

KARDIOLOGIA

Iwona Kazimierska

Jak i czym blokować układ renina–angiotensyna–aldosteron

Farmakologiczna blokada układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) stanowi podstawę postępowania w nadciśnieniu tętniczym (NT). Służą do tego dwie główne grupy leków, pozornie podobnych, ale działających odmiennie, których zadaniem jest zapobieganie powikłaniom NT.

Nadciśnienie tętnicze wiąże się z nadreaktywnością układu RAA, a leki hamujące jego działanie, takie jak inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (*angiotensin-converting enzyme inhibitors* – ACE-I) oraz blokery receptora angiotensyny (*angiotensin receptor blockers* – ARB), popularnie nazywane sartanami, są powszechnie stosowane w obniżaniu ciśnienia tętniczego. Obie grupy mają za zadanie ograniczyć stymulację przez angiotensynę receptora AT1, która ma niekorzystne konsekwencje: zwężenie naczyń, stymulację włóknienia, procesy zapalne czy działanie prozakrzepowe. Mimo tej wspólnej cechy różnice między ACE-I a ARB są znaczące.

– *Leki z grupy ACE-I oprócz hamowania konwersji angiotensyny I do aktywnej angiotensyny II dodatkowo zmniejszają rozpad bradykininy, który stanowi drugą funkcję konwertazy angiotensyny. Wydaje się, że hamowanie rozkładu bradykininy wywiera działanie kardio- i wazoprotekcyjne poprzez rozszerzanie naczyń i przeciwdziałanie włóknieniu. Są to działania przeciwstawne w stosunku do większości procesów powodowanych przez stymulację receptora AT1* – wyjaśnia prof. dr hab. n. med. Jarosław D. Kasprzak, kierownik Katedry i Kliniki Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Czy któraś z tych dwóch grup leków jest skuteczniejsza hipotensyjnie?

Kluczowym elementem zapobiegania powikłaniom NT jest obniżenie wartości ciśnienia.

– *Robimy to, by narządy docelowe chorych nie uległy uszkodzeniu, chodzi zatem o protekcję narządową, a co za tym idzie – ograniczenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. To zamierzenie zrealizujemy, zakładając ambitne cele kontroli ciśnienia. Dla większości pacjentów poniżej 65. roku życia będzie to 120–129 mm Hg ciśnienia skurczowego i 70–79 mm Hg ciśnienia rozkurczowego, z drobnymi modyfikacjami ciśnienia skurczowego w szcze-*

gólnych grupach chorych. Troszkę bardziej liberalnie potraktujemy osoby starsze lub z chorobą nerek, zdecydowanie mniej liberalnie – chorych po udarze, z cukrzycą lub chorobą wieńcową, ponieważ w ich przypadku osiągnięcie niższych wartości ciśnienia zapewni szczególnie skuteczną ochronę przed kolejnymi powikłaniami krążeniowymi – przypomina prof. Jarosław D. Kasprzak.

Osiągnięcie niższych wartości ciśnienia dla 50-latków oznacza wydłużenie życia o blisko 3 lata. Może się nasunąć pytanie, czy osoby starsze też odniosą korzyść. Okazuje się, że 80-latkowi można w ten sposób wydłużyć życie o blisko rok, co oznacza 10 proc. i więcej okresu, który statystycznie pozostał mu do przeżycia. – *Stawka jest więc wysoka i nie należy obawiać się intensywniejszej kontroli ciśnienia tętniczego* – komentuje prof. Jarosław D. Kasprzak. – *Taką kontrolę zapewnią zarówno ACE-I, jak i sartany. Jedna z metaanaliz pokazuje, że siła uśrednionego działania hipotensyjnego obu grup jest bardzo podobna, wobec tego traktowanie sartanów jako leków silniej obniżających ciśnienie tętnicze nie jest w świetle obecnej wiedzy uzasadnione* – dodaje ekspert.

Co mówią wytyczne

Zgodnie z algorytmem leczenia niepowikłanego NT według wytycznych ESC/ESH z 2018 r. pierwszym krokiem jest zastosowanie leku blokującego układ RAA razem z antagonistą wapnia, ewentualnie lekiem moczopędnym. Podobne są zalecenia PTNT z 2019 r. W obu tych wytycznych znalazło się bardzo istotne novum – leki blokujące układ RAA powinny być połączone z diuretykiem lub antagonistą wapnia w jednej tabletkie. Drugi etap – i tu jest niewielka różnica między zaleceniami europejskimi a polskimi – to zwiększenie dawki w połączeniu dwulekowym albo przejście od razu do połączenia trójlekowego. Zgodnie z polskimi zaleceniami może to być połączenie antagonisty wapnia, diuretyku i inhibitora konwertazy.

– *Cele terapeutyczne są coraz bardziej ambitne, ponieważ typowy polski pacjent z nadciśnieniem tętniczym ma wysokie ryzyko powikłań krążeniowych. Można zakładać, że większość z naszych chorych będzie wymagała jak najskuteczniejszej protekcji od momentu, kiedy rozpoznamy nadciśnienie tętnicze. Założenie, że pacjent z nieekstremalnie wysokim ciśnieniem ma umiarkowane lub niskie ryzyko krążeniowe, jest błędne. To są chorzy o dużym ryzyku rozwoju powikłań narządowych – kardiologicznych, nerkowych czy mózgowych* – przypomina prof. Jarosław D. Kasprzak.

Przeгляд badań nie pozostawia wątpliwości

Wiemy, że angiotensyna II jest czarnym charakterem w historii zdrowotnej pacjenta z NT, jest substancją uszkadzającą naczynia i serce, więc trzeba minimalizować jej wpływ. Czy zatem sięgnąć po ACE-I czy po ARB?

– *Podjęmując decyzję, możemy skorzystać z bogatej bazy dużych, prospektywnych, kontrolowanych badań klinicznych. W zdecydowanej większości są to badania oparte na inhibitorach konwertazy. Wykazały one ich pozytywny wpływ na punkty końcowe,*



Fot. Termedia

były statystycznie bardziej udane w porównaniu z badaniami nad sartanami, jeżeli celem było nie tylko obniżenie wartości ciśnienia, lecz także ochrona narządów docelowych uszkodzonych przez NT. Podsumowując te badania, można stwierdzić, że jedynie ACE-I zmniejszają ryzyko zgonu u pacjentów z wysokim ryzykiem krążeniowym – wyjaśnia prof. Jarosław D. Kasprzak.

W tym miejscu warto przywołać często cytowaną metaanalizę van Vark. Leczenie ACE-I może być związane ze zmniejszeniem śmiertelności ogólnej i z przyczyn sercowo-naczyniowych, co wykazano w objętych metaanalizą badaniach (HYVET, ADVANCE i ASCOT) z zastosowaniem perindoprilu (w skojarzeniu z amlodypiną lub indapamidem). Efekt sartanów, jeśli chodzi o zmniejszenie ryzyka zgonu, był niewykrywalny – leki te obniżają ciśnienie bez wydłużenia życia w średnioterminowej obserwacji.

Fakt ten został dostrzeżony w wytycznych PTNT, co znalazło wyraz w następujących sformułowaniach: „(...) u pacjentów z NT i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zwłaszcza z powodu współistniejących powikłań sercowych, ACE-I powinny być preferowane względem sartanów”; „Metaanalizy sugerują dodatkowe działanie pozahipotensyjne ACE-I w prewencji powikłań sercowych, które może być związane z efektem bradykininowym tej grupy”;

”

Cele terapeutyczne są coraz bardziej ambitne, ponieważ typowy polski pacjent z nadciśnieniem tętniczym ma wysokie ryzyko powikłań krążeniowych. Można zakładać, że większość z naszych chorych będzie wymagała jak najskuteczniejszej protekcji od momentu, kiedy rozpoznamy nadciśnienie tętnicze

„Pierwsza z metaanaliz [van Vark – przyp. red.] sugeruje szczególną pozycję perindoprilu wśród ACE-I, zwłaszcza przy wykorzystaniu terapii skojarzonej i leków złożonych, rekomendowanych przez dokument ESC/ESH 2018”.

Niepodważalna rola preparatów złożonych

Wczesne wprowadzanie do terapii preparatów złożonych przekłada się na lepszą współpracę pacjenta. Mniejsza liczba tabletek to większa wytrwałość w terapii, co wiąże się z lepszą kontrolą ciśnienia.

– Zastosowanie na wczesnym etapie leczenia skojarzonych leków hipotensyjnych może się też przełożyć na ograniczenie inercji terapeutycznej lekarzy, bo etapów prowadzących do osiągnięcia pożądanego intensywności leczenia będzie mniej – podkreśla prof. Jarosław D. Kasprzak.

Warto wspomnieć, że ponad rok temu jednotabletkowe połączenia dwóch substancji hipotensyjnych zostały dostrzeżone przez WHO jako zasługujące na wprowadzenie na listę podstawowych leków, którą publikuje ta organizacja (WHO Essential Medicines List).

W Polsce jest sporo połączeń dwóch, a nawet trzech substancji opartych na perindoprilu, co dodatkowo ułatwia dopasowanie zestawu leków hipotensyjnych dla konkretnego pacjenta.

Co złożyło się na sukces inhibitorów konwertazy

– Jeżeli spojrzymy na stymulację poszczególnych receptorów czy poszczególnych mediatorów, między ACE-I i ARB jest więcej różnic niż podobieństw. Podobieństwo jest jedno: obie grupy leków zmniejszają stymulację receptora AT1 angiotensyny. Ale jeżeli chodzi o zachowanie i ochronę puli bradykininy czy dostępność tlenu azotu, są to unikalne cechy ACE-I, których nie mają sartany. Zatem sartany są uboższe we właściwości ochronne – tłumaczy prof. Jarosław D. Kasprzak.

Bradykininę trzeba chronić, ponieważ działa przeciwmiażdżycowo, przeciwzapalnie, przeciwproliferacyjnie w ścianie serca i naczyń. Selektywność wobec receptora bradykininowego jest niezaprzeczalną cechą ACE-I, a zwłaszcza perindoprilu i ramiprilu. Przekłada się ona na ochronę pacjenta przed zgonem czy głównymi powikłaniami krążeniowymi.

Perindopril należy do tkankowych inhibitorów angiotensyny. Poprzez wysokie powinowactwo do tkankowego układu renina-angiotensyna wykazuje bezpośrednie działanie naczynioprotekcyjne. Korzystnie modyfikuje procesy miażdżycowe, stabilizuje blaszkę miażdżycową, poprawia funkcję śródbłonna, zwiększa fibrynolizę. Sartany nie mają tych właściwości.

– Istnieją silne dowody na korzystny wpływ ACE-I w zakresie ograniczania częstości wy-



stępowania zawału serca i udaru, rozwoju nowej niewydolności serca i cukrzycy, a także śmiertelności ogólnej. W przypadku sartanów pula korzyści jest znacznie mniejsza. Wiemy, że ograniczają rozwój cukrzycy i chronią przed udarem. Brakuje jednak dostatecznych dowodów na ochronę przed zawałem serca – mówi prof. Jarosław D. Kasprzak.

Sartany nie chronią przed zawałem serca

Analiza z 2006 r. dostarczyła informacji, że mimo działania hipotensyjnego sartany są zastanawiająco neutralne, jeżeli chodzi o zmniejszenie częstości występowania zawałów serca. Jest to istotna różnica w porównaniu z bardzo aktywnymi w tym zakresie inhibitorami konwertazy. Była to obserwacja dość zaskakująca w odniesieniu do grupy pierwszorazowych leków hipotensyjnych.

– Kolejnych przesłanek dostarczyło badanie ONTARGET, jedyne duże prospektywne badanie, które porównywało inhibitor konwertazy z sartanem – telmisartan vs ramipril. Oba leki w średnioterminowej obserwacji nie różniły się co prawda znamienne efekty, ale był to remis ze wskazaniem na ramipril. W grupie pacjentów przyjmujących telmisartan zaobserwowano niewielkie i nieznamienne, ale zwiększenie częstości występowania zawału serca w stosunku do ramiprilu. Co ciekawe, leki różniły się nieco siłą działania hipotensyjnego. I ten remis, jeśli chodzi o efekty kliniczne, został uzyskany przez lek nieco skuteczniejszy hipotensyjnie, szczególnie w ostatnim okresie przed kolejną dawką – pojedyncza dawka telmisartanu działa dłużej niż pojedyncza dawka ramiprilu. Dlatego może telmisartan osiągnął podobny wynik dzięki nieco skuteczniejszemu, zwłaszcza w końcówce, działaniu polegającemu na porannym efekcie ochronnym czy lepszemu działaniu w godzinach nocnych (ochrona przed udarem mózgu). Lek lepiej działający hipotensyjnie powinien lepiej chronić przed powikłaniami nadciśnienia. Tutaj takiego efektu nie zaobserwowano – komentuje prof. Jarosław D. Kasprzak.

Słaba kontrola nadciśnienia tętniczego

Na nadciśnienie tętnicze choruje 1,13 mld osób na świecie (szacunkowe dane z 2015 r.). Ma je 20,1 proc. kobiet i 24,1 proc. mężczyzn. Najnowsze dane z naszego kraju pochodzą z 2014 r. (badanie WOBASZ II) – nadciśnienie miało wówczas 43 proc. Polaków, czyli ponad 12,5 mln. U połowy chorych nadciśnienie pozostaje nierozpoznane, u ponad połowy osób z rozpoznaniem nadciśnieniem nie jest wdrażane skuteczne leczenie. To przekłada się na niski poziom kontroli, szacowany na 23 proc.

Ostatnie lata dostarczyły jeszcze silniejszych i bardziej przekonujących dowodów, że inhibitory konwertazy lepiej niż sartany chronią przed powikłaniami nadciśnienia tętniczego współcześnie leczonych pacjentów. Bardzo duży koreański rejestr chorych po zawale serca KAMIR analizował losy pacjentów w zależności od typu leczenia stosowanego przez rok po zawale. Okazało się, że osoby leczone sartanem, podobnie jak pacjenci nieotrzymujący żadnego inhibitoru układu RAA, mieli o 41 proc. większe ryzyko zgonu w porównaniu z pacjentami konsekwentnie leczonymi przez rok ACE-I. Różnica dotyczyła również złożonego punktu końcowego – śmiertelności całkowitej i śmiertelności krążeniowej. Wyniki te znalazły odzwierciedlenie w ubiegłorocznych wytycznych dotyczących postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych, dawniej zwanych stabilną dławicą piersiową, w których ACE-I znów są pierwszym wyborem, a sartany wyłącznie w przypadku nietolerancji ACE-I.

Jeśli chodzi o prewencję zawału serca, ACE-I różnią się w obrębie klasy siłą dowodów. Na przykład chinapril w tym zakresie okazał się neutralny, a przebadany w dużym badaniu Europa perindopril znamienne, bo o ok. 20 proc., zmniejszył ryzyko zawału.

KARDIOLOGIA



Fot. iStockphoto

Na czym polega paradoks sartanowy

– Być może wyjaśnieniem tego paradoksu jest zwiększone stężenie angiotensyny II, która co prawda nie pobudza u pacjenta stosującego sartan receptora AT1, ale może pobudzać pozostałe receptory dla angiotensyny II, o których nie mamy pełnej wiedzy. Wiemy jednak, że receptor AT3 może być związany ze stymulacją prozakrzepową, receptor AT4 może prowokować inhibicję endogennego układu fibrynolitycznego, a samo pobudzenie receptora AT2, które uważane jest za raczej korzystne, zostało w ostatnich latach powiązane z produkcją metaloproteinaz. Metaloproteinazy to enzymy produkowane przez monocyty, wiążące konsekwencje procesu zapalnego z powikłaniami krążeniowymi. Mogą sprzyjać erozji i pękaniu blaszek miażdżycowych, a zatem również ostrym zespołom wieńcowym. Być może ochronny efekt hipotensyjny jest kompensowany przez tego typu zjawisko. Oczywiście są to hipotezy, bo prawdziwy mechanizm nie został do tej pory wyjaśniony – mówi prof. Jarosław D. Kasprzak.

Co z tym kaszlem?

Zwolennicy sartanów podkreślają, że leki te są wyjątkowo dobrze tolerowane przez chorych. Często podnoszony jest fakt, że ACE-I, chroniąc bradykininę, sprzyjają powstaniu suchego kaszlu. Na to powikłanie bardziej narażeni są pacjenci starsi, kobiety i osoby przyjmujące jednocześnie leki hipolipemizujące.

– Rola kaszlu jest przeceniana, a nie powinna być. Kaszel spowodowany stosowaniem ACE-I dotyczy 3,9 proc. pacjentów przyjmujących te leki. Tak więc nie jest to częste powikłanie, zwłaszcza gdy stosuje



W Polsce jest sporo połączeń dwóch, a nawet trzech substancji opartych na perindoprilu, co dodatkowo ułatwia dopasowanie zestawu leków hipotensyjnych dla konkretnego pacjenta



Wczesne wprowadzanie do terapii preparatów złożonych przekłada się na lepszą współpracę pacjenta. Mniejsza liczba tabletek to większa wytrwałość w terapii, co wiąże się z lepszą kontrolą ciśnienia

się nowoczesne długo działające inhibitory konwertazy, takie jak perindopril. Pod tym względem dobrze też wypada zofenopril czy mniej dostępny w Polsce imidapril – mówi prof. Jarosław D. Kasprzak. – Mechanizm powstawania kaszlu po ACE-I jest wieloczynnikowy. Prawdopodobnie ma związek z aktywnymi peptydami, których pula się zwiększa wskutek blokowania peptydazy, jaką jest enzym konwertujący. I za to wini się przede wszystkim bradykininę oraz substancję P. Nie jest to kaszel chorobliwy, jednak u każdego pacjenta, który się na niego skarży, warto zrobić próbę czasowego odstawienia i ponownego włączenia ACE-I, żeby wykluczyć lub potwierdzić związek przyczynowy. Przestrzegam przed pochopnym odstawianiem ACE-I. Jednocześnie zachęcam do obserwacji, czy kaszel nie jest spowodowany poważnymi chorobami układu oddechowego – dodaje.

Podobny poziom bezpieczeństwa

W dostępnej literaturze nie można znaleźć dowodów, że nerki są lepiej chronione przez sartany. Analiza dostępnych

badan pokazuje, że ACE-I chronią przed rozwojem niewydolności nerek podobnie jak sartany, a jednocześnie przed zgonami z przyczyn sercowo-naczyniowych. W przypadku sartanów ten drugi efekt jest dyskusyjny. Pod względem nefrologicznym zatem ACE-I nie tylko nie ustępują sartanom, ale w wielu wytycznych, np. amerykańskich, są lekami pierwszego wyboru u pacjentów z albuminurią.

– Jeśli chodzi o inne aspekty bezpieczeństwa, znów mamy remis między sartanami a inhibitorami. Nie ma danych na powiązanie tych leków z powstawaniem nowotworów. Ochrona przed rozwojem cukrzycy jest podobna, a może nawet skuteczniejsza w przypadku ACE-I. Jeśli chodzi o pogorszenie funkcji poznawczych, nie ma definiujących danych dla obu grup – mówi prof. Jarosław D. Kasprzak.

ACE-I jednak górą

– Mówimy o dwóch grupach leków, które są tyleż podobne, co odmienne. Bardzo podobny jest kluczowy mechanizm działania, natomiast w pomocniczych, plejotropowych właściwościach widać bardzo duże różnice. Dla zapewnienia skuteczności profilaktyki u pacjenta z wysokim ryzykiem krążeniowym, a nie jedynie niepowikłanym NT, ACE-I są grupą preferowaną. Duże badania oraz metaanalizy potwierdzają zmniejszenie śmiertelności wśród pacjentów z nadciśnieniem, cukrzycą, chorobą wieńcową czy szeroko rozumianym wysokim ryzykiem krążeniowym jedynie w grupach chorych przyjmujących inhibitory konwertazy. Sartany nie wykazują takiego efektu ochronnego – podsumowuje prof. Jarosław D. Kasprzak.

Przekłada się to na wytyczne. We wszystkich współczesnych dokumentach eksperckich ACE-I mają pierwszeństwo w stosunku do sartanów w takich sytuacjach, jak stan po zawale serca, niewydolność serca czy wysokie ryzyko powikłań krążeniowych. Można też znaleźć wytyczne, w których zakładana jest równorzędność terapeutyczna w takich sytuacjach, jak niepowikłane nadciśnienie tętnicze, arytmie czy ochrona pacjentów narażonych na toksyczność terapii onkologicznych. – Nie znalazłem żadnego współczesnego globalnego dokumentu, w którym sartany byłyby preferowane w stosunku do inhibitorów konwertazy. Na zmniejszenie ryzyka zgonu, zgonu krążeniowego czy zawału serca możemy liczyć wyłącznie przy przewlekłej terapii ACE-I – konkluduje ekspert. ■

Nie należy przerywać terapii w czasie pandemii

Leki blokujące układ RAA stały się na początku pandemii przedmiotem kontrowersji. SARS-CoV-2 ma punkt uchwytu m.in. w układzie krążenia, którym jest konwertaza angiotensyny II. Infekcja może powodować uszkodzenie miokardium.

– Wiadomo, że wirus wnika do komórek, łącząc się ze związaną z błoną komórkową konwertazą angiotensyny II. Nie należy jej mylić z enzymem, który blokuje perindopril czy ramipril. Nie traktujemy konwertazy angiotensyny II jako celu terapii, ale jest ona włączona w metabolizm aktywnych peptydów angiotensyny i jej fizjologicznym zadaniem jest produkcja korzystnej dla organizmu angiotensyny 17. O ile pobudzenie receptora AT1 może się przyczynić do cięższego przebiegu infekcji, do uszkodzenia płuca, o tyle przekierowanie tego szlaku metabolicznego na angiotensynę 17 za pośrednictwem białka ACE2 może wywołać ochronne efekty przeciwzapalne, przeciwoksydacyjne czy wazodylatacyjne – wyjaśnia prof. Jarosław D. Kasprzak.

Czy klasyczne blokery układu RAA są szkodliwe, korzystne czy neutralne przy zakażeniu SARS-CoV-2?

Eksperti uspokajają – pacjenci z nadciśnieniem tętniczym są wprawdzie grupą ryzyka cięższego przebiegu COVID-19, ale chorzy leczeni lekami hipotensyjnymi, zwłaszcza skutecznie leczeni, mają wyraźnie lepsze rokowanie niż nieleczeni. Dlatego nie należy przerywać terapii blokerami układu RAA.

– Co więcej, zaczęły się pojawiać doniesienia, że pacjenci leczeni przewlekle inhibitorami układu RAA mogą uzyskiwać paradoksalnie dodatkową ochronę – nawet ok. 30-procentowe zmniejszenie ryzyka groźnego przebiegu choroby. Najbardziej optymistyczne prace mówiły o ponad 2-krotnym zmniejszeniu śmiertelności – mówi prof. Jarosław D. Kasprzak.

Największe dostępne metaanalizy sugerują, że ryzyko zgonu z powodu COVID-19 jest o ponad 40 proc. mniejsze u pacjentów przyjmujących inhibitor konwertazy. Możliwy, choć nie tak znamieny jest wpływ na złagodzenie przebiegu COVID-19.

Podczas kongresu ESC, który odbył się na przełomie sierpnia i września, ogłoszono wyniki badania interwencyjnego BRACE CORONA. Sprawdzano w nim, czy pacjentom przyjmowanym do szpitala z powodu COVID-19 nie opłaci się odstawić blokeru układu RAA.

– W badaniu uczestniczyło kilkuset pacjentów z Brazylii. Zostało zrealizowane w imponującym czasie, bo od kwietnia do września tego roku. Wykazano w nim jednoznacznie, że pacjent, który jest przewlekle leczony inhibitorem konwertazy lub sartanem, w żadnym wypadku nie odniesie korzyści z przerwy tej terapii w szpitalu – podsumowuje prof. Jarosław D. Kasprzak.

Większość danych przytoczonych w tekście pochodzi z międzynarodowej inicjatywy edukacyjnej i naukowej RAAS Fact Checking Programme, w której prof. Jarosław D. Kasprzak reprezentował Polskę. Inicjatywa ta doprowadziła do zebrania i podsumowania faktów dotyczących możliwości współczesnego blokowania układu RAA.