

A perindopril és a kalciumcsatorna-blokkolók szinergista hatásának vizsgálata

Az EUROPA tanulmány utólagos elemzéséről

NAGY Viktor

A cardiovascularis betegségek megelőzése és kezelése a mára legendássá vált tanulmányokon, például SOLVD, TIMI sorozat, 4S, HOPE, ASCOT, EUROPA stb. alapul, a felsorolás természetesen folytatható. Az etikai okok miatt idő előtt lezárt Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) vizsgálatból kiderült, hogy a kalciumcsatorna-blokkoló (CaA) amlodipin az angiotenzin-konvertálóenzim-gátló (ACE-gátló) perindoprillal kombinálva hatékonyabb volt a diuretikummal kombinált béta-blokkoló kezeléssel a cardiovascularis eredetű mortalitás csökkentésében (relatív kockázatcsökkenés 24%; $p=0,001$) (1). Ez az eredmény felkeltette a European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) vizsgálat tervezőinek érdeklődését és elvégezték az EUROPA-adatok úgynevezett post hoc analízisét.

Emlékeztető az EUROPA-ról

Az EUROPA tanulmányt (2) a stabil coronariabetegség szekunder prevenciójának vizsgálatára tervezték meg. Cél volt annak tanulmányozása, hogy kis kockázatú, stabil állapotú, dokumentált coronariabetegyek esetében, akik nyilvánvalóan nem szenvednek szívelégtelenségben, illetve ha hypertóniások, akkor vérnyomásuk beállított, a standard antianginás kezeléshez hozzáadott perindopril hatása a megadott végpontokban felülmúlja-e a placeboét. A tanulmányban a hypertonia meghatározása a következő volt: RR >160/95 Hgmm. A bevezető periódust követően 12 218 beteget randomizáltak. Az átlagos követési idő 4,2 év, az átlagéletkor pedig 60 év volt.

A primer kombinációs végpont (cardiovascularis halálozás+nem halálos szívinfarktus+sikeres újraélesztéssel végződő hirtelen szívhalál) relatív kockázata a placeboval kezeltekhez képest a perindoprilcsoportban szignifikáns mértékben, 20%-kal csökkent. A perindopril jótékony hatása minden előre meghatározott alcsoportban kimutatható volt, szignifikáns mértéket pedig a következőkben érte el: férfi nemben; ha az életkor ≤ 55 év és > 65 év; anamnézisben szívinfarktus szerepel; függetlenül attól, hogy az anamnézisben revascularisatio történt vagy sem; függetlenül attól, hogy a beteg hypertóniás vagy nem; ha nem diabetéses; függetlenül attól, hogy a beteg lipidcsökkentőt szed vagy nem; ha béta-receptor-blokkolót szed; ha CaA-t nem szed.

A szekunder végpontok közül a perindoprilt szedők között szignifikáns mértékben csökkent az összhálozás+nem halálos szívinfarktus+instabil angina miatti hospitalizáció+sikeres újraélesztéssel végződő hirtelen szívhalál, cardiovascularis eredetű halálozás+nem halálos szívinfarktus, cardiovascularis mortalitás+nem halálos szívinfarktus+instabil angina, halálos és nem halálos szívinfarktus, szívelégtelenség miatti kórházi kezelés.

A perindopril a vizsgálat során jól tolerálhatónak bizonyult, például csak a betegek 2,7%-a számolt be köhögéssel.

Az EUROPA tanulmány befejezése után végképp módosult a stabil koszorúér-betegségben szenvedők kezelésének felépítése, hiszen a HOPE tanulmány adatai kiegészültek, és így bizonyítást nyert az ACE-gátlók, ezen belül elsősorban a ramipril és a perindopril szekunder prevenció hatása.

Az EUROPA új távlatai

Az Európai Kardiológus Társaság 2008-ban, Münchenben tartotta éves kongresszusát, amelyen Michel E. Bertrand, a franciaországi Lille Heart Institute és a University of Lille professzora beszámolt az EUROPA vizsgálat adatainak új szempontok szerint elvégzett elemzéséről (3).

Az EUROPA-adatok post hoc elemzésének két célja volt: egyrészt az, hogy stabil koszorúér-betegeken CaA jelenlétében felmérjék a perindoprilnak és a placebo-nak a major cardiovascularis eseményekre és a halálozásra kifejtett hatását, másrészt, hogy megvizsgálják, létezik-e szinergista hatás a perindopril és a CaA-k között. A primer végpont változatlanul a cardiovascularis halálozásból, a nem halálos szívinfarktusból és a sikeres újraélesztéssel végződő hirtelen szívhalálból tevődött össze, szekunder végpontok a következők voltak: összes halálozás, cardiovascularis halálozás, halálos és nem halálos szívinfarktus, újonnan felismert szívelégtelenség.

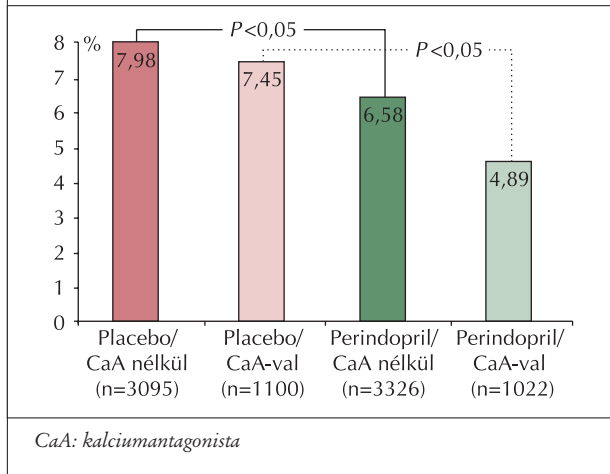
Az EUROPA vizsgálatban részt vevő betegek nagy száma kapott alkalmasszerűen valamilyen CaA-t, de rendszeresen, vizitről vizitre csak mintegy 17%-uk, a perindoprilkaron 1022, a placebo csoportban pedig 1110 beteg.

A perindopril bármely kalciumantagonistával együtt adva nagyobb mértékben csökkenti a végpontok fellépésének kockázatát, mint amennyi a külön-külön hatások ismeretében kiszámolható.

Levelezési cím: dr. NAGY Viktor, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, 1088 Budapest, Szentkirályi utca 46. E-mail: nagyvik@bel2.sote.hu

1. ÁBRA

Az EUropa tanulmány post hoc elemzése: a primer végpontot elérő betegek aránya rendszeresen bevett különböző gyógyszer-kombinációk mellett (3, 4). A többi beteg alkalomszerűen szedett kalciumantagonistát, ezért kizárták őket az elemzésből



a perindoprilkezelés mellett valamilyen CaA-t kaptak (4,9%), a legnagyobb pedig a CaA-t nem kapó placebo-csoportban (8,0%). Az egyes kezelési csoportokhoz tartozó eredményt az 1. ábra tartalmazza.

Az előzetes feltételezés szerint akkor bizonyítható a perindopril és a CaA közötti szinergizmus, ha a perindopril+CaA kockázati aránya (perindopril+CaA vs. placebo+CaA) kisebb, mint a perindopril kockázati aránya (perindopril CaA nélkül vs. placebo CaA nélkül) × CaA kockázati arányával (placebo+CaA vs. placebo CaA nélkül).

Az 1. táblázat mutatja, hogy az eredmények minden végpontban igazolták az előzetes hipotézist, vagyis azt, hogy a perindopril bármely CaA-val együtt adva nagyobb mértékben csökkenti a végpontok fellépésének kockázatát, mint amennyi a perindopril és CaA kockázatsökkentő hatásának ismeretében kiszámolható. Ezek alapján nagyon valószínű, hogy a perindopril és a CaA kombinációs kezelés olyan kedvező szinergizmust rejt, amely nemcsak a koszorúér-betegség különféle kimenetelét tükröző primer összetett végpont, hanem az ösztromortalitás kockázatát is csökkenti.

1. TÁBLÁZAT

Az EUropa tanulmány post hoc elemzése: az egyes végpontok kockázatának aránya a perindopril és a kalciumantagonistát is kapók között kisebb volt, mint amennyi a két szer külön-külön való alkalmazásából kiszámítottak (3, 4)

Kimenetel	HR (perindopril)	HR (CaA)	HR (perindopril) × HR (CaA)	Különbség	HR (perindopril+CaA)
Primer végpont	0,82	0,78	0,64	>	0,50
Ösztromortalitás	0,91	0,57	0,52	>	0,31
Cardiovascularis halálozás	0,79	0,46	0,36	>	0,29
Halálos és nem halálos szívinfarktus	0,78	0,96	0,75	>	0,68
Szívelégtelenség miatti hospitalizáció	0,68	0,27	0,18	>	0,14

HR: kockázati arány, CaA: kalciumantagonista

A primer összetett végpont relatív kockázata jelentős mértékben, 35%-kal volt kisebb a placebo+bármely CaA-kezeléshez képest a perindopril+bármely CaA-kezelést kapó csoportban, sőt, az összes mortalitás relatív kockázata 46%-kal csökkent! E szignifikáns változásokon túl az összes másodlagos végpont relatív kockázata tendenciaszerűen csökkent.

A vizsgálat elsődleges végpontját elszenvedő betegek százalékos aránya legkisebb azok között volt, akik

Az eredmény értékét nyilvánvalóan csökkenti az, hogy post hoc analízisből és nem a hipotézis tisztázását szolgáló randomizációból származik, valamint az, hogy elég nagyszámú beteget az alkalmi CaA-szedés miatt kihagytak a statisztikai számításokból, ám bizonyító ereje olyan nagy, hogy a perindopril+CaA kombináció koszorúérbetegekben kifejtett szinergista hatásának tanulmányozása érdekében indokolt új tanulmányok szervezése.

IRODALOM

- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
- Fox KM; The EUROpean trial On reduction 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: randomised, double blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
- Horowitz J, Remme WJ, Torp-Pedersen C. Clinical trials update from the European Society of Cardiology congress in Munich, 2008: TIME-CHF, CARESS-in-AMI, TRITON-TIMI 38, EUROPA, AF-CHF, and ADVANCE. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23:25-9.
- http://resources.escardio.org/Webcast/ESC-2008/3267/ Letöltve: 2009. augusztus 23.