

Bogusław Okopień

Oddział Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny im. prof. Kornela Gibińskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Inhibitory konwertazy a sartany w terapii schorzeń układu sercowo-naczyniowego

Streszczenie

Układ renina–angiotensyna (RAS) odgrywa istotną rolę w patogenezie wielu chorób układu sercowo-naczyniowego. Obecnie do najczęściej stosowanych grup leków blokujących RAS należą inhibitory konwertazy (ACEi) i antagoniści receptora dla angiotensyny II (ARB). Leki te wpływają na ten sam szlak, ale nie mają identycznego mechanizmu działania. Wybór określonego preparatu może być uzależniony od kontekstu klinicznego. W niniejszym artykule przedstawiono przyczyny zróżnicowanych efektów terapeutycznych oraz opisano potencjalne konsekwencje tych różnic. Następnie zaprezentowano wyniki wielośrodkowych badań klinicznych i zalecenia terapeutyczne czołowych międzynarodowych towarzystw naukowych w zakresie leczenia nadciśnienia tętniczego, przewlekłej niewydolności serca, choroby niedokrwiennej serca i cukrzycy typu 2. W ostatniej części podsumowano stanowiska gremiów naukowych na temat gwałtownych zmian terapii chorób sercowo-naczyniowych w dobie pandemii COVID-19.

Słowa kluczowe

inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora dla angiotensyny II, nadciśnienie tętnicze, przewlekła niewydolność serca, choroba niedokrwiennej serca, cukrzyca typu 2

Abstract

The renin-angiotensin system (RAS) is an essential participant in the pathogenesis of several cardiovascular diseases. Currently, the most commonly used drugs affecting the RAS are angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) and angiotensin receptor blockers (ARB). Their mechanisms of action are similar but not identical. The choice of specific compound is often based on clinical context. In the article, differences in therapeutic effects have been shown. Afterwards, a summary of results of clinical trials and therapeutic recommendations of leading international scientific societies, including arterial hypertension, chronic heart failure, coronary artery disease, and type 2 diabetes mellitus, have been presented. Finally, statements published by international scientific societies regarding abrupt changes in the treatment of cardiovascular diseases during the COVID-19 pandemic have been provided.

Key words

angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, arterial hypertension, chronic heart failure, coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus

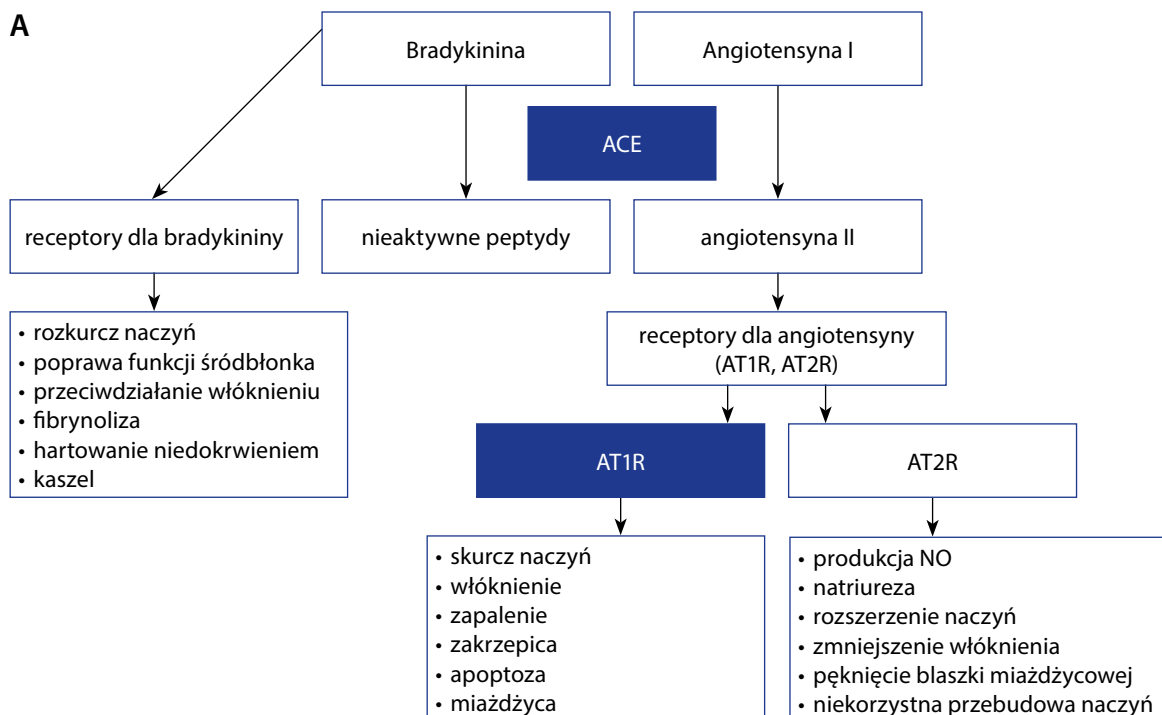
Wstęp

Układ renina–angiotensyna (*renin-angiotensin system* – RAS) jest kluczowym ogniwem w patofizjologii wielu chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnienia tętniczego, przewlekłej niewydolności serca i choroby niedokrwiennej serca. Ponadto odgrywa kluczową rolę w progresji powikłań cukrzycy typu 2, takich jak miażdżycy i przewlekła choroba nerek. Fizjologicznie zadaniem RAS jest utrzymanie prawidłowej natremii i ciśnienia tętniczego [1]. W warunkach patologicznych dochodzi jednak do nadmiernej aktywacji tego układu, co jest związane z bezpośrednim naczyniokurczącym działaniem angiotensyny II na receptory AT-1 oraz zwiększeniem wydzielania aldosteronu prowadzącego do retencji sodu. Klinicznie manifestuje się to między innymi wzrostem ciśnienia tętniczego. W rzeczywistości wzrost ciśnienia tętniczego jest jedynie wierzchołkiem góry lodowej, gdyż nadmierne pobudzenie RAS odpowiada za remodeling naczyń krwionośnych, prowadząc do progresji i destabilizacji blaszek miażdżycowych, remodelingu ściany mięśniowej komór i przedsionków serca, co przekłada się na częstsze występowanie niewydolności serca, migotania przedsionków, a finalnie na zwiększoną umieralność sercowo-naczyniową.

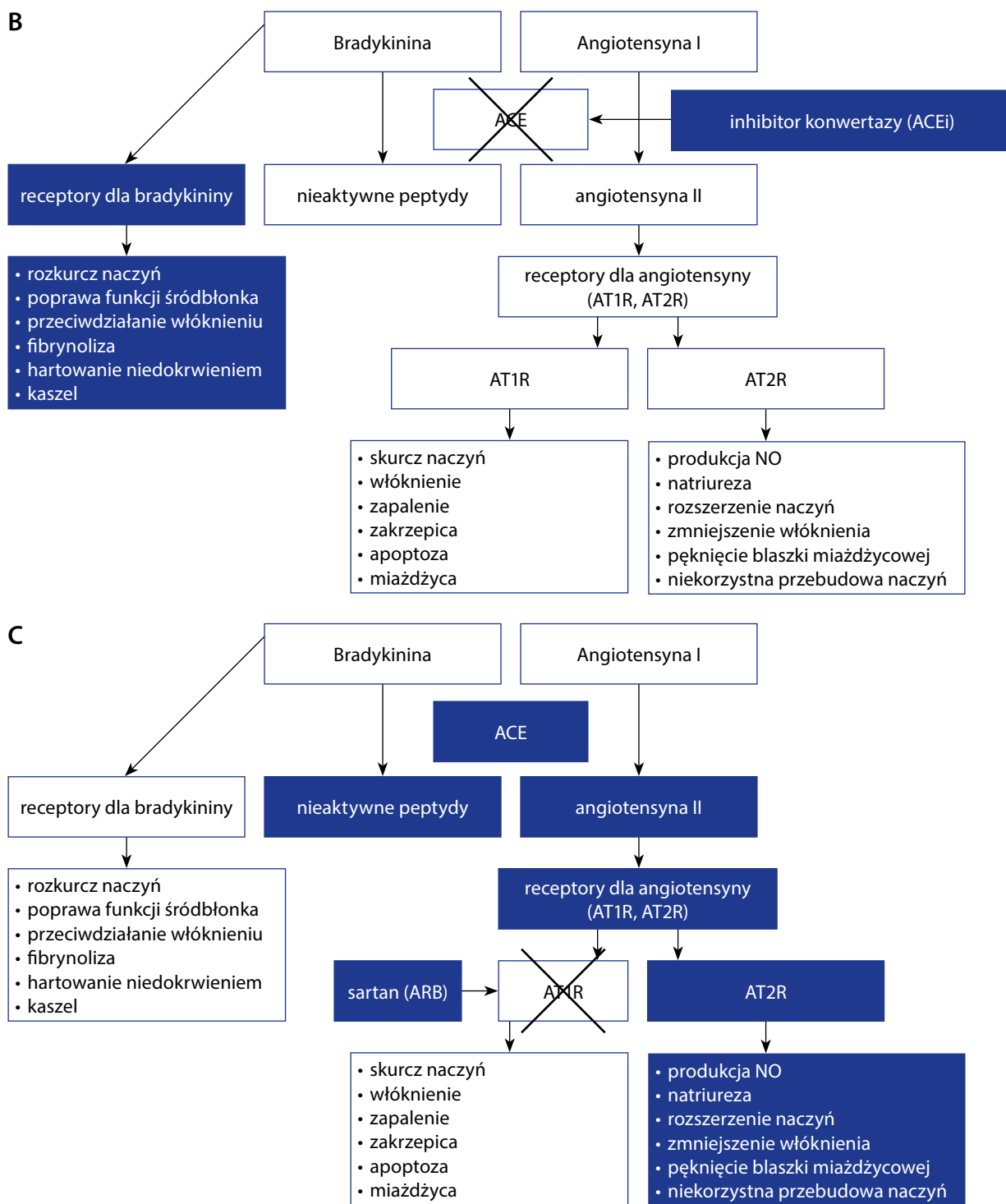
Układ renina–angiotensyna

Kluczowym punktem uchwytu współczesnej farmakoterapii nadciśnienia tętniczego jest zahamowanie

RAS za pomocą leków blokujących działanie enzymu konwertującego (*angiotensin converting enzyme inhibitor* – ACEi) lub blokujących receptory typu 1 dla angiotensyny II (*angiotensin receptor blockers* – ARB) (ryc. 1 A). Pierwszymi lekami wprowadzonymi do terapii w latach 70. XX wieku były ACEi (kaptopryl), natomiast ARB wprowadzono później (losartan w latach 90. XX wieku) w celu zmniejszenia częstości występowania działań niepożądanych oraz zwiększenia precyzji działania terapeutycznego poprzez blokowanie wyłącznie receptora dla angiotensyny II. Późniejsze doświadczenia wykazały jednak, że przesunięcie punktu uchwytu terapii w kierunku receptora dla angiotensyny zamiast blokowania enzymu konwertującego przyniosło nieoczekiwane skutki. Podczas stosowania ACEi dochodzi do wzrostu stężenia bradykininy i angiotensyny 1–7, które fizjologicznie są trawione przez konwertazę. Zwiększenie stężenia tych peptydów we krwi odpowiada za szereg dodatkowych korzystnych efektów naczyniowych (ryc. 1 B). Z kolei podczas terapii za pomocą ARB dochodzi do znacznego zwiększenia aktywności ACE i stężenia angiotensyny II, która nie mogąc pobudzić zablokowanych receptorów typu 1, zaczyna pobudzać pozostałe podtypy receptorów, tj. 2 i 4 (ryc. 1 C). Pobudzenie receptorów AT2, choć w większości przypadków ma korzystne efekty, to w szczególnych sytuacjach, gdy stężenie angiotensyny II jest bardzo wysokie, może prowadzić do apoptozy komórek śródbłonka oraz aktywować



Rycina 1. Schematyczne przedstawienie efektów klinicznych dotyczących układu renina–angiotensyna (A) oraz zmian zachodzących po zastosowaniu ACEi (B) i ARB (C), na podstawie [1, 2]



Rycina 1. Cd. Schematyczne przedstawienie efektów klinicznych dotyczących układu renina-angiotensyna (A) oraz zmian zachodzących po zastosowaniu ACEi (B) i ARB (C), na podstawie [1, 2]

metaloproteinazę (MMP-1), odpowiadającą za erozję blaszek miażdżycowych i ich destabilizację [2].

Podsumowanie wyników badań klinicznych i zaleceń międzynarodowych towarzystw naukowych

W ostatnich latach opublikowano wiele wytycznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętni-

czego, przewlekłej niewydolności serca, choroby niedokrwiennej serca, cukrzycy i przewlekłej niewydolności nerek. Wskazują one na ugruntowaną pozycję w terapii leków blokujących RAS. Poniżej przedstawiono podsumowanie zaleceń najważniejszych towarzystw naukowych dotyczących stosowania i preferencji w zakresie wyboru leków, zwłaszcza w aspekcie chorób współistniejących.

Nadciśnienie tętnicze

Leki blokujące składowe RAS stanowią obecnie podstawę farmakoterapii nadciśnienia tętniczego. Wszystkie dostępne preparaty z grupy ACEi i ARB są zarejestrowane do leczenia nadciśnienia tętniczego i mogą być stosowane na pierwszym etapie terapii. Zasadniczo uważa się, że ACEi i ARB mają podobną skuteczność oraz podobne wskazania. Jak jednak pokazano powyżej, przedstawiając punkt uchwytu obu grup leków, mechanizm działania nie jest tożsamy, co znajduje odzwierciedlenie w określonych okolicznościach klinicznych. W metaanalizie 26 badań klinicznych Savarese i wsp. [3] zaobserwowali, że w grupie chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i bez niewydolności serca stosowanie ACEi wiązało się z redukcją występowania złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego o 17%, natomiast w czasie stosowania ARB ryzyko zmniejszało się jedynie o 8%. Ponadto ACEi, w przeciwieństwie do ARB, znamienne zmniejszyły liczbę zawałów serca i zgonów z dowolnej przyczyny, a największy wpływ na redukcję zawału i zgonu z dowolnej przyczyny wykazano w grupie przyjmującej peryndopryl. Do podobnych wniosków dotyczących przewagi ACEi nad ARB w zakresie umieralności ogólnej doszła grupa badaczy pod kierownictwem van Vark. Stwierdzili oni, że ACEi zmniejszają umieralność ogólną o 10% (a o 13% w podgrupie leczonej peryndoprylem), natomiast takiej poprawy nie odnotowano podczas leczenia ARB [4]. Eksperti Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) w wytycznych z 2019 r. jako przyczynę tych obserwacji wskazują różnice wynikające przede wszystkim z ograniczenia degradacji bradykininy, której większa dostępność może odpowiadać za korzystne efekty w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych w przypadku ACEi [5]. Polscy eksperci wskazują na pierwszeństwo stosowania ACEi przed ARB u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca oraz powikłaniami sercowo-naczyniowymi i metabolicznymi. Ponadto według autorów wytycznych PTNT dane naukowe pozwalają rekomendować stosowanie ACEi u chorych na miażdżycę kończyn dolnych oraz w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych po 80. roku życia. Takich zaleceń nie sformułowano dla ARB. Warto w tym miejscu podkreślić, że ACEi (klasa zaleceń IIa) według zaleceń ACC/AHA są lekami pierwszego wyboru u chorych z towarzyszącą albuminurią, a ARB poleca się w sytuacji nietolerancji ACEi lub ich nieskuteczności (klasa zaleceń IIB) [6].

Powyższe dane wskazują, że u chorych nieobciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego wybór pomiędzy ACEi a ARB w terapii nadciśnienia tętniczego będzie równorzędny, natomiast u chorych bardziej obciążonych powinno się skłaniać w kierunku ACEi. Należy pamiętać, że w polskiej populacji chorych na nadciśnienie tętnicze ponad 60% pacjentów zalicza się do grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego [7]. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi pacjenci kwalifikowani są do grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka na podstawie chorób współistniejących (takich jak cukrzyca, przewlekła choroba nerek od stadium 3 i oczywiście choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie) bądź współwystępowania modyfikowalnych i niemodyfikowalnych czynników ryzyka (tab. 1) [5].

Przewlekła niewydolność serca

Współczesna farmakoterapia przewlekłej niewydolności serca, podobnie jak nadciśnienia tętniczego, opiera się na stosowaniu leków blokujących RAS. Dowody z badań naukowych wskazują na większe korzyści kliniczne po stosowaniu ACEi. Metaanaliza 38 badań klinicznych wykonana przez Tai i wsp. z 2017 r. pokazała, że leki te zmniejszają umieralność ogólną chorych na niewydolność serca o 11%, a umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych o 14%. Ponadto zaobserwowano, że u chorych na współistniejące nadciśnienie tętnicze i cukrzycę typu 2 (będące istotnymi czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności serca) stosowanie ACEi zmniejsza częstość progresji choroby serca w kierunku jego niewydolności o 35% [8]. Takiego związku nie stwierdzono podczas terapii ARB. W najnowszych opublikowanych wytycznych *European Society of Cardiology* (ESC) na temat leczenia chorych na niewydolność serca z 2016 r. ACEi otrzymały najwyższy stopień zaleceń klinicznych – IA, natomiast ARB uzyskały klasę IB i sugeruje się ich stosowanie w sytuacji nietolerancji ACEi [9, 10].

Stabilna choroba niedokrwienna serca

Dane na temat stosowania leków blokujących RAS u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca wskazują na redukcję zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 17%), zawałów serca niezakończonych zgonem (o 17%) i udarów mózgu (o 24%) w trakcie leczenia ACEi [10]. W tej samej metaanalizie w przypadku ARB nie wykazano takiego efektu klinicznego. Wytyczne leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych, które zostały wydane przez

Tabela 1. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Chorzy z podwyższonym ciśnieniem tętniczym i obecnością trzech lub więcej wymienionych czynników są klasyfikowani do grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego [5]

Niemodyfikowalne	Modyfikowalne
<ul style="list-style-type: none"> • płeć męska • wiek (mężczyźni ≥ 55 lat, kobiety ≥ 65 lat) • przedwczesna menopauza • przedwczesna choroba układu krążenia w wywiadzie rodzinnym (mężczyźni < 55. roku życia, kobiety < 65. roku życia) • nadciśnienie rozpoznane w młodym wieku u rodziców lub w wywiadzie rodzinnym 	<ul style="list-style-type: none"> • palenie tytoniu – aktywne lub w przeszłości • hipercholesterolemia • hiperurykemia • nadwaga i otyłość • siedzący tryb życia • czynniki psychospołeczne i socjoekonomiczne • spoczynkowa akcja serca > 80/min

ESC w 2019 r., również wskazują na ACEi jako leki preferowane względem ARB w profilaktyce zdarzeń sercowo-naczyniowych, z zastrzeżeniem, że największe korzyści z blokady RAS odnoszą pacjenci, u których współistnieją nadciśnienie tętnicze, przewlekła niewydolność serca lub cukrzyca (klasa zaleceń IA) [11]. Należy zwrócić uwagę, że w powyższych zaleceniach wymienia się peryndopryl i ramiopryl jako leki o udokumentowanej skuteczności na podstawie badań EUROPA i HOPE. Ponadto u chorych ze stabilną chorobą niedokrwienną i globalnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym według autorów wytycznych należy rozważyć stosowanie innych ACEi (klasa zaleceń IIA).

Cukrzyca typu 2

Chorzy na cukrzycę typu 2 cechują się zwykle wielochorobowością. Cierpią oni jednocześnie na zaburzenia glikemiczne, lipidowe, nadciśnienie tętnicze. Schorzenia te prowadzą do przyspieszenia aterogenezy i powikłań naczyniowych. Z uwagi na plejotropowe działania leków blokujących RAS [12] znalazły się one jako jeden ze standardów postępowania u chorych na cukrzycę z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym i albuminurią opublikowanych przez *American Diabetes Association* (ADA) [13]. Warto przytoczyć metaanalizę 13 badań klinicznych Lv i wsp. [8], w której porównano efekty kliniczne ACEi i ARB pod względem wpływu na rokowanie chorych na cukrzycę z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym. Wykazano w niej, że ACEi znamienne ograniczają umieralność ogólną o 13%, sercowo-naczyniową o 19%, a częstość zawałów serca o 23%. W tej samej metaanalizie nie potwierdzono natomiast korzystnego wpływu ARB w tej populacji chorych. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) [14] podają ponadto szczegółowe propozycje farmakoterapii chorych na cukrzycę typu 2 z różnymi chorobami współistniejącymi. ARB i ACEi w większości wypadków wymieniane są jako równoważne rozwiązania, jednak autorzy

wskazują na szczególną rolę i pierwszeństwo ACEi u osób po 55. roku życia z licznymi obciążeniami kardiologicznymi (niezależnie od wartości wyjściowego ciśnienia tętniczego). U chorych na cukrzycę i po zawale serca proponowane jest natomiast jednoczesne stosowanie ACEi i β -adrenolityku.

Terapie złożone

W wytycznych ESC/ESH z 2018 r. [15] zaleca się rozpoczęcie farmakoterapii nadciśnienia tętniczego za pomocą dwóch leków, preferencyjnie konfekcjonowanych w jednej postaci farmaceutycznej (*single pill combination* – SPC). ACEi i ARB znajdują się w grupie leków zalecanych do rozpoczęcia zarówno monoterapii, jak i politerapii. Na pierwszym etapie szczególnie poleca się połączenie leku blokującego RAS z dihydropirydynowym blokerem kanałów wapniowych (np. amlodypiną) lub tiazydopodobnym lekiem moczopędnym (np. indapamidem). Na drugim szczeblu terapii przeciwnadciśnieniowej zaleca się terapię potrójną za pomocą leku blokującego RAS, dihydropirydynowego blokera kanałów wapniowych i preferencyjnie tiazydopodobnego leku moczopędnego. Jak wspomniano powyżej, przy współistnieniu choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego warto rozważyć połączenie β -adrenolityku z ACEi (preferencyjnie w postaci SPC). W przypadku stosowania leków w postaci SPC ważne jest, aby zalecany preparat miał dużą elastyczność w doborze dawki każdego ze składników. Na tym etapie należy przypomnieć, że choć u chorych z opornym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym zaleca się intensyfikację oddziaływania na RAS poprzez dodanie do terapii leku blokującego receptory mineralokortykoidowe, to nie zaleca się łączenia ACEi z ARB.

Podobne zalecenia dotyczące rozpoczynania i kontynuacji leczenia za pomocą terapii złożonej (preferencyjnie SPC) zostały przedstawione przez ekspertów ACC/AHA w 2017 r. [16], PTNT w 2019 r. [5] i *International Society of Hypertension* (ISH) w 2020 r.

[17]. W wytycznych ISH szczegółowo podano cechy idealnej terapii hipotensyjnej. Jej wybór powinien się opierać na korzystnych wynikach badań klinicznych, leki powinny działać przez całą dobę i być dogodnie dawkowane (preferencyjnie raz dziennie). Ponadto wskazano, aby leczenie było dobrze tolerowane, przystępne cenowo i stosowane we właściwych grupach docelowych. Spośród leków blokujących RAS korzystnymi właściwościami farmakokinetycznymi cechuje się peryndopryl, którego okres półtrwania szacuje się na 17 godzin, co zapewnia stabilne stężenie leku przez całą dobę. Stosując preparaty złożone (SPC), należy zwracać uwagę, aby wszystkie składniki połączenia lekowego rozwijały działanie w podobnym czasie i pokrywały działaniem całą dobę (np. amlodypina i indapamid). Jak wspomniano wcześniej, aktualnie zaleca się rozpoczynanie terapii nadciśnienia tętniczego od dwóch leków w małych dawkach, co pozwala na kontrolę ciśnienia nawet u 60% pacjentów. Zwiększając dawki lub dodając trzeci lek, udaje się uzyskać prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego u kolejnych 20% leczonych. Wracając do koncepcji idealnej terapii hipotensyjnej – szczególnie polecane są preparaty zawierające dwa lub trzy leki w jednej tabletkie, ale o jak największej liczbie dostępnych kombinacji dawek.

Paradoks sartanów

Przedstawiając ACEi i ARB w kontekście ich skuteczności, w większości wypadków zwraca się uwagę na podobieństwo efektów klinicznych. Pierwszeństwo ACEi wynika z większej liczby bardziej przekonujących badań ukazujących korzyści z ich stosowania w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz dłuższego doświadczenia klinicznego z tą grupą leków. Ponadto w literaturze można znaleźć pojęcie „paradoksu sartanów”. Dotyczy ono potencjalnego zwiększenia częstości występowania zawałów o 19% w porównaniu z amlodypiną w grupie leczonej walsartanem, co przedstawiono w opublikowanym w 2004 r. badaniu VALUE [18] oraz CHARM-Alternative (o 52% względem placebo) [19]. Od tego czasu rozpoczęła się dyskusja na temat wpływu ARB na przebieg choroby niedokrwiennej serca i ewentualnego zwiększania ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Przeprowadzono liczne badania i metaanalizy, które choć już nie wskazywały jednoznacznie na szkody związane ze stosowaniem ARB, to nie były w stanie pokazać korzyści z ich stosowania w prewencji zawałów serca [20]. Najnowsza metaanaliza, która objęła

45 badań klinicznych (ponad 170 tys. chorych), także nie wykazała korzyści ze stosowania ARB w zakresie redukcji zawałów serca [21]. Potencjalny efekt szkodliwy ARB przy wynikach badań niepokazujących jednoznacznie korzyści u chorych nazwano „paradoksem sartanów”. Wśród potencjalnych przyczyn tego zjawiska wymieniano między innymi zbyt mało liczne grupy lub zbyt „skuteczny” aktywny komparator. Należy jednak pamiętać, że może mieć to także związek z odmiennym punktem uchwytu wynikającym z działania ACEi i ARB. Przejawia się to ograniczeniem dostępności bradykininy i silniejszym pobudzeniem receptorów AT2 oraz AT4, których działanie może prowadzić do destabilizacji blaszki miażdżycowej [2].

Sartany nie gorsze niż ACEi (bezpośrednie badania porównawcze)

Niestety nie przeprowadzono zbyt wielu badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano ACEi z ARB. Analizy dostępnych wyników podjął się zespół Bangalore i wsp. [22]. Wskazali oni na duże podobieństwo w zakresie skuteczności obu grup leków. Jednak wyniki badania ONTARGET, które stanowiło trzon populacji powyższej metaanalizy, pokazały, że telmisartan jest jedynie „nie mniej skuteczny” (*non-inferiority*) od stosowanego w drugim ramieniu ramiprylu. Nie determinuje to jednak równorzędności obydwu preparatów, natomiast jest jednym z wymogów koniecznych do rejestracji leków [23]. Założenia badań *non-inferiority* dopuszczają niewielkie ryzyko, że oceniany lek będzie w rzeczywistości nieznacznie gorszy. Dopiero badania, w których sprawdza się, czy nowy lek jest lepszy (*superiority trial*), mogą wykazać rzeczywistą równowagę preparatów [24]. Dlatego między innymi amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration – FDA*) w decyzji rejestracyjnej zaproponował stosowanie telmisartanu w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych jako leczenie drugiego rzutu u chorych nietolerujących ACEi [25].

COVID-19

Od ponad roku w Polsce borykamy się z efektami pandemii COVID-19, która zbiera szczególnie duże żniwo wśród starszych pacjentów obciążonych licznymi chorobami układu sercowo-naczyniowego. Z racji uczestnictwa ACE2 jako koreceptora w infekcji SARS-CoV-2 pierwotnie obawiano się, czy zwiększona śmiertelność w tej grupie chorych

nie ma związku ze stosowaniem leków przeciwnadciśnieniowych blokujących RAS. Te teoretyczne podstawy nie znajdują jednak potwierdzenia w wynikach badań, natomiast gwałtowne zmiany farmakoterapii wiążą się z ryzykiem zwiększenia częstości powikłań sercowo-naczyniowych. Przeprowadzone dotychczas badania wskazują na ponad 2-krotnie podwyższone ryzyko zgonu u chorych na nadciśnienie tętnicze, zwłaszcza jeśli nie jest ono aktywnie leczone [26]. Z tego powodu ESC wydało oświadczenie, aby nie zamieniać przewlekle stosowanego leczenia kardiologicznego z powodu zakażenia COVID-19 [27]. Podobne wytyczne wydały następnie także AHA i ACC. Rekomendacje te nabierają szczególnej wagi w dobie ograniczonego dostępu do opieki zdrowotnej z powodu przekierowania sił i środków na walkę z pandemią. W wyborze terapii hipotensyjnej powinniśmy się kierować udokumentowaną skutecznością, dostępnością i elastycznością terapii. Szczególne miejsce zajmują tu preparaty, które można stosować raz dziennie, zwłaszcza jako trzon terapii wielolekowej z wykorzystaniem SPC.

Podsumowanie

Bezdiskusyjne jest stosowanie farmakologicznej blokady RAS u pacjentów z omówionymi w niniejszym artykule schorzeniami układu sercowo-naczyniowego. Wybór pomiędzy ACEi a ARB nie jest jednak całkowicie równoważny. Obydwie grupy leków cechują się podobnym potencjałem hipotensyjnym, ale przedstawione dane wydają się wskazywać na wyższą skuteczność kliniczną i większą redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych w trakcie terapii ACEi, zwłaszcza u chorych z wysokim ryzykiem, w tym u osób starszych. Może to mieć związek z działaniami plejotropowymi wykraczającymi poza oddziaływanie na receptor AT1, do których zalicza się wpływ na dostępność bradykininy.

Piśmiennictwo

1. Brunton L. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill Education – Europe 2017.
2. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation* 2006; 114: 838-854.
3. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG i wsp. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 131-142.
4. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM 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; 33: 2088-2097.
5. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2019; 5: 1-86.
6. McConnell KJ. 2017 ACC/AHA guidelines for BP management in adult patients. *Pharmacy Today* 2018; 24: 57-73.
7. Prejbisz A, Klocek M, Gąsowski J i wsp. Factors associated with resistant hypertension in a large cohort of hypertensive patients: the Pol-Fokus study. *Pol Arch Med Wewn* 2015; 125: 249-259.
8. Lv X, Zhang Y, Niu Y i wsp. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on cardiovascular outcomes in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e0256.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD i wsp. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-2200.
10. Hoang V, Alam M, Addison D i wsp. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers in coronary artery disease without heart failure in the modern statin era: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016; 30: 189-198.
11. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C i wsp. The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J* 2019; 54: 1901647.
12. Ismail H, Mitchell R, McFarlane SI i wsp. Pleiotropic effects of inhibitors of the RAAS in the diabetic population: above and beyond blood pressure lowering. *Curr Diab Rep* 2010; 10: 32-36.
13. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43: S111-S134.
14. Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A i wsp. 2020 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clinical Diabetology* 2020; 9: 1-101.
15. Williams B, Mancia G, Spiering W i wsp. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-3104.
16. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS i wsp. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: e13-e115.

17. Unger T, Borghi C, Charchar F i wsp. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension* 2020; 75: 1334-1357.
18. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M i wsp. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-2031.
19. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S i wsp. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-776.
20. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation* 2006; 114: 838-854.
21. Wanas Y, Bashir R, Islam N i wsp. Assessing the risk of angiotensin receptor blockers on major cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2020; 20: 188.
22. Bangalore S, Fakhri R, Toklu B i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in patients without heart failure? Insights from 254,301 patients from randomized trials. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 51-60.
23. Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern Med* 2006; 145: 62-69.
24. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-choice-non-inferiority-margin_en.pdf [Dostęp: 12.03.2021].
25. FDA NDA 020850s025lbl. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020850s025lbl.pdf [Dostęp: 01.02.2021].
26. Gao C, Cai Y, Zhang K i wsp. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur Heart J* 2020; 41: 2058-2066.
27. Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: What is the evidence? *JAMA* 2020; 323: 1769-1770.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień
Oddział Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny
im. prof. Kornela Gibińskiego
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
e-mail: bokopien@sum.edu.pl

*Artykuł sponsorowany i przygotowany we współpracy
z Servier Polska Sp. z o.o.*