory ACE hamują proces miażdżycowy oraz działają kardio- i nefroprotekcynnie. Te korzystne działania kliniczne potwierdziły liczne próby kliniczne z udziałem niekiedy setek tysięcy chorych [2]. Wśród leków ingerujących w funkcję układu RAA inhibitory ACE są grupą najlepiej zbadaną i najdłużej stosowaną w kardiologii. W sytuacjach klinicznych wymagających zmniejszenia aktywności RAA są wymieniane jako leki pierwszego rzutu, a sartany stanowią dla nich alternatywę w przypadku nietolerancji inhibitorów ACE. Dlatego preferują inhibitory ACE...



RYCINA 2 Kliniczne zastosowanie inhibitorów ACE.

... w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Inhibitory ACE zgodnie z zaleceniami mogą być stosowane jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu NT [3]. Szczególne korzyści odnoszą chorzy ze współistniejącą NS lub cukrzycą. Działanie inhibitorów ACE polega na zmniejszeniu oporu obwodowego poprzez zmniejszenie stężenia angiotensyny II, zwiększenie stężenia bradykininy, a także zmniejszeniu uwalniania noradrenaliny z zakończeń nerwowych. Bradykinina jest odpowiedzialna za najczęstsze działanie niepożądane w trakcie leczenia inhibitorami ACE, czyli kaszel, wywierając jednocześnie bardzo korzystny wpływ na układ krążenia. Bradykinina rozszerza naczynia krwionośne, działa przeciwzakrzepowo, antyproliferacyjnie oraz fibrynolitycznie. Jej wpływ nie jest bezpośredni, lecz poprzez uwalnianie ze śródbłonna naczyń tlenek azotu i prostacyklinę [4]. Wszystkie zarejestrowane preparaty mogą być stosowane w leczeniu NT, przy czym należy wybierać leki o długim okresie działania, które można stosować raz na dobę. Kaszel jako najczęstszy objaw niepożądany w trakcie leczenia inhibitorami ACE może być przejściowy, a u niektórych chorych bywa objawem chorób dróg oddechowych i z tych względów nie należy zbyt szybko i pochopnie wycofywać się z leczenia i stosować leku z innej grupy. Bezwzględny wskazaniem do przerwania terapii są: cięża, reakcja uczuleniowa na

lek i obrzęk angioneurotyczny. Hiperkaliemia oraz zaawansowana niewydolność nerek, które pojawiły się w trakcie leczenia, również zwykle wymagają zaprzestania podawania leku.

... w leczeniu niewydolności serca

Podstawą współczesnego leczenia chorych z NS są inhibitory ACE bez względu na stopień zaawansowania choroby (w każdej klasie czynnościowej według NYHA) [5]. Wynika to z wielu randomizowanych badań klinicznych. Inhibitory ACE przede wszystkim zmniejszają śmiertelność w tej grupie chorych (tab. 2), ponadto poprawiają jakość życia i tolerancję wysiłku fizycznego oraz zmniejszają liczbę hospitalizacji z powodu zaostrzeń NS. Należy je stosować u wszystkich chorych z bezobjawową dysfunkcją skurczową lewej komory (EF < 40%). Dostępne dane wskazują na korzyści płynące ze stosowania ACEI w leczeniu nie tylko skurczowej, ale również rozkurczowej NS. Terapię rozpoczyna się zwykle od małych dawek, stopniowo je zwiększając do dawki maksymalnej, tolerowanej przez chorego. W osiągnięciu dawki maksymalnej nie należy się sugerować objawami poprawy subiektywnej zgłaszanej przez chorego, lecz dążyć do dawki maksymalnej zalecając częste pomiary ciśnienia tętniczego [5-11].

TABELA 2 Wpływ leczenia wybranymi inhibitorami ACE na śmiertelność u chorych z NS (wybrane badania kliniczne)

Badanie	Badana populacja	Badany lek	Wyniki
CONSENSUS [6] SOLVD [7]	NS, klasa niewydolności IV wg NYHA NS, EF <35% Chorzy objawowi i bez objawów	Enalapril vs placebo Enalapril vs placebo	↓ Liczby zgonów o 40% po 6 miesiącach Chorzy objawowi: ↓ liczby zgonów o 16%
V-HEFT II [8]	NS	Enalapril vs dihydralazyna i azotany	↓ Liczby nagłych zgonów
TRACE [9]	NS po świeżym zawale mięśnia sercowego EF <35%	Trandolapril vs placebo	↓ Liczby wszystkich zgonów ↓ Liczby nagłych zgonów ↓ Liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych
AIRE [10]	NS po świeżym zawale mięśnia sercowego	Ramipril vs placebo	↓ Liczby nagłych zgonów o 30% ↓ Liczby zgonów z powodu NS o 17%
ISIS 4 [11]	Po zawale mięśnia sercowego	Kaptopril vs dwuazotan izosorbidu vs Mg ⁺⁺ i.v.	↓ Śmiertelności

NS – niewydolność serca, EF – frakcja wyrzutowa, Mg⁺⁺ – jon magnezu, ↓ – zmniejszenie.

...w leczeniu choroby wieńcowej

Choroba wieńcowa to kolejne schorzenie, w leczeniu którego inhibitory ACE zajmują ważne miejsce. Inhibitory ACE mają zastosowanie w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego [10], jak również w przewlekłej, stabilnej postaci ChNS [12]. Wykazano, że stosowanie takich preparatów, jak trandolapril, ramipril, lisinopril oraz kaptopril w świeżym zawale mięśnia sercowego, zwłaszcza ściany przedniej, oraz u chorych z objawami niewydolności serca zapobiega niekorzystnej przebudowie lewej komory, po-

prawia klasę czynnościową wg NYHA oraz zapobiega progresji NS. Natomiast w leczeniu stabilnej postaci ChNS wykazano celowość stosowania perindoprilu [13] i ramiprilu [14]. Mechanizmy korzystnego działania tych leków obejmują wpływ hipotensyjny, który ujawnia się wcześniej po rozpoczęciu leczenia, oraz korzystny efekt odległy pod postacią działania przeciwmiażdżycowego związanego z normalizacją funkcji śródbłonna i stabilizacją zmian miażdżycowych. Podsumowując należy stwierdzić, że badania kliniczne wykazują, że inhibitory ACE okazały się skuteczne w każdej klinicznej postaci ChNS.

TABELA 3 Koszty leczenia oryginalnymi sartanami (w PLN, po zaokrągleniu do pełnego złotego)

Preparat (28 tabletek)	Pełna cena	Cena po refundacji
Telmisartan		
40 mg	68	56
80 mg	90	66
Losartan		
50 mg	88	88
Kandesartan		
8 mg	62	50
16 mg	72	49
Irbesartan		
75 mg	94	88
150 mg	104	92
300 mg	138	115
Walsartan		
80 mg	102	91
160 mg	87	64

TABELA 4 Koszty leczenia wybranymi oryginalnymi inhibitorami ACE (w PLN po zaokrągleniu do pełnego złotego)

Preparat (28 tabletek)	Pełna cena	Cena po refundacji
Ramipril		
5 mg	24	16
10 mg	35	15
Perindopril		
5 mg	31	28
10 mg	50	40
Chinapril		
10 mg	26	25
20 mg	32	27
Cilazapril		
2,5 mg	28	25
5 mg	47	39
Trandolapril		
2 mg	25	22
Enalapril (60 tabl.)		
10 mg	11	8
20 mg	20	9

...z powodu dodatkowych korzyści z ich stosowania

Inhibitory ACE działają również nefroprotekcynie. W trakcie ich stosowania dochodzi do spowolnienia rozwoju niewydolności nerek, a u chorych z białkomoczem do ograniczenia wydalania białka przez nerki. Ma to duże znaczenie u chorych z cukrzycą, u których obecność mikroalbuminurii jest wskazaniem do rozpoczęcia leczenia, nawet przy prawidłowych wartościach ciśnienia tętniczego krwi. Chorzy z cukrzycą i NT lub NS, przyjmujący leki hipoglikemizujące i inhibitory ACE odnoszą dodatkowe korzyści w postaci zwiększenia wrażliwości na insulinę oraz nasilenia jej działania na poziomie receptorów.

...również ze względu na koszty terapii

Leczenie farmakologiczne chorób układu krążenia powinno być prowadzone do końca życia chorego. Niebagatelną rolę odgrywają więc koszty terapii. Ostatnio opublikowana metaanaliza skuteczności inhibitorów ACE i ARB w leczeniu pierwotnego NT wykazała podobny wpływ obu grup leków na kontrolę ciśnienia tętniczego, czynność i masę lewej komory oraz profil metaboliczny [15]. Biorąc jednak pod uwagę koszty leczenia obu grupami leków, należy stwierdzić, iż leczenie inhibitorami ACE jest zdecydowanie tańsze w warunkach polskich (tab. 3, 4). Wynik leczenia populacji badania ONTARGET [16] jest zbliżony zarówno w grupie ramiprilu, jak i telmisartanu w zakresie korzyści klinicznych, natomiast koszt terapii

rocznej ramiprilem w dawce 10 mg na dobę w porównaniu do rocznej terapii telmisartanem w dawce 80 mg na dobę jest 2,5-krotnie mniejszy przy obecnych cenach obu oryginalnych preparatów w Polsce. Wyrażając to w złotych, zakup 12 opakowań 28-tabletkowych oryginalnego preparatu ramiprilu pozwala zaoszczędzić około 660 złotych.

Piśmiennictwo:

1. Gryglewski RJ: Historia inhibitorów konwertazy angiotensyny. W: Inhibitory konwertazy angiotensyny w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. A Januszewicz, W Januszewicz, W Rużyło (red.): Kraków: Medycyna Praktyczna 2005.
2. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F et al.: Angiotensin – converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005, 46: 386-392.
3. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JNC 7 Report. JAMA* 2003, 289: 2560-2575.
4. Gavras H, Gavras I: Funkcja śródbłonna w chorobach układu sercowo-naczyniowego: rola bradykininy. Gdańsk: Via Medica 1997.
5. Dickstein K, Cohen-Solan A, Filippatos G, et al.: ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008. The Task force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of ESC. *Eur J of Heart Failure* 10 (2008) 933-989.
6. The CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Result of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987, 316: 1429-1435.
7. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992, 327: 685-691.

8. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al.: A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991, 325: 303-310.
9. The TRACE Study Group. Effects on mortality by trandolapril after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995, 333: 1670-1676.
10. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993, 342: 821-828.
11. Fourth International Study of Infarct Survival Collaborative Group: ISIS 4. A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995, 345: 669-685.
12. Wytyczne postępowania w stabilnej dławicy piersiowej. *Kardiologia Polska* 2006, 64: 823-880.
13. Fox KM: European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *The Lancet* 2003, 362: 782-788.
14. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al.: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000, 342: 145-153.
15. 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 Int Med* 2008, 148: 16-29.
16. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008, 358: 1547-1559.

Polemika

Daniel Płaczekiewicz

Oddział Kardiologii, Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II, Zamość

Nie spodziewałem się, że podstawowy argument przeciw wyborowi sartanów będzie miał charakter finansowy. Zgadzam się (bo nie sposób zaprzeczać faktom), że miesięczny koszt leczenia inhibitorami ACE jest statystycznie niższy, jeśli brać pod uwagę jedynie wydatki ponoszone przez pacjentów na zakup leku. Zgadzam się również, że praktykujący lekarz nie może zapominać o tych bezpośrednich kosztach zalecanej przez siebie terapii i zawsze powinien dostosowywać ją do możliwości finansowych chorego. To jednak coś zupełnie innego niż podporządkowanie swoich decyzji wyłącznie lub głównie względem finansowym – z przekonania lub narzucone przez płatnika. Zarówno brak miejsca, jak i wystarczających kompetencji uniemożliwia mi porównanie całkowitych kosztów leczenia chorych z nadciśnieniem tętniczym. Analiza, która mogłaby wpłynąć decydująco na wynik naszej dyskusji, poza ceną leku w aptece i wielkością dofinansowania dokonywanego za pośrednictwem płatnika, jakim jest w Polsce NFZ (a tu różnice pomiędzy omawianymi grupami leków są już wyraźnie mniejsze), powinna obejmować wiele innych elementów, w tym koszty społeczne oraz wydatki na hospitalizacje i leczenie powikłań u pacjentów, którzy zaprzestali leczenia hipotensyjnego między innymi z powodu nieakceptowanych przez siebie objawów niepożądanych zastosowanych leków. Ostatecznie wyboru dokonuje się zawsze indywidualnie, a w codziennej praktyce koszty leczenia częściej decydują o przepisaniu preparatu generycznego niż o zmianie sposobu leczenia. Wyższa cena leków nowszych i oryginalnych, dyktowana jak w innych dziedzinach gospodarki rachunkiem ekonomicznym producentów, jest jedną z oczywistych kon-

sekwencji dokonującego się postępu. Podobnie jak w przypadku chociażby inhibitorów ACE ceny sartanów stopniowo spadają wraz z ich coraz powszechniejszym stosowaniem, a także pojawianiem się kolejnych preparatów odtwórczych. W niedalekiej przyszłości kwestia finansowa powinna stracić na znaczeniu.

Pozostałe argumenty są w moim przekonaniu całkowicie niewystarczające, aby uzasadniały wybór inhibitorów ACE. Obecnie pochodzenie leku od naturalnej substancji może mieć teoretycznie znaczenie dla bardzo wąskiej grupy pacjentów. Skuteczność kliniczna i liczba interakcji lekowych są podobne, a objawy niepożądane występują istotnie rzadziej podczas stosowania sartanów i są porównywalne do towarzyszących podawaniu placebo. Dłuższy okres stosowania inhibitorów ACE, wynikający z dłuższej obecności na rynku, to fakt, podobnie jak większa liczba przebadanych chorych. Liczba badań dotycząca ARB, których wynikami dysponujemy, dawno już osiągnęła pułap pozwalający na podejmowanie odpowiedzialnych decyzji terapeutycznych i chociaż leki te nie spełniły wszystkich pokładanych nadziei, to jednak nie wydarzyło się nic, co by je dyskredytowało.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi [1] inhibitory ACE są nadal lekami pierwszego rzutu w leczeniu przewlekłej NS, a sartanom pozostaje rola leków alternatywnych w przypadku obrzęku naczynioruchowego lub pojawienia się uporczywego kaszlu. Tylko w szczególnych przypadkach zaleca się leczenie skojarzone. Klasa I zaleceń nie pozostawia miejsca na polemikę. Wytyczne jednak nie obejmują dużej grupy chorych z objawami NS i frakcją wyrzutową 40-50%. Ci pacjenci, zwłaszcza gdy rozpoznawanemu u nich NT towarzyszy przerost mięśnia sercowego, mogą otrzymywać sartan jako lek pierwszego rzutu, choćby dlatego, że ARB wykazują się stosunkowo największą skutecznością w zmniejszaniu tego przerostu [2]. Nie można także zapominać, że w świetle współczesnej wiedzy zmniejszanie śmiertelności z powodu NS rozpoczyna

TABELA Zarejestrowane wskazania do stosowania poszczególnych inhibitorów ACE i ARB – stan na 01 stycznia 2009 r.

Zarejestrowane wskazania w Polsce	NT pierwotne	NT naczyniowo-nerkowe w przebiegu jednostronnego zwężenia tętnicy nerkowej	Wczesna faza zawału mięśnia sercowego	Dysfunkcja LK	NS zastoinowa**	NS pozawałowa	Nefropatia postępująca inna niż cukrzycowa, cukrzycowa z albuminurią, w typie 2 cukrzycy i NT	Stabilna ChNS	Chorzy wysokiego ryzyka*	Wtórna prewencja epizodów naczyniowo-mózgowych	Uwagi
Benazepril	+	±						+			
Chinapril	+	±			+						
Cilazapril	+				+						
Enalapril	+	±		+	+		+				
Fosinopril	+	±			+						
Imidapril	+										
Kaptopril	+	±	+	+	+		+				Pozawałowa dysfunkcja LV – od 3 doby
Lisinopril	+	±		+	+	+	+				Pozawałowa dysfunkcja LV – od 1 doby przez 60 dni
Meksypril	+	±									
Perindopril	+	±			+			+		+	W CHNS i wtórnej prewencji udaru – w postaci soli tert-butyloaminowej
Ramipril	+	±			+	+	+		+		W pozawałowej NS od 3 do 10 doby
Trandolapril	+	±		+	+						Pozawałowa dysfunkcja LK – od 3 doby
Eprosartan	+										
Ibersartan	+						+				
Kandesartan	+				+						Objawowa EF 40% przy nietolerancji ACEI lub w skojarzeniu z ACEI
Losartan	+				+	±	+				NS – przy nietolerancji ACEI
Telmisartan	+										
Walsartan	+			+	+	+					Pozawałowa dysfunkcja LK – po 12 godzinach – 10 dniach; w NS przy nietolerancji ACEI lub w skojarzeniu z ACEI przy nietolerancji BB

+ Wskazanie zarejestrowane, ± Do rozważenia, NT – naddźwięnienie tętnicze, LK – lewa komora, NS – niewydolność serca, ChNS – choroba niedokrwienności serca, ACEI – inhibitor ACE, BB – beta-adrenolityk, ↓ EF – frakcja wyrzutowa, TC – cholesterol całkowity, HDL-C – frakcja HDL cholesterolu. * Osoby ≥55 lat z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową oraz chorzy na cukrzycę i z przynajmniej 1 czynnikiem ryzyka (HA, ↑ TC, HDL-C, palenie tytoniu, mikroalbuminuria, wywiad wcześniej występującej choroby sercowo-naczyniowej). ** Preferowane przez wytyczne: enalapril, kaptopril, lisinopril, ramipril, trandolapril, kandesartan, walsartan.

się już od rozpoznania i skutecznego leczenia chorób predysponujących do rozwinięcia się NS, którymi w szczególności są NT, choroba niedokrwienna serca i cukrzyca. Stąd dodatkowe znaczenie objęcia jak największej grupy chorych z NT skutecznym leczeniem hipotensyjnym i dodatkowa rola ARB.

Większość sartanów dostępnych w Polsce nie została wciąż jeszcze zarejestrowana do leczenia nefropatii cukrzycowej (tabela). Należy jednak pamiętać o tym wskazaniu, ze względu na opublikowane liczne badania kliniczne, wskazujące na skuteczność ARB w zmniejszeniu białkomoczu i hamowaniu postępu nefropatii, szczególnie towarzyszącej cukrzycy typu 2. Preferuję stosowanie sartanów u chorych z NT, cukrzycą i białkomoczem, wybieram także sartany do leczenia chorych na cukrzycę i z wartościami ciśnienia definiowanymi jako wysokie prawidłowe, które w tym przypadku pozwalają na rozpoznanie NT [3,4]. Wybór sartanów u pacjentów z nefropatiami jest uzasadniony również dlatego, że w przeciwieństwie do inhibitorów ACE ich dawkowanie nie zależy w większości przypadków od stopnia niewydolności nerek i najczęściej nie wymaga modyfikacji nawet u chorych dializowanych.

Docelowym postępowaniem jest jednak u tych pacjentów leczenie skojarzone, które inaczej niż u chorych z NS nie wiąże się z istotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

Piśmiennictwo:

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J 2008, 29: 2388-2442.
2. A.U. Klingbeil: A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential Hypertension. Am J Med 2003, 115: 41-46.
3. 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.
4. Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Wojciechowska W: Antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny II. Nadciśnienie Tętnicze 2005, (supl. A): A1-A15.

Polemika

Bogdan Obszański

Oddział Kardiologii, Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II, Zamość

Najmocniejszym argumentem przemawiającym za wyborem inhibitorów ACE jako leków pierwszego rzutu w leczeniu chorób układu krążenia jest znaczna liczba badań klinicznych, które pozytywnie oceniły preferowaną przeze mnie grupę. Na drugim miejscu umieściłbym dobrą tolerancję. Cechuje je mały odsetek poważnych objawów niepożądanych i praktycznie nie wchodzi w interakcje z innymi lekami. Leczenie farmakologiczne chorób układu krążenia zwykle wymaga stosowania więcej niż jednego preparatu, dlatego kwestia interakcji lekowych ma tutaj duże znaczenie. Nie ujawniono żadnych istotnych interakcji inhibitorów ACE z digoksyną, statynami i acenokumarolem. Inhibitory ACE uważa się za bezpieczne pod tym względem, a interakcje mają głównie charakter farmakodynamiczny, tj. mogą zmieniać siłę, czas i zakres działania niektórych leków [1].

Skojarzenie inhibitorów ACE z antagonistami wapnia wykazuje korzystne synergistyczne działanie hipotensyjne. U chorych z NT wykazano większą sku-

teczność hipotensyjną takiego skojarzenia niż leczenie każdym z tych leków osobno. Podobnie synergizm łącznego podawania inhibitorów ACE i beta-adrenolityków u chorych z NS przynosi nieocenione korzyści. Terapia skojarzona z lekami moczopędnymi chorych z NT czy też z NS jest powszechnie uznana. Diuretyki pętlowe, ale również i tiazydowe, mogą powodować utratę potasu z moczem, co można skutecznie ograniczyć hamując powstawanie angiotensyny II, a przez to wydzielanie aldosteronu. Ponadto podawanie inhibitora ACE zmniejsza niekorzystne zmiany metaboliczne, takie jak hiperglikemia, hiperlipidemia i hiperurykemia indukowane przez leki moczopędne. Inhibitory ACE zapobiegają rozwojowi tolerancji na azotany poprzez dostarczanie grup sulfhydrylowych SH (kaptopril) oraz poprzez hamowanie układu RAA, pobudzonego odruchowo w wyniku rozszerzenia naczyń. Rozszerzenie terapii o inhibitor ACE u osób słabo odpowiadających na stosowane azotany może zmniejszyć dolegliwości dławicowe.

Porównując obie grupy leków, nie sposób nie nawiązywać do wyników ogłoszonego w 2008 roku badania ONTARGET [2], które wniosło wiele cennych informacji na ten temat. Porównano w nim telmisartan i ramipril – lek o dobrze udokumentowanym korzystnym działaniu klinicznym w grupie chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego [3]. Po uwzględnieniu takich czynników jak płeć, wiek, palenie tytoniu, obec-

ność choroby sercowo-naczyniowej, podwyższone ciśnienie krwi czy cukrzyca nie wykazano istotnych statystycznie różnic między badanymi lekami stosowanymi osobno lub w terapii skojarzonej, poza występowaniem objawów niepożądanych. Jeśli chodzi o objawy niepożądane obserwowane po zastosowaniu inhibitorów ACE, to mimo że inhibitory receptora dla angiotensyny mają ich statystycznie mniej, jednak i w tej grupie leków może do nich dochodzić. Badanie wykazało, że łączne stosowanie obu leków nie przynosi dodatkowych korzyści klinicznych, a wiąże się ze zwiększoną liczbą objawów niepożądanych.

Ważnym opublikowanym ostatnio badaniem, którego wyniki mogą przemawiać na korzyść inhibitorów ACE jest HYVET [4]. Jest to pierwsze duże randomizowane i kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślepą próbą, które wykazało korzyści z leczenia hipotensyjnego pacjentów po 80 roku życia. Mimo iż głównym badanym lekiem był indapamid stosowany w dawce 1,5 mg/24 h, większość chorych (73,4%) w celu osiągnięcia pożądanego ciśnienia tętniczego krwi dodatkowo przyjmowała 2 lub 4 mg perindoprilu. Badanie wykazało, że leczenie hipotensyjne za pomocą indapamidu w skojarzeniu z perindoprilem istotnie zmniejsza ryzyko udaru mózgu i zgonu z wszystkich przyczyn oraz istotnie zmniejsza (64% redukcji ryzyka względnego!) częstość przypadków NS u chorych powyżej 80 roku życia. W podsumowaniu należy stwierdzić, że w przypadku inhibitorów ACE w porównaniu do sartanów:

- o wiele lepiej udokumentowano skuteczność kliniczną (dłuższy okres stosowania – ponad 30 lat, większe grupy przebadanych chorych),
- istnieją pierwsze dane kliniczne na temat korzyści z ich stosowania u chorych w zaawansowanym wieku (powyżej 80 lat),
- wywodzą się od naturalnych substancji występujących w przyrodzie (*Bothrops jararaca*),
- stanowią w miarę jednorodną klasę,
- koszt leczenia jest mniejszy.

Piśmiennictwo:

1. Chojnowska-Jeziarska J: Inhibitory konwertazy angiotensyny-interakcje lekowe. W: Januszewicz A, Januszewicz W, Rużyłło W (red.): Inhibitory konwertazy angiotensyny w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Kraków, Medycyna Praktyczna 2005.
2. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008, 358: 1547-1559.
3. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al.: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000, 342: 145-153.
4. 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.