

Differences between renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors according to their impact on mortality and major cardiovascular events in hypertension

Rozdiely medzi inhibítormi systému renín-angiotenzín-aldosterón na základe rôzneho ovplyvnenia mortality a závažných kardiovaskulárnych príhod pri hypertenzii

Remková A

Lekárska fakulta SZU Bratislava, I. interná klinika SZU a UNB Bratislava, Slovenská republika

Remkova A. **Differences between renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors according to their impact on mortality and major cardiovascular events in hypertension** Cardiology Lett. 2015;24(2):70–76

Abstract. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), essential for the regulation of blood pressure, cardiovascular and renal function, is a key therapeutic target in hypertension. A series of the latest meta-analyses from large hypertension trials has shown that RAAS inhibitors significantly reduce relative risk for all-cause and cardiovascular mortality. Separately, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors produce a significant reduction in relative risk for all-cause mortality and a trend toward a significant reduction in cardiovascular mortality, whereas angiotensin II receptor blockers (ARBs) have no effect. All meta-analyses almost consistently have found that, while ACE inhibitors prevent coronary events with reductions in cardiovascular morbidity and all-cause mortality, ARBs are, at best, efficient only for the prevention of stroke. These results provide proof of clear differences in the cardioprotection afforded by these two antihypertensive classes. The evidence from meta-analyses suggests that in hypertension ACE inhibitors should be considered ahead of ARBs, and ARBs restricted to patients intolerant of ACE inhibitors. Fig. 2, Tab. 1, Ref. 38, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: hypertension – ACE-inhibitor – angiotensin II receptor blocker – mortality

Remková A. **Rozdiely medzi inhibítormi systému renín-angiotenzín-aldosterón na základe rôzneho ovplyvnenia mortality a závažných kardiovaskulárnych príhod pri hypertenzii.** Cardiology Lett. 2015;24(2): 70–76

Abstrakt. Systém renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS), nevyhnutný pre reguláciu krvného tlaku, kardiovaskulárnych a renálnych funkcií, je hlavným terapeutickým cieľom pri hypertenzii. Séria nedávnych metaanalýz z veľkých klinických štúdií pri hypertenzii ukázala, že RAAS inhibítory významne znižujú relatívne riziko celkovej a kardiovaskulárnej mortality. Inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) vedú k významnej redukcii relatívneho rizika celkovej mortality a k trendu významne redukovať kardiovaskulárnu (KV) mortalitu, kým blokátory receptora pre angiotenzín II (ARB) tento účinok nemajú. Všetky metaanalýzy takmer zhodne zistili, že kým ACE inhibítory zabráňujú koronárnym príhodám so znížením KV morbidity a celkovej mortality, ARB sú účinné len v prevencii mozgovej príhody. Tieto výsledky sú dokladom jednoznačných rozdielov v kardioprotekcii, ktoré sa spájajú s týmito dvoma skupinami antihypertenzív. Dôkazy z metaanalýz poukazujú na to, že pri hypertenzii by sa mali ACE inhibítory preferovať pred ARB, a ARB by sa mali obmedzovať len na pacientov, ktorí netolerujú ACE inhibítory. Obr. 2, Tab. 1, Lit. 38, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: hypertenzia – ACE inhibítory – blokátory receptora pre angiotenzín II – mortalita

Hypertenziu považuje Svetová zdravotnícka organizácia za najvýznamnejší rizikový faktor mortality, keďže celosvetovo 13 % zo všetkých úmrtí sa pripisuje ochoreniam vzťahujúcim sa na hypertenziu, najmä kardiovaskulárnym (KV) ochoreniam (1, 2). V odporúčaníach pre manažment hypertenzie sa zdôrazňuje, že cieľom liečby hypertenzie by malo byť dlhodobé zníženie rizika KV morbiditu a mortality (3).

Všeobecne, antihypertenzná liečba, ktorá znižuje tlak krvi (TK) a KV morbiditu, nemusí vždy znižovať aj mortalitu. Množstvo dôkazov o tom poskytli randomizované kontrolované klinické štúdie s priamym porovnaním antihypertenzív. K priaznivým účinkom antihypertenznej liečby na KV morbiditu sa priraduje najmä účinok znižovať TK *per se*, nezávisle od druhu použitého lieku, ako sa preukázalo pri betablokátoroch, diuretikách, blokátormi kalciového kanála a napokon aj pri inhibítormi systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS).

Blokáda RAAS je u hypertonikov jedným z hlavných terapeutických cieľov, keďže zvýšená aktivita RAAS sa úzko spája so zvyšovaním TK. RAAS reguluje cirkulujúci objem krvi a rovnováhu elektrolytov a teda aj hemodynamickú stabilitu. Klinicky najvýznamnejšie farmakologické látky, ktoré inhibujú RAAS, predstavujú inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) a blokátory AT_1 receptora pre angiotenzín II (ARB). Obidva blokujú účinky angiotenzínu II, ale pre ACE inhibítory je charakteristické aj zníženie bradykinínu, čo vedie k uvoľneniu oxidu dusnatého a prostaglandínov s následnou vazodilataciou. Tieto rozdiely v mechanizme účinku medzi inhibítormi ACE a ARB môžu zjavne ovplyvniť aj ich klinickú účinnosť.

Rozdiely v mechanizme účinku ACE inhibítorov a ARB

Napriek tomu, že ACE inhibítory a ARB sa odlišujú mechanizmom účinku (**tabuľka 1**), preukazujú porovnateľné zníženie TK (4). Avšak len ACE inhibítory priaznivo ovplyvňujú koronárne následky: ACE inhibítory, ale nie ARB, znižujú progresiu aterosklerózy a výskyt koronárnej trombózy (4). Tieto priaznivé účinky ACE inhibítorov nemôžu byť jednoducho len výsledkom zníženia TK (ktorý je aj pri liečbe ARB), ale komplexnejšieho pôsobenia na cievnu stenu koronárnych artérií a osobitne na endotel.

Obidve skupiny antihypertenzív znižujú škodlivý účinok angiotenzínu II na cievnu stenu, aj keď odlišným spôsobom, vrátane prevencie vazokonstrikcie (4). Okrem toho, ACE inhibítory zabraňujú degradácii bradykinínu, ktorý ďalej vyvažuje negatívne účinky angiotenzínu II a má priamy priaznivý účinok na KV systém. Práve tento mechanizmus je parciálne zodpovedný za mnohé účinky ACE inhibítorov, ktoré sa obvyčajne pripisujú RAAS blokáde (5).

Bradykinín ovplyvňuje aktivitu syntázy oxidu dusnatého (NOS) s následnou tvorbou vazodilatačne pôsobiaceho oxidu dusnatého (NO) a iných vazorelaxačných faktorov, ako sú prostaglandíny, prostacyklín a endotelový hyperpolarizačný faktor. Bradykinín stimuluje uvoľnenie tkanivového aktivátora plazminogénu z endotelu (5). Má aj výrazný antiapoptotický účinok na endotel, čím prispieva k udržaniu jeho integrity a funkcie (6).

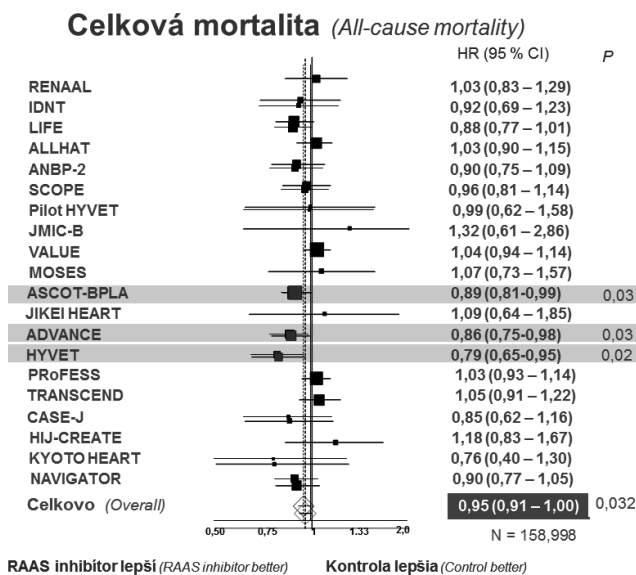
Bradykinín (zvýšený pri inhibítormi ACE a nie pri ARB) nie je jediným faktorom, ktorý by mohol vysvetľovať rozdielne klinické výsledky (5). Selektívne pôsobenie ARB

Tabuľka 1 Mechanizmus účinku inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) a blokátorov receptora pre angiotenzín – účinok na endotel (4)

Table 1 The mechanisms of action of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor blockers – effect on endothelium (4)

ACE inhibítory (ACE inhibitors)	Blokátory receptora pre angiotenzín (Angiotensin receptor blockers)
↓ ACE aktivita (ACE activity)	Normálna ACE aktivita (Normal ACE activity)
↑↑ Bradykinín (Bradykinin)	↓ Bradykinín (Bradykinin)
– Vazodilatácia (Vasodilatation)	
– Antiapoptóza (Antiapoptosis)	
– Inhibícia rastu (Antigrowth)	
↓ Angiotenzín II (Angiotensin II)	↑ Angiotenzín II (Angiotensin II)
AT_1 :	AT_1 :
↑ Vazokonstrikcia (Vasoconstriction)	↓ Vazokonstrikcia (Vasoconstriction)
↑ Antiapoptóza (Antiapoptosis)	↑ Proapoptóza (Proapoptosis)
↑ Patologický rast (Progrowth)	↓ Inhibícia rastu (Antigrowth)
AT_2 :	AT_2 :
↑ Vazodilatácia (Vasodilatation)	↑ Vazodilatácia (Vasodilatation)
↑ Proapoptóza (Proapoptosis)	↑ Proapoptóza (Proapoptosis)
↓ Inhibícia rastu (Antigrowth)	↓ Inhibícia rastu (Antigrowth)
↓ Tlak krvi, zachovanie kontinuity a funkcie endotelu (Blood pressure, maintenance of endothelial continuity and function)	↓ Tlak krvi, bez účinku na kontinuitu endotelu (Blood pressure, no effect on endothelial continuity)
Kardioprotekcia (Cardioprotection)	Bez kardioprotekcie (No cardioprotection)

AT_1 – receptory pre angiotenzín II 1. typ (angiotensin II receptors, type 1) AT_2 – receptory pre angiotenzín II 2. typ (angiotensin II receptors, type 2)



Obrázok 1 Účinok blokády systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) na celkovú mortalitu v 20 klinických štúdiách u 160 000 pacientov (1)

Figure 1 All-cause mortality treatment effect of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade in 20 trials with 160 000 patients (1)

Uvedený je pomer rizika (HR) a 95 % konfidénčné intervaly (CI). ACE inhibítory viedli k 10 % redukcii relatívneho rizika (RR) pre celkovú mortalitu ($p = 0,004$), kým ARB ju neovplyvňovali. Najväčšie zníženie RR celkovej mortality (– 13 %) bolo v troch klinických štúdiách (ASCOT-BPLA, ADVANCE a HYVET) s ACE inhibítorom perindoprilom (celkové HR = 0,87; 95 % CI: 0,81 – 0,93; $p < 0,001$). (Hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (CI) are indicated. ACE inhibitors produced a 10% reduction in relative risk (RR) for all-cause mortality ($p = 0.004$), whereas ARBs had no effect. The largest reductions in the RR of all-cause mortality (–13%) occurred in three trials (ASCOT-BPLA, ADVANCE and HYVET) with the ACE inhibitor perindopril (pooled HR = 0.87; 95% CI: 0.81–0.93; $p < 0.001$).

na receptor pre angiotenzín II typ 1 (AT_1) ponecháva ostatné receptory pre angiotenzín voľné pre obsadenie angiotenzínom II, ktorého tvorbu ARB neovplyvňuje. To vedie k vzájomnému posunu so zníženou AT_1 a zvýšenou AT_2 aktivitou. Pri blokáde AT_1 receptora sa v dôsledku negatívnej spätnej väzby niekoľkonásobne zvyšuje hladina angiotenzínu II. Zvýšená hladina angiotenzínu II následne vedie k stimulácii neobsadených AT_2 receptorov. Najnovšie údaje poukazujú na to, že AT_2 stimulácia môže podporovať v cievnej stene proliferáciu, zápal a fibrózu (5). Stimulácia AT_2 receptorov má nepriaznivý účinok na endotelovú apoptózu, pričom tento proapoptotický účinok je redukovaný bradykinínom a pravdepodobne to predstavuje jeden z najdôležitejších rozdielov medzi ACE inhibítormi a ARB (4). Na toto poukazujú viaceré laboratórne štúdie, kde ACE inhibítory napríklad zvyšujú tvorbu endotelových progenitorových buniek v kostnej dreni a znižujú endotelovú apoptózu. Tým ACE inhibítory udržuju kontinuitu endotelu a pravdepodobne znižujú progresiu aterosklerózy (7).

Na druhej strane, v podobných experimentoch s ARB sa nepodarilo zistiť podobný účinok na endotelovú apoptózu alebo na tvorbu progenitorových buniek. Nie je ani prekvapením, že v porovnávacích štúdiách u pacientov s hypertenziou alebo s chorobou koronárnych artérií ACE inhibítory, ale nie ARB, sú schopné zlepšovať endotelovú funkciu veľkých artérií (5). Tieto zistenia môžu byť potenciálnym vysvetlením tzv. sartanového paradoxu, t. j. zvýšenia výskytu infarktu myokardu pri používaní ARB (8).

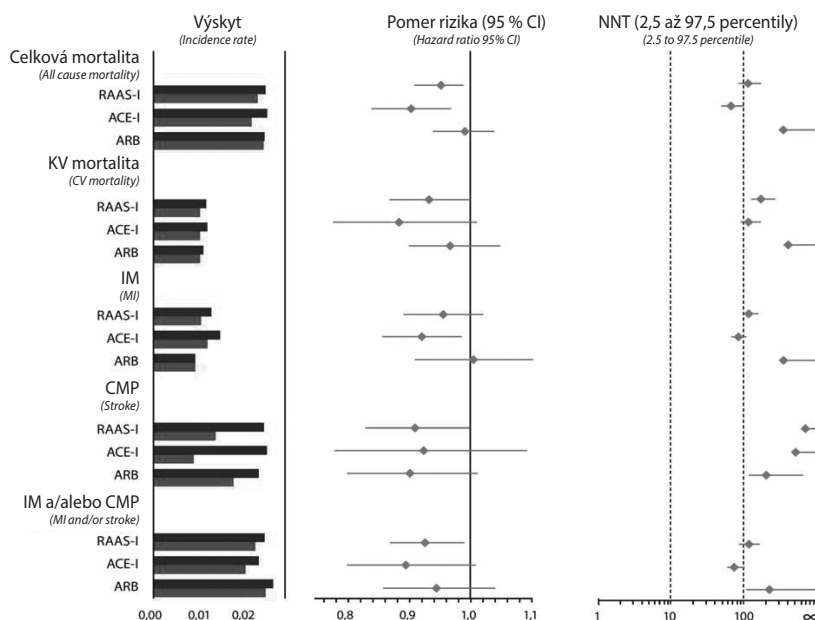
Nižšia celková mortalita pri ACE inhibítoroch ako pri ARB

Kontrolované klinické štúdie preukázali, že RAAS inhibítory môžu znižovať KV morbiditu a mortalitu (5). Vplyvom RAAS inhibítorov na mortalitu sa zaoberali aj niektoré metaanalýzy (1, 9 – 12). Vplyv RAAS inhibítorov na celkovú a KV mortalitu sa u hypertonikov hodnotil v nedávnej metaanalýze 20 prospektívnych randomizovaných klinických štúdií (takmer 160 000 pacientov), ktoré porovnávali RAAS inhibítory s kontrolnou liečbou v odlišných populáciách, kde absolútna väčšina pacientov mala hypertenziu ($\geq 66\%$) a kde očakávaný prínos by mal vyplývať najmä zo zníženia TK (1). Primárnym cieľom tejto metaanalýzy bolo hodnotiť RAAS inhibítory ako jednu skupinu liekov. Keďže ACE inhibítory a ARB majú sčasti odlišný spôsob účinku, tieto dve skupiny liekov sa sledovali aj oddelene.

Celkovo sa pri RAAS inhibítoroch zistila počas štyroch rokov významná 5 % redukcia celkovej mortality a 7 % redukcia KV mortality, a to v porovnaní s placebom, ako aj s inými antihypertenzívami (1). Avšak pri stratifikácii podľa jednotlivých liekovej skupiny sa ukázalo, že pozorované významné zníženie celkovej mortality bolo takmer úplne dôsledkom priaznivého účinku skupiny ACE inhibítorov (10 % redukcia relatívneho rizika celkovej mortality), kým ARB preukázali neutrálny liečebný účinok (1). Inhibícia RAAS sa pritom spájala s významným znížením celkovej mortality v troch individuálnych štúdiách (ASCOT-BPLA, ADVANCE a HYVET, všetky s originálnym perindoprilom). Autori metaanalýzy dospeli k záveru, že inhibítory ACE, ale nie ARB, znižujú u hypertonikov celkovú mortalitu (**obrázok 1**).

Tieto výsledky sa následne potvrdili v podobných metaanalýzach v iných populáciách pacientov (9 – 13). Navyše sa pri ACE inhibítoroch zistil aj zjavný trend k 12 % redukcii KV mortality, ale bez efektu pri ARB (13).

ACE inhibítory a ARB môžu mať odlišné účinky na KV príhody aj u pacientov s diabetom. Vyplývalo to z nedávnej metaanalýzy (23 štúdií), v ktorej sa osobitne hodnotili účinky ACE inhibítorov (32 827 pacientov) a ARB (23 867 pacientov) u diabetikov 2. typu (12). ACE inhibítory u diabetikov významne redukovali celkovú mortalitu (o 13 %), KV morta-



Obrázok 2 Účinok inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) na celkovú mortalitu, kardiovaskulárnu (KV) mortalitu, infarkt myokardu (MI), mozgovú príhodu (CMP) a infarkt myokardu + mozgovú príhodu (MI a/alebo CMP) počas 4,3 roka (2)

Figure 2 Effect of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibition on all-cause mortality, cardiovascular (CV) mortality, myocardial infarction (MI), stroke, and the composite of MI and stroke over 4.3 years (2)

Znázornený je výskyt, pomer rizika s príslušnými 95 % konfidenčnými intervalmi (CI), počet pacientov, ktorých je potrebné liečiť (number needed to treat, NNT, medián a 2,5 až 97,5 percentily). Pri najúčinnnejšej liečbe je NNT najnižšie. Výskyt = počet prípadov v skupine (priemerná dĺžka sledovania x počet pacientov v skupine). Prvé stĺpce predstavujú kontrolu, druhé stĺpce liečbu inhibítormi RAAS (RAAS-I), inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE-I) a blokátormi receptora pre angiotenzín II (ARB).

Incidence rate, hazard ratio with the corresponding 95% confidence intervals (CI) and number needed to treat (NNT, median value with 2.5th to 97.5th percentile) is indicated. The most effective treatments have the lowest NNTs. Incidence rate = number of events in the group (mean follow-up duration x number of patients in group). First bars are control, second bars are treatment by RAAS inhibitor (RAAS-I), angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-I), and angiotensin receptor II blocker (ARB).

litu (o 17 %), závažné KV príhody (o 14 %) vrátane infarktu myokardu (o 21 %) a srdcové zlyhávanie (o 19 %). Liečba ARB tieto ukazovatele (s výnimkou srdcového zlyhávania) významne neovplyvnila. ACE inhibítory by sa teda mali aj u tejto populácie považovať za liečbu prvej línie, ktorá môže zamedziť nadmernej mortalite a morbidite (12).

Na druhej strane, iné práce preukázali, že priaznivé účinky závislé od zníženia TK v prevencii mozgových príhod a srdcového zlyhávania sú podobné pri ACE inhibítormi a ARB. ACE inhibítory a ARB sú približne rovnako účinné pri prevencii fibrilácie predsiení a novovzniknutej cukrovky (1, 13).

K výsledkom metaanalýz, ktoré porovnávajú účinok ACE inhibítormi a ARB na celkovú a KV mortalitu, je potrebné dodať, že rozhodujúcu úlohu pri ich hodnotení zohrali klinické štúdie s originálnym perindoprilom. Najvyššia redukcia mortality sa pozorovala v štúdiách ASCOT-BPLA, ADVANCE a HYVET, z ktorých všetky študovali práve ACE inhibítormi perindopril, s ich sumárnym pomerom rizika (hazard ratio, HR) 0,87 (95 % konfidénčné intervaly: 0,81 – 0,93, $P < 0,001$). Tieto štúdie boli hlavným zdrojom významného výsledku favorizujúceho ACE inhibítory (1, 4).

Najnovšie dôkazy o znižovaní celkovej mortality ACE inhibítormi

Najnovšia metaanalýza účinnosti inhibítormi RAAS, zaoberajúca sa znížením relatívneho rizika celkovej mortality, poskytla zaujímavé výsledky (2). Jej údaje prezentujú celkový obraz vplyvu akejkoľvek liečby na riziko. Hodnotenie zahŕňa zníženie absolútneho rizika a počet pacientov, ktorých je potrebné liečiť (number needed to treat, NNT), aby sa zabránilo jednému ďalšiemu nepriaznivému následku. Zdôrazňuje tak potrebu brať do úvahy všetky parametre, ktoré sú spojené s vplyvom liečby na riziko.

V metaanalýze sa hodnotila účinnosť inhibítormi RAAS u hypertonikov v prevencii celkovej a KV mortality, infarktu myokardu a mozgového príhodu (obrázok 2). Pre porovnanie ACE inhibítormi versus ARB hodnotili osobitne NNT pre uvedené sledované ukazovatele. Najúčinnnejšia liečba má najnižšie hodnoty NNT. Na výpočet NNT sa použili údaje pochádzajúce z metaanalýzy 18 klinických štúdií s rôznymi RAAS inhibítormi. Metaanalýza zahŕňala 152 886 pacientov (68 343 inhibítormi RAAS, 84 543 kontrolná skupina).

Sledoval sa účinok inhibítorov RAAS na päť ukazovateľov: celkovú mortalitu, KV mortalitu, infarkt myokardu, mozgovú príhodu a na kombináciu infarktu myokardu a mozgovej príhody. ACE inhibítory sa použili ako aktívna liečba v siedmich klinických štúdiách a ARB v 11 klinických štúdiách, s priemerným sledovaním počas 4,3 roka. Keď sa analýza uskutočnila osobitne pre ACE inhibítory a ARB, ACE inhibítory znížili celkovú mortalitu, kým ARB nemali na ňu vplyv. Zodpovedajúci medián hodnôt NNT bol 67 pre inhibítory ACE a 335 pre ARB. Podobné výsledky sa zistili pre KV mortalitu, s mediánom hodnôt NNT 116 pre ACE inhibítory versus 409 pre ARB, infarkt myokardu, s mediánom NNT 80 pre ACE inhibítory versus 338 pre ARB. Účinok RAAS inhibítorov na náhlu mozgovú príhodu bol štatisticky nevýznamný, pričom sa nezistil rozdiel medzi ACE inhibítormi a ARB. Tým sa zdôraznilo, ako môže použitie ACE inhibítorov pri ľahkej až stredne ťažkej hypertenzii viesť naďalej k prídavným liečebným prínosom z hľadiska zníženia celkovej a KV mortality.

V populácii, ktorá tu bola analyzovaná, sú hodnoty NNT pre ACE inhibítory pre celkovú a KV mortalitu veľmi významné a mali by sa zohľadňovať v liečbe hypertenzie spolu s ďalšími prínosmi spojenými s ACE inhibítormi (t. j. redukcii morbidít).

Tieto výsledky sa zhodujú s doterajšími správami o neutrálnom účinku ARB na mortalitu a o redukcii mortality pomocou ACE inhibítorov. Sú v súlade s výsledkami iných metaanalýz u pacientov s odlišným profilom (9 – 13).

Podľa viacerých odborníkov by sa na základe dôkazov o ovplyvnení mortality mali u hypertonikov preferovať ACE inhibítory, a použitie ARB by sa malo obmedziť len na pacientov, ktorí ACE inhibítory netolerujú (13).

Je prekvapivé, že doterajšie odporúčania pre liečbu hypertenzie zatiaľ nerozlišujú medzi jednotlivými typmi inhibítorov RAAS. V súčasnosti známy paradox medzi účinnosťou ACE inhibítorov a ARB znižovať mortalitu a KV príhody je predmetom intenzívnej celosvetovej diskusie.

Kardioprotektívny prínos ACE inhibítorov

Predchádzajúce metaanalýzy už dávnejšie poukázali na priaznivý účinok ACE inhibítorov na koronárne príhody (8, 14, 15).

V metaanalýze klinických štúdií, ktorá paralelne analyzuje ACE inhibítory a ARB v porovnaní buď s placebom alebo s aktívnou liečbou, sa ukázalo, že ARB znižujú len riziko mozgovej príhody, neznižujú celkovú mortalitu, ale naopak významne zvyšujú riziko infarktu myokardu (IM) o 8 % (8). Pri ACE inhibítoroch sa ukázalo, že významne znižujú celkovú mortalitu o 9 %, KV mortalitu o 12 % a IM o 14 % (8). Významné zvýšenie IM pri ARB, ktoré vyplýva z tejto metaanalýzy, sa označilo za „ARB IM paradox“ (8).

Metaregresná analýza BPLTTC (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration) z 26 klinických štúdií hodnotila účinky ACE inhibítorov a ARB na závažné KV príhody u pacientov s hypertenziou, diabetom, chorobou koronárnych artérií alebo s cerebrovaskulárnym ochorením (15). ACE inhibítory a ARB preukázali podobné účinky, ktoré závisia od zníženia TK pri riziku mozgovej príhody, koronárnej choroby srdca a srdcového zlyhávania. Vzhľadom na účinky nezávislé od TK, však iba ACE inhibítory viedli k významnému prídavnému zníženiu relatívneho rizika závažných koronárnych príhod. Autori pri ARB pozorovali významnú 13 % redukcii rizika mozgovej príhody, ale aj trend k zvýšeniu rizika IM (najmä pri porovnaní s aktívnou liečbou).

Podľa predchádzajúcej regresnej analýzy, ACE inhibítory poskytujú významnú redukcii koronárnych príhod dokonca aj bez zníženia TK (14). Ako vyplýva aj z najnovších údajov, vyššie NNT (338) potrebné na prevenciu jedného IM pri ARB poukazuje na kontroverziu o priaznivých kardiálnych účinkoch tejto skupiny liekov (2). Rozdiely v kardioprotekcii medzi ACE inhibítormi a ARB pravdepodobne možno vysvetliť rôznymi biologickými faktormi. Za najhodnovernejšie vysvetlenie sa považuje stimulácia receptorov pre angiotenzín II v dôsledku zvýšeného cirkulujúceho angiotenzínu II počas liečby ARB, ktorá by mohla viesť k zápalovým zmenám na úrovni endotelovej bunky a k apoptóze. Avšak ACE inhibítory majú výhody zo zachovania bradykinínu a môžu tak zvýšiť svoje protektívne účinky proti ischémii a poškodeniu cievnej steny. Teraz sa zdá jasné, že tieto rozdiely v spôsobe účinku oboch skupín majú dôsledky viac ako len v prevencii IM a prenášajú sa do dôležitých rozdielov z hľadiska zníženia mortality, nad rámec účinku na TK.

Podľa výsledkov metaanalýzy ARB vykazujú pri mozgovej príhode v porovnaní s ACE inhibítormi tendenciu k nižšiemu NNT, hoci bez rozdielu v štatistickej významnosti (2). Tento výsledok možno vysvetliť špecifickým účinkom ARB znižovať TK. Pleiotropné účinky nad rámec samotného zníženia TK sú pravdepodobne základom pre priaznivý vplyv na mortalitu a IM pri ACE inhibítoroch. Čo je však najdôležitejšie, pozorované heterogénne účinky zdôrazňujú, že ACE inhibítory versus ARB nie sú v liečbe hypertonikov ekvivalentné a vzájomne zameniteľné. Kým ACE inhibítory znižujú koronárne príhody so znížením KV morbidít a mortality, ARB sú účinné len v prevencii mozgovej príhody (4).

Perindopril arginín: výnimočné postavenie medzi ACE inhibítormi

Doterajšie údaje poukazujú na to, že ACE inhibítory majú priaznivé účinky aj nad rámec zníženia TK (16 – 24). Jestvujú pritom určité rozdiely v rámci skupiny, napríklad medzi perindoprilom a inými ACE inhibítormi. Pripisujú sa odlišným fyzikálnochemickým vlastnostiam (25 – 30), odlišným účinkom na endotelovú dysfunkciu a podobne (31 – 35).

Úlohu pritom môže mať aj farmaceutická obmena. Príkladom je inovovaná lieková forma perindoprilu, v ktorej sa nahradila pôvodná soľ perindoprilu s erbumínom (terc-butylamínom) za stabilnejšiu originálnu soľ perindoprilu s arginínom. Táto inovovaná lieková forma má viaceré výhody, a preto sa má v súčasnosti uprednostňovať (36). Obsahuje telu vlastnú esenciálnu aminokyselinu L-arginín, ktorá má významnú úlohu pri syntéze vazodilatačne pôsobiaceho NO, s ktorým sa spája zlepšenie funkcie endotelu a iné priaznivé účinky.

V doterajších prácach originálny perindopril preukázal najvyššiu afinitu pre väzbové miesta bradykinínu a viedol k výraznému zníženiu degradácie bradykinínu a endotelovej apoptózy (6, 33 – 35). Špecifické vaskuloprotektívne vlastnosti perindoprilu (zlepšenie funkcie endotelu a zníženie tuhosti artérií) by mohli byť vysvetlením pre priaznivé klinické výsledky (35). Hoci je veľmi ťažké vzájomne prepojiť experimentálne a klinické údaje, je potrebné zdôrazniť, že najvyššia redukcia mortality u hypertonikov sa pozorovala práve v tých klinických štúdiách (ASCOT-BPLA, ADVANCE, HYVET), kde sa na ACE inhibíciu použila plná dávka originálneho perindoprilu (1, 4).

Pribúdajúce analýzy a metanalýzy z klinických štúdií čoraz viac podporujú skutočnosť, že originálny perindopril predstavuje v rámci svojej skupiny najlepšie preskúmaný ACE inhibítor s dokázanou KV protekciou (37). Je zjavné, že benefity nezávislé od zníženia TK nie sú pri perindopriľe dôsledkom „skupinového účinku“, čím sa perindopril odlišuje od iných ACE inhibítorov (38). Preto najlepší prístup k liečbe, ktorá zodpovedá individuálnym potrebám pacienta, by mal byť založený skôr na špecifických liekoch s dokázaným účinkom ako na odporúčaní skupiny liekov na dosiahnutie terapeutického cieľa (37). Vďaka množstvu údajov, ktoré poukazujú na priaznivý účinok originálneho perindoprilu pri ochrane KV systému, by mal byť ACE inhibítorom prvej voľby (38). A navyše, ACE inhibítory by sa mali v porovnaní s ARB považovať za antihypertenzíva prvej línie (38).

Záver

ACE inhibítory a ARB sa odlišujú mechanizmom účinku a aj účinnosťou znižovať klinické, najmä KV následky, a preto ich nemožno považovať za vzájomne zameniteľné (5). Poukázali na to nedávno uskutočnené štúdie, ktoré viedli k významným zisteniam: RAAS blokáda sa síce u hypertonikov spája s významným znížením celkovej mortality, ale tento priaznivý účinok je obmedzený len na ACE inhibítory a nepodielajú sa na ňom ARB (1, 2). Tieto výsledky potvrdili a rozšírili predchádzajúce zistenia o tom, že ACE inhibítory, ale nie ARB, znižujú KV morbiditu a mortalitu (5). Niet pochyb o tom, že kým obe skupiny liekov znižujú TK, sú ACE inhibítory lepšie ako ARB v prevencii koronárnych príhod a v redukcii celkovej mortality.

Keďže cieľom liečby hypertenzie je zníženie KV morbidity a celkovej mortality, mali by sa preto ACE inhibítory uprednostňovať pred ARB. Používanie ARB by sa malo obmedziť len na pacientov, ktorí netolerujú ACE inhibítory (5). Viaceré autority už upozornili na to, že ak lekárska komunita nemodifikuje svoje zvyky, bude naďalej ignorovať dôkazy a predpisovať ARB na hypertenziu (s menším prínosom pre prognózu), pacienti nebudú profitovať z ACE inhibície, pre ktorú existujú prevažné dôkazy o kardioprotekcii (4) a znížení celkovej mortality (1, 2).

Navyše, ACE inhibítory možno výhodne kombinovať, najmä s blokátormi kalciového kanála a/alebo s diuretikom, ako je napríklad perindopril arginín/amlodipín, perindopril arginín/indapamid alebo perindopril arginín/indapamid/amlodipín (19 – 24, 35).

Literatúra

1. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, Boersma E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012;33:2088-2097.
2. Brugts JJ, van Vark L, Akkerhuis M, Bertrand M, Fox K, Mourad JJ, Boersma E. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and major cardiovascular endpoints in hypertension: a number-needed-to-treat analysis. *Int J Cardiol* 2014;181C:425-429.
3. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Struijker-Boudier HA, Viegma M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, O'Brien E, Ponikowski P, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B. 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. Ferrari R, Rosano GM. Not just numbers, but years of science: putting the ACE inhibitor-ARB meta-analyses into context. *Int J Cardiol* 2013;166:286-288.
5. Ruschitzka F, Taddei S. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: first-line agents in cardiovascular protection? *Eur Heart J* 2012;33(16):1996-1998.
6. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a substudy of the EURO-PA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007;73:237-246.

7. Rodriguez-Granillo GA, Vos J, Bruining N, et al. Longterm effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the PERindopril's Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by Angiography and IntraVascular Ultrasound Evaluation [PERSPECTIVE] Study). *Am J Cardiol* 2007;100:159-163.
8. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation* 2006;114:838-854.
9. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, Vassallo E, Ruggiero D, Rosano G, Perrone-Filardi P. 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.
10. Wu HY, Huang JW, Lin H, Liao WC, Peng YS, Hung KY, Wu KD, Tu YK, Chien KL. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systemic review and bayesian network meta-analysis. *Br Med J* 2013;347:f6008.
11. Ong HT, Ong LM, Ho JJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin-receptor blockers (ARBs) in patients at high risk of cardiovascular events: a meta-analysis of 10 randomised placebo-controlled trials. *ISRN Cardiol* 2013;2013:478-597.
12. Cheng J, Zhang W, Zhang X, Han F, Li X, He X, Li Q, Chen J. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. A meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014;174(5):773-785.
13. Ferrari R, Boersma E. The impact of ACE inhibition on all-cause and cardiovascular mortality in contemporary hypertension trials: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11(6):705-717.
14. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, Staessen JA, Pocellati C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005;46:386-392.
15. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration Investigators. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007;25:951-958.
16. Okrucká A, Pecháň J, Kratochvířová H. Effects of the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor perindopril on endothelial and platelet functions in essential hypertension. *Platelets* 1998;9:63-67.
17. Remková A, Kratochvířová H. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril on haemostasis in essential hypertension. *Blood Coag Fibrinolys* 2000;7:641-644.
18. Remková A, Ďurina J, Kratochvířová H. Impact of the therapy by renin-angiotensin system targeting antihypertensive agent perindopril versus telmisartan on prothrombotic state in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2008;22:338-345.
19. Remková A. Fixná kombinácia perindopril-arginínu a amlodipínu v liečbe hypertenzie a stabilizovanej koronárnej choroby srdca. *Cardiology sk* 2010;19(3):192-200.
20. Remková A. Klinická synergia kombinácie perindopril arginínu a amlodipínu v liečbe hypertenzie a v prevencii kardiovas-
kulárnych príhod u pacientov s koronárnou chorobou srdca. *Cardiology Lett* 2011;20(3):228-237.
21. Remková A. Nové smery v odporúčaníach liečby hypertenzie. Sú fixné kombinácie antihypertenzív výhodou? *Cardiology Lett* 2012;21(4):308-315.
22. Remková A. Optimalizácia manažmentu hypertenzie pomocou fixných kombinácií antihypertenzív. *Farm Obz* 2012;LXXXI (9):208-215.
23. Pella D, Remko M. Fixná kombinácia perindopril arginín/indapamid – existuje lepšia ochrana hypertonikov pred cievnymi mozgovými príhodami? *Interná med* 2012;12(6):262-266.
24. Remková A. Kombinácia inhibítora ACE perindopril arginínu a blokátora kalciového kanála amlodipínu: viac ako len zníženie vysokého tlaku krvi. *Cardiology Lett* 2013;22(5):388-394.
25. Remko M. Acidity, lipophilicity, solubility, absorption, and polar surface area of some ACE inhibitors. *Chem Papers* 2007;61:133-141.
26. Remko M. Molecular structure and stability of perindopril erbumine and perindopril L-arginine complexes. *Eur J Med Chem* 2009;44:101-108.
27. Remko M, Bojarska J, Ježko P, Sieroń L, Olczak A, Maniukiewicz W. Crystal and molecular structure of perindopril erbumine salt. *J Mol Struct* 2011;997:103-109.
28. Bojarska J., Maniukiewicz W, Sieroń L, Fruziński A, Kopczacki P, Walczyński K, Remko M. Novel pseudopolymorph of the active metabolite of perindopril. *Acta Cryst* 2012;C68:o341-o343.
29. Bojarska J, Maniukiewicz W, Sieroń L, Remko M. The crystal structure of a second polymorph of perindopril cyclization product. *J Chil Chem Soc* 2012;57:1415-1437.
30. Remko M, Bojarska J, Ježko P, Maniukiewicz W, Olczak A. Molecular structure of antihypertensive drug perindopril, its active metabolite perindoprilat and impurity F. *J Mol Struct* 2013;1036:292-297.
31. Remková A, Remko M. The role of renin-angiotensin system in prothrombotic state in essential hypertension. *Physiol Res* 2010;59:13-23.
32. Remkova A, Remko M. El Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) y el Estado Protrombotico en la Hipertension Arterial. *Salud(i)Ciencia* 2011;18(3):220-224.
33. Ceconi C, Francolini G, Olivares A, Comini L, Bachetti T, Ferrari R. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol* 2007;577:1-6.
34. Ceconi C, Francolini G, Bastianon D, Gitti GL, Comini L, Ferrari R. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007;21:423-429.
35. Ghiadoni L. Perindopril for the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacoter* 2011;12(10):1633-1642.
36. Remko M, Remková A. Perindopril arginin: nová súľ inihibitoru ACE perindoprilu a její přínos. *Remedia* 2007;17:421-424.
37. Wang J-G, Pimenta E, Chwallek F. Comparative review of the blood pressure-lowering and cardiovascular benefits of telmisartan and perindopril. *Vascular Health and Risk Management* 2014;10:189-200.
38. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Perindopril for improving cardiovascular events. *Vascular Health and Risk Management* 2014;10:539-548.