

Az ACE-gátlók antiatheroscleroticus hatása

Czuriga István

THE ANTI-ATHEROSCLEROTIC EFFECT OF ACE INHIBITOR DRUGS

Based on animal and human research data, it is likely that renin-angiotensin-aldosterone system has an important role in the pathogenesis and progression of atherosclerosis. It has been demonstrated in several large clinical trials that ACE inhibitors reduce the risk of ischemic events in patients with left ventricular dysfunction.

Whereas some benefits of ACE inhibitors may be related to the lowering of blood pressure, other specific effects on vasculature have also been proposed. ACE inhibitors appear to possess unique cardioprotective and vasculoprotective properties even for patients without hypertension or left ventricular dysfunction. Recent data suggest that most patient with atherosclerotic cardiovascular disease should be considered for ACE inhibitor therapy, unless they are intolerant or have contraindication for the drug.

The goal of this article is to review the data from clinical trials that support the anti-atherosclerotic and antiischemic effects of ACE inhibitors.

Correspondence:

István Czuriga, MD
University of Debrecen,
Medical and Health Center,
Medical School,
Department of Cardiology
H-4004 Debrecen, P.O.B. 1
E-mail: iczuriga@jaguar.dote.hu

**ACE inhibitors, atherosclerosis,
ischemia, clinical trials,
vasoprotection**

Állatkísérletes és humán experimentális adatok alapján feltételezik, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer fontos szerepet játszik az atherosclerosis patogenezisében és progressziójában. Számos nagy, randomizált, placebokontrollált klinikai vizsgálatban kimutatták, hogy az ACE-inhibitorok csökkentik az ischaemiás események kockázatát balkamra-diszfunkciós betegeknél. Az ACE-gátlók kedvező hatása részben a vérnyomáscsökkentő hatás, részben az érrendszerre kifejtett specifikus hatás következménye. Úgy tűnik, hogy az ACE-gátlók egyedülálló cardioprotectiv és vasculoprotectiv hatásúak még olyan betegek esetében is, akik nem hypertoniások, vagy akiknek nincsen balkamra-diszfunkciójuk. Az újabb adatok azt sugallják, hogy a legtöbb, atheroscleroticus érbetegségben szenvedő betegnél megfontolandó az ACE-gátló adása, kivéve az ACE-gátló-intolerancia és -kontraindikáció eseteit. A szerző összefoglalja azokat a klinikai tanulmányokból származó adatokat, amelyek megerősítik az ACE-gátlók antiatheroscleroticus és antiischaemiás hatását.

Levelezési cím:

dr. Czuriga István,
Debreceni Egyetem,
Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
Orvostudományi Kar,
Kardiológiai Klinika
4004 Debrecen, Pf. 1
E-mail: iczuriga@jaguar.dote.hu

**ACE-gátlók, atherosclerosis,
ischaemia, klinikai tanulmányok,
vasoprotectio**

Az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE) inhibitorai az elmúlt húsz évben a leggyakrabban alkalmazott gyógyszerekké váltak a cardiovascularis betegségek kezelésében. Az ACE-gátlók ma már nélkülözhetetlenek a hypertonia és a szívelégtelenség bármely súlyosságú klinikai formájának kezelésében, de rutinszerűen alkalmazzuk ezeket a gyógyszereket akut myocardialis infarctus-

ban, az infarctus után kialakuló balkamra-diszfunkció, valamint a diabeteses nephropathia kezelésében is. Újabban az ACE-gátlókkal kapcsolatban a figyelem az atherosclerosis folyamatát befolyásoló lehetséges kedvező hatásukra irányul. A közvetlen állatkísérletes eredmények és a nagy, kemény végpontú klinikai vizsgálatokból származó közvetett adatok alapján egyaránt felmerül, hogy az ACE-

gátlók antiischaemiás hatással is rendelkeznek, kedvezően befolyásolják az atherosclerosis folyamatát. Ezt az előnyös hatásukat a bal kamra megtartott szisztolés funkciója esetén is kifejtik, a vérnyomáscsökkentő hatástól (legalábbis részben) függetlenül. Jelenleg számos tanulmány vizsgálja a cardiovascularis betegségben szenvedők széles csoportjaiban az ACE-inhibitorok ischaemiás klinikai események alakulására gyakorolt hatását. Ebben a közleményben röviden összefoglalom az eddigi klinikai adatokat és a jelenleg folyamatban lévő tanulmányokat.

Antiischaemiás hatásmechanizmus

Számos experimentális, genetikai és epidemiológiai adat utal arra, hogy a renin-angiotenzin rendszer fontos szerepet játszik az atherosclerosis patogenezisében és progressziójában (1). Állatkísérletekben és humán coronariaartériákon egyaránt sikerült szemléltetni, hogy az atheroscleroticus laesióban fokozódik a szöveti ACE-aktivitás (2, 3). Ischaemia során a keringő és a szöveti renin-angiotenzin rendszer egyaránt aktiválódik, és rövidebb-hosszabb ideig kifejti hatását. Az angiotenzin II-nek a coronariabetegség patogenezisére és a myocardialis ischaemiára kifejtett élettani, cardialis, atherogen és thromboticus hatását az 1. táblázatban foglaltam össze. Számos állatmodellen sikerült bizonyítani a hosszan tartó ACE-gátló kezelés cardio-protectív és vasculoprotectiv hatását. Feltételezik, hogy a kedvező hatásban mind az angiotenzin II-képződés, mind pedig a bradikininle bomlás gátlása szerepet játszik, ezek eredményeként csökken a

1. táblázat. Az angiotenzin II lehetséges hatásai a coronaria-atherosclerosis és a myocardialis ischaemia patogenezisében

Fiziológias hatások

Vasoconstrictio
Szimpatikus aktiváció
Antidiuretikus hormon felszabadulása
Aldoszteronfelszabadulás

Cardialis hatások

Myocytahypertrophia
Inotróp hatások

Atherogen hatások

A vascularis simaizomsejt proliferációja
A vascularis simaizomsejt migrációja
Monocytatranszformáció
A növekedési faktor stimulációja

Thromboticus hatások

Thrombocyttaaggregáció
Plazminogénaktivátor I. képződése

simaizomsejt-proliferáció és -migráció, növekszik az endothelialis nitrogén-oxid-képződés és javul az endothelfunkció (1, 4–6).

Az ACE-gátlók hatékonyan csökkentik a vérnyomást, tágítják a koszorúereket, csökkentik a szimpatikus tónust, tartós kezelés mellett mérséklék a balkamra-hypertrophiát. Kedvezően befolyásolják a myocardialis infarctus utáni remodelinget, és csökkentik a thromboticus aktivitást úgy a thrombocyttaaggregáció gátlása, mint az endogén fibrinolysis fokozása révén (1, 3). A renin-angiotenzin rendszernek az atherosclerosis patogenezisében betöltött szerepét és a tartós ACE-gátló kezelés antiatheroscleroticus és antiischaemiás hatását számos állatkísérletes bizonyíték mellett több klinikai vizsgálat is alátámasztotta.

Epidemiológiai és genetikai vizsgálatok

Nagyszámú epidemiológiai tanulmányban vizsgálták hypertoniás betegek körében a plazma reninszintje és az ischaemiás események kockázata közötti összefüggést. Egy több mint 1700, enyhe-középsúlyos hypertonia miatt kezelt beteget vizsgáló prospektív tanulmányban, amelyet átlagosan 8,3 éven át folytattak, a magas plazmareninszint mellett 5,3-szer nagyobbak bizonyult a myocardialis infarctus rizikója, mint alacsony reninszint esetén. A kockázatonövekedést függetlennek találták az egyéb cardiovascularis rizikófaktoroktól (7). Ugyanakkor egy másik tanulmányban nem igazoltak összefüggést normotenziós egyéneknél a plazma reninszintje és a myocardialis infarctus rizikója között (8).

Több genetikai vizsgálat megerősítette azt a korábbi feltételezést, hogy az angiotenzin-konvertáló enzim szerepet játszik az atherosclerosis etiopatogenezisében, és az ACE-gátlók kedvezően befolyásolják a körleflyást. Az angiotenzin-konvertáló enzim genetikailag kódolt és többféle polimorfizmust mutat. Deletió polimorfizmusnál (DD genotípus), amely a populáció 25%-át érinti, a plazma ACE-koncentrációja körülbelül kétszer nagyobb, mint a népesség ugyancsak 1/4-ét érintő inszerciós polimorfizmus (II homozigóta) esetén. Több szerző észlelt összefüggést az ACE

DD genotípusa és a myocardialis infarctus kockázata között, különösen olyan egyéneknél, akik a klaszszikus rizikófaktorok alapján a mérsékelt kockázatúak csoportjába tartoztak (9–11). Újabban felvetették

dr. Czuriga István:
Debreceni Egyetem,
Orvos- és Egészségtudományi
Centrum, Orvostudományi Kar,
Kardiológiai Klinika,
Debrecen.
Érkezett: 2001. február 5.
Elfogadva: 2001. február 28.

az ID polimorfizmus szerepét is a coronariaspasmus és a coronariathrombosis fokozott hajlamának létrejöttében (12). Jelenleg a renin-angiotenzin rendszer több más genetikai variánsának a jelentőségét is vizsgálják az atherosclerosis kialakulásában.

Az endothelfunkció befolyásolása

Az endothelium az általa termelt relaxáló és vasoconstrictor faktorokon keresztül szabályozza a vasomotortónust. A folyamatosan felszabaduló nitrogén-oxid ellensúlyozza a különböző vasoconstrictor anyagok (noradrenalin, angiotenzin II, endothelin) hatását. A szabályosan működő endothelium különböző élettani (például nyíróerő, shear-stressz) vagy humorális (például acetil-kolin) ingerek esetén fokozni tudja a nitrogén-oxid-termelést. Ha az endothelfunkció károsodik, például atherosclerosisban, kevesebb nitrogén-oxid szabadul fel; ez a folyamat további progressziójához vezet. Ugyanakkor minden olyan tényező, amely javítja a nitrogén-oxid-termelődést, az atherosclerosis folyamatának lassítására is képes. A kísérletes adatok azt mutatják, hogy a tartós ACE-gátló kezelés bradikinin mediálta mechanizmuson keresztül növeli a nitrogén-oxid- és prosztaciklin-felszabadulást, ennek következtében fokozódik az endotheliumfüggő vasodilatatio (13, 14). Az ACE-inhibitorok további kedvező hatása, hogy javítják az endogén fibrinolyticus aktivitást, mivel gátolják az endothelialis sejtekben termelődő, angiotenzin II indukálta plazminogénaktivátor inhibitor I (PAI-1) aktivitását, valamint a bradikinin mediálta szöveti plazminogénaktivátor (tPA) szekrécióját (15).

A TREND tanulmány volt az első klinikai vizsgálat, amelyben ACE-gátló kezelés mellett vizsgálták az arteria coronaria endothelfunkcióját. A kettős vak, placebokontrollált vizsgálatba 129, egy vagy két koszorúér megbetegedésében szenvedő olyan beteget vontak be, akiknél coronaria-angioplasztikát végeztek (PTCA). A tanulmány kezdetén vizsgálták a betegek endothelfunkcióját (intracoronariás acetil-kolin-infúzió alkalmazásával). A coronarialumennek az acetil-kolin adására bekövetkező változását kvantitatív koronarográfiával mérték. A vizsgálatban való részvétel feltételül szabták, hogy a beteg coronarialumen-szűkülete ne legyen 40%-nál nagyobb, továbbá az intracoronariás acetil-kolin-infúzió vasoconstrictiót váltson ki, jelezve az endotheliumfüggő nitrogén-oxid-felszabadulás kóros csökkenését. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél az endothelfunkciót egyéb kórállapot is befolyásolhatta; így nem kerülhettek a vizsgálatba balkamra-diszfunkciós, hyperlipidaemiás vagy hypertóniás betegek. A betegek hat hónapon át, véletlenszerű besorolással napi

40 mg quinaprilt vagy placebót kaptak, a kvantitatív koronarográfiát hat hónap múlva, acetil-kolin-infúzió előtt és után megismételték. A vizsgálat kezdetekor végzett koronarográfia alapján az intracoronariás acetil-kolin-infúzióra adott vasomotoros válasz nem különbözött a kijelölt coronariasegmentumokban a két betegcsoportban. Hat hónap múlva az acetil-kolin indukálta vasoconstrictio a placebo csoportban nem változott a kiindulási értékhez képest, míg a quinaprilt szedők csoportjában a vasoconstrictio (az endothelfunkció javulását jelezve) szignifikánsan kisebbé vált. A quinaprilt endothelfunkciót javító hatása függetlennek bizonyult az antihipertenzív hatástól, valamint a lipidszintek és a balkamra-funkció változásától (16). A TREND tanulmány alvizsgálatában azt elemezték, hogy a quinaprilt kezelés hatására bekövetkező endothelfunkció-javulást hogyan befolyásolja a dohányzás. Azt találták, hogy hat hónapos quinaprilt kezelés mind a dohányosok, mind a nemdohányzók körében szignifikánsan javította az endothelfunkciót. Az is igazolódott, hogy a dohányosokban nagyobb fokú az endothelkárosodás mértéke, mint a nemdohányzóknál, és az ACE-gátlóval végzett kezelés az endothelfunkciót szignifikánsan nagyobb mértékben javítja a dohányos betegeknél, mint a nemdohányzóknál (17).

Egy másik klinikai vizsgálatban (BANFF) négy különböző vérnyomáscsökkentő (quinaprilt, enalapril, lozartan és amlodipin) endothelfunkcióra gyakorolt hatását vizsgálták.

A randomizált, cross-over vizsgálatban 80 beteg vett részt, akiknél a fél éven belül elvégzett koronarográfia legalább egy koszorúér szignifikáns szűkületét mutatta. Az endothelfunkciót az arteria brachialisra mérték, a lumenátmérőnek az áramlás-változás okozta növekedését (flow mediated vasodilatation, FMV) nagy felbontású ultrahangvizsgálattal detektálva. Az alkar kompressziójának megszüntetését követő reaktív hyperaemia gyors vasodilatatiót és kifejezett áramlásnövekedést okoz normális endothelfunkció mellett, míg endothelkárosodás esetén az áramlás indukálta vasodilatatio elmarad. A vizsgálatban a nyolchetes kezelési periódus végén, a kiindulási értékhez képest a négy különböző vérnyomáscsökkentő gyógyszer közül a quinaprilt szignifikáns FMV-emelkedést eredményezett (18).

Az atherosclerosis anatómiai progressziójának vizsgálata

Az utóbbi időben több olyan klinikai tanulmányt végeztek ACE-gátlókkal, amelyekben az atherosclerosis anatómiai progresszióját vizsgálták B-mód

ultrahangmódszerrel vagy kvantitatív coronaria-angiográfiával. A SCAT vizsgálatba 460, dokumentált koszorúér-betegségben szenvedő, megőrzött balkamra-funkciójú beteget vontak be, akiknek szérumkoleszterin-szintje normális vagy enyhén emelkedett volt (4,1–6,2 mmol/l). A tanulmányban a simvastatin- és az enalaprilkezelés hatását vizsgálták a koszorúér-atherosclerosis progressziójára. Az átlagosan négy évig tartó kezelés során a megismételt coronaria-angiográfia alapján a simvastatinkezelés az atherosclerosis progressziójának lassulását mutatta, míg az enalapril nem befolyásolta a progressziót. Az enalapril ugyanakkor a cardiovascularis mortalitás, a myocardialis infarctus és a stroke összesített előfordulását 47%-kal csökkentette a placebocsoporthoz képest ($p=0,043$) (19).

A PART-2 vizsgálatban 617, ismert cardiovascularis (coronaria-, cerebrovascularis vagy perifériás érbetegség) kórképben szenvedő személy vett részt; a ramiprilnek az atherosclerosis progressziójára kifejtett hatását hasonlították össze placebóval. Az átlagosan négy évig tartó kezelést követően B-mód ultrahangvizsgálattal annak ellenére nem találtak értékelhető különbséget a carotis falvastagságában és a plakk-képződésben a ramipril- és a placebocsoport között, hogy a ramipril a vérnyomást és a bal kamra tömegét szignifikánsan csökkentette (20). E két vizsgálatban tehát nem sikerült igazolni, hogy az ACE-gátlók kedvezően befolyásolják az atheroscleroticus laesiók anatómiai progresszióját. Ugyanakkor a közelmúltban befejeződött SECURE vizsgálatban (a HOPE tanulmány alvizsgálata) 732 beteg bevonásával igazolták, hogy a ramipril dóziszfüggő módon késlelteti az atherosclerosis progresszióját. Az átlagosan 4,5 évig folytatott, napi 10 mg dózisú ramiprilterápia a placebocsoporthoz képest szignifikánsan csökkentette a carotison mért intima-media falvastagságot B-mód ultrahangvizsgálat során; a vizsgálatban alkalmazott E-vitaminnal nem igazolódott ilyen hatás (21).

Több tanulmányban vizsgálták az ACE-gátlók hatását a sikeres coronaria-angioplasztikát követő restenosis kialakulására is. Elméleti megfontolások alapján joggal feltételezték, hogy antiproliferatív hatásuk miatt az ACE-gátló kezelés kedvező a PTCA utáni restenosis prevenciójára; ezeket a feltételezéseket az állatkísérletes adatok is megerősítették (22). A MERCATOR vizsgálatban 595 olyan beteg vett részt, aki a PTCA napjától kezdődően hat hónapon át napi 2×5 mg cilazapril vagy placebót szedett. A hat hónap múlva megismételt kvantitatív angiográfia a restenosisrátát illetően nem mutatott különbséget a kezelt és a placebocsoport között (23). Mivel a kedvező állatkísérletes adatokat az ACE-gátlók nagyobb dózisaival észlelték, a vizsgálatot nagyobb betegcsoportnál ($n=1436$) és az ACE-gátlók nagyobb dózisaival (maximum napi

20 mg cilazapril) a MARCATOR tanulmányban megismételték. A hat hónapos ACE-gátló kezeléssel az angiográfiával észlelt restenosis nem védte ki, és nem csökkentette a klinikai eseményrátát sem (24). Egy kisebb vizsgálatban ($n=128$) viszont, ahol a PTCA előtt már hét nappal elkezdtek a cilazaprilkezelést, sikerült a restenosisrátában szignifikáns csökkenést elérni (25). A harmadik, nagyobb angiográfiás klinikai vizsgálat a QUIET tanulmány; ebben 1750, normális balkamra-funkciójú, normotenzív, normális szérumkoleszterin-szintű, sikeres PTCA-n vagy atherectomián átesett beteg vett részt. A betegek három éven át napi 20 mg quinapril vagy placebót kaptak; 477 betegnél ismételték meg a kvantitatív coronaria-angiográfiát, amelynek során nem találtak különbséget a kezelt és a placebocsoport között. A major vascularis események rizikója a quinaprilcsoportban 13%-kal csökkent ugyan, de ez a csökkenés statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak. A vizsgálatot számos bírálat érte (az ACE-gátló dózisa kicsi volt, a betegek compliance-a pedig gyenge), ezért a vizsgálat eredményei csak kellő fenntartással fogadhatók el (26).

Tehát az ACE-gátlók az eddigi klinikai vizsgálatok adatai alapján a PTCA utáni restenosis kivédésében nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket, ezért a kérdés eldöntéséhez további vizsgálatok szükségesek.

Az ischaemiás események prevenciója

Az utóbbi időben egyre inkább az érdeklődés homlokterébe került a hosszú távú ACE-gátló kezeléssel antiischaemiás hatása. Több korábbi, nagy betegszámú, ACE-gátló kezeléssel kapcsolatos tanulmány igazolta egyértelműen, hogy ezek a gyógyszerek nemcsak a betegség tüneteit befolyásolják kedvezően, hanem a túlélést is:

- különböző súlyosságú szívelégtelenségek esetén (CONSENSUS, V-HeFT II, SOLVD kezelési tanulmány),

- tünetmentes balkamra-diszfunkcióban (SOLVD prevenció tanulmány),

- infarctust követően kialakuló balkamra-diszfunkció vagy szívelégtelenség esetén (ISIS-4, GISSI-3, AIRE, SAVE, TRACE, SMILE).

Ezekben a vizsgálatokban a tünetek és a prognózis javulása mellett nem várt módon az ischaemiás klinikai események is csökkentek, így például a két SOLVD vizsgálat összesített adatai alapján az enalapril az átlagos 40 hónapos kezelés után 23%-kal csökkentette a myocardialis infarctus és 20%-kal az instabil angina rizikóját a placebocsoporthoz képest (27). A SAVE vizsgálatban ($n=2231$) a 40%-

nál kisebb ejekciós frakciójú, infarctuson átesett betegeknek az infarctus akut szakát követő 3–16. napon megkezdett és átlagosan 42 hónapon át folytatott captoprilkezelés 25%-kal csökkentette a recurrens myocardialis infarctus rizikóját ($p=0,015$) és 24%-kal a revascularisatiós beavatkozások (PTCA, CABG) előfordulását ($p=0,014$) (28). A TRACE vizsgálatban ($n=2606$) a SOLVD és a SAVE vizsgálatokhoz képest rövidebb ideig (átlagosan 26,5 hónapig) folytatták az ACE-gátló (trandolapril-) kezelést az infarctuson átesett, 35% alatti ejekciós frakciójú betegeknek; az összhalálozás 22%-kal ($p=0,001$), a cardiovascularis halálozás 25%-kal ($p=0,001$), a hirtelen halál pedig 24%-kal ($p=0,03$) csökkent a trandolaprilcsoportban a placebo-csoporthoz képest. Ebben a vizsgálatban az ACE-gátló kezelés a recurrens myocardialis infarctus kockázatát nem szignifikáns mértékben, 14%-kal csökkentette, ezt többen a viszonylag rövidebb kezelési időtartamnak tulajdonítják (29). Több tanulmány (mindkét SOLVD tanulmány, SAVE, TRACE, AIRE) összegyűjtött adatai alapján az ACE-inhibitorok a myocardialis infarctus rizikóját 21%-kal csökkentik (30). A 2. táblázat foglalja össze a myocardialis infarctus kockázatának mérséklődését a különböző, ACE-gátlókkal foglalkozó tanulmányokban; látható, hogy az infarctus rizikója annál jelentősebben csökkent, minél hosszabb ideig tartott a kezelés.

Az ischaemiás esemény-ráta fenti klinikai tanulmányokban észlelt csökkenése alapján született meg az a hipotézis, hogy az ACE-gátlóknak valószínűleg a hemodinamikai és vérnyomáscsökkentő hatásuktól független antiischaemiás hatásuk is van, mivel a rövid távú, mérsékelt vérnyomáscsökkentés-

sel nem magyarázható az ischaemiás rizikó hosszú távon észlelhető jelentős csökkenése. Tizennégy, randomizált, antihipertenzív kezeléssel foglalkozó klinikai tanulmány metaanalízise alapján a diasztolés vérnyomás négy-öt éven át tartó 5-6 Hgmm-es csökkenése a fatális és nem fatális coronariaesemények 14%-os csökkenését eredményezi (31). A SOLVD tanulmány összesített adatai alapján a diasztolés vérnyomás átlagosan 4 Hgmm-es csökkenése a fatális és nem fatális myocardialis infarctus 23%-os, a cardialis halálozás 21%-os mérséklődéséhez vezetett. Az ischaemiás esemény-ráta csökkenése függetlennek bizonyult a kiindulási vérnyomásértéktől.

Néhány, antihipertenzív kezeléssel kapcsolatos vizsgálatból származó adat alapján szintén felmerül, hogy az ACE-gátlóknak a vérnyomáscsökkentésen túl antiischaemiás hatásuk is van, és ez más antihipertenzív gyógyszerrel összehasonlítva is érvényesül. A FACET vizsgálatban 380, hypertoniás és nem inzulindependens diabetes mellitusban szenvedő beteget kezeltek átlagosan 3,5 éven át fosinopril vagy amlodipinnel. A vizsgálatban az amlodipin a vérnyomást statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette, mint a fosinopril; a cardiovascularis esemény-ráta viszont a fosinoprilcsoportban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az amlodipint szedőknél (32). Egy másik prospektív vizsgálatban, az ABCD tanulmányban, ahol ugyancsak hypertoniás és nem inzulindependens cukorbetegeket vizsgáltak ($n=470$), az ACE-gátló enalapril és a Ca^{2+} -antagonista nisoldipin a vérnyomást hasonló mértékben csökkentette, azonban a fatális és a nem fatális myocardialis infarctus előfordulása az enalaprilcsoportban szignifikánsan alacsonyabb volt (33). Újabban a STOP-2 vizsgálatban ($n=6614$) igazolódott, hogy a Ca^{2+} -csatornagátlókkal összehasonlítva az ACE-gátló kezelés a másodlagos végpontok közül szignifikánsan csökkentette a myocardialis infarctus és a pangásos szív-elégtelenség relatív kockázatát, miközben a két kezelt csoportban a vérnyomáscsökkentés mértéke egyenlőnek bizonyult (34). Jelenleg nagy betegszámú csoportban, hypertoniás és atheroscleroticus cardiovascularis betegségben szenvedőknél hasonlítják össze a lisinoprilt egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel, a klinikai eredményekre gyakorolt hatásukat illetően (ALLHAT tanulmány).

A fenti adatokat tovább erősíti két, nemrég befejeződött, ACE-gátlóval foglalkozó tanulmány, ezeket sikeres coronariarevascularisatió átesett betegek körében végezték. A QUO VADIS tanulmányban 149, elektív koszorúérbypass műtéten átesett beteg vett részt. A betegek legalább két héttel a műtét előtt napi 40 mg quinapril vagy placebót kaptak, a kezelést egy éven át folytatták. Az egyéves kezelés után a quinaprilcsoportban az ischaemiás klinikai

2. táblázat. Az ACE-gátló kezelés hatása a myocardialis infarctus előfordulására a klinikai tanulmányokban

Tanulmány	Kezelési idő	Relatív rizikócsökkenés (%) 0,5% CI	p
CONSENSUS II	≤ 6 hó	1	NS
GISSI-3		4	NS
ISIS-4		6	NS
SMILE		37	NS
AIRE	15 hó	9	NS
TRACE	26,5 hó	14	NS
SOLVD prevenció	38–42 hó	24	
SOLVD kezelési		23	0,01
SAVE		25	0,02
			0,05

CI: konfidenciaintervallum
NS: nem szignifikáns

események (myocardialis infarctus, ischaemiás stroke, TIA és visszatérő angina pectoris) szignifikáns csökkenését észlelték a placebo-csoporthoz képest ($p=0,04$). A vérnyomás az ACE-gátlót szedő és a placebo-csoportban azonos volt, ez arra utal, hogy cardioprotectiv hatását a quinapril nem az antihipertenzív hatás útján fejtette ki (35). (A quinapril antiischaemiás hatását több mint 400 beteg bevonásával jelenleg a QUASAR tanulmányban vizsgálják.) A másik tanulmányba (APRES) 159 olyan beteget vontak be, akik elektív PTCA-n vagy coronariabypass műtéten estek át, vérnyomásuk normális tartományban mozgott, a balkamra-funkciójukat mérsékelten csökkentenek találták (ejekciós frakció: 30–50%), klinikailag azonban pangásos szívelégtelenségük nem volt. Az átlagosan 33 hónapon át tartó kezelés a ramiprilcsoportban szignifikánsan csökkentette a cardialis halálozást, a myocardialis infarctus és a szívelégtelenség együttes rizikóját (58%, $p=0,03$) a placebo-csoporthoz képest. Az összhála- zás szintén alacsonyabb volt a ramiprilcsoportban, mint a placebo-csoportban ($p=0,05$) (36).

Ezek a klinikai adatok indirekt bizonyítékkal szolgálnak az ACE-gátlók antiischaemiás és antiatheroscleroticus hatására vonatkozóan, és azt sugallják, hogy ezek a hatások legalábbis részben függetlenek a vérnyomáscsökkentő effektustól. A kutatók érdeklődése újabban a megőrzött balkamra-funkciójú koszorúérbetegek és a fokozott cardiovascularis kockázatú betegek ACE-gátló kezelése felé fordult, annak tisztázására, hogy ebben a csoportban az ACE-gátló kezelés antiischaemiás hatással jár-e. A nemrég befejezett HOPE vizsgálat ($n=9297$) igazolta először, hogy azoknál a fokozott cardiovascularis rizikójú betegeknél, akiknél a bal kamra szisztolés funkciója megtartott, az átlagosan négy évig végzett ACE-gátló (ramipril-) kezelés a cardiovascularis mortalitás szignifikáns csökkentése (25%) mellett a myocardialis infarctus (20%) és a stroke kockázatát (32%-kal) ugyancsak szignifikánsan mérsékelte. Ez a kockázatsökkentés lényegesen nagyobb fokú volt, mint amekkorát az epidemiológiai vizsgálatok eredményei ismeretében a szisztolés vérnyomásnak a vizsgálatban észlelt átlagos csökkenése alapján (3,3 Hgmm) vártak. A HOPE tanulmány eredményei, amelyek az alcsoport-analízisek alapján nagy betegcsoporton konzisztensnek bizonyultak, csak úgy magyarázhatók, hogy a ramiprilnek a vérnyomáscsökkentő effektus mellett közvetlen cardiovascularis protektív hatása is van (37).

Jelenleg további két nagy tanulmány vizsgálja a hosszú távú ACE-gátló kezelés hatását a myocardialis ischaemiás eseményekre, megőrzött balkamra-funkciójú koszorúérbetegeknél. A PEACE vizsgálatban nyolcezer beteg vesz részt, a kezelést trandolaprilal végzik; az EUROPA vizsgálatba több

A DOLGOZATBAN EMLÍTETT TANULMÁNYOK LISTÁJA

- ABCD – Appropriate Blood pressure Control in Diabetes
- AIRE – Acute Infarction Ramipril Efficacy
- ALLHAT – Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial
- APRES – Angiotensin-converting enzyme inhibition Post REvascularization Study
- BANFF – Brachial Artery Normalization of Forearm Function
- CONSENSUS – COoperative North Scandinavian ENalapril SURvival Study
- EUROPA – EUropean trial of Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease
- FACET – Fosinopril Amlodipine Cardiovascular Events Trial
- GISSI-3 – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-III
- HOPE – Heart Outcomes Prevention Evaluation
- ISIS-4 – 4th International Study of Infarct Survival
- MARCATOR – Multicenter American Research trial with Cilazapril after Angioplasty to prevent Transluminal coronary Obstruction and Restenosis
- MERCATOR – Multicenter European Research trial with Cilazapril after Angioplasty to prevent Transluminal coronary Obstruction and Restenosis
- PART-2 – Prevention of Atherosclerosis with Ramipril Therapy-2
- PEACE – Prevention of Events with ACE inhibitors
- PROGRESS – Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study
- QUASAR – QUinapril Anti-ischaemia and Symptoms of Angina Reduction
- QUIET – QUinapril Ischemia Event Trial
- QUO VADIS effects of QUinapril On Vascular ACE and Determinants of ISchemia
- SAVE – Survival And Ventricular Enlargement
- SCAT – Simvastatin Coronary Atherosclerosis Trial
- SECURE – Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E
- SMILE – Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation
- SOLVD – Studies Of Left Ventricular Dysfunction
- STOP-2 – Swedish Trial in Old Patients with hypertension 2
- TRACE – TRAndolapril Cardiac Evaluation
- TREND – Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction
- V-HeFT II – Vasodilator-Heart Failure Trial II

mint tízezer beteget vontak be, az ACE-gátló pedig a perindopril. Egy másik, perindopril vizsgálat tanulmányban (PROGRESS) hatezer beteg bevonásával vizsgálják az ACE-gátló kezelés stroke-prevencióra gyakorolt hatását. Ezek a nagy tanulmányok további fontos adatokat fognak szolgáltatni az ACE-gátlók antiatheroscleroticus és antiischaemiás hatásáról. Ha a vizsgálatok eredményei tovább erősítik a jelenlegi hipotézist, akkor a közeljövőben az ACE-gátlók várhatóan a betegek egyre szélesebb körében válnak a cardiovascularis prevenció nélkülözhetetlen gyógyszerévé.

IRODALOM

1. Lonn EM, Yusuf S, Prabhath J, et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994;90:2056-69.
2. Hoshida S, Yamashita N, Kawahara K, et al. Amelioration by quinapril of myocardial infarction induced coronary occlusion/reperfusion in a rabbit model of atherosclerosis. *Circulation* 1999;99:434-40.
3. Diet F, Pratt RE, Berry GJ, et al. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. *Circulation* 1996;94:2756-67.
4. Dzau VJ. Mechanism of protective effects of ACE inhibition on coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl):12-6.
5. Hernández-Presa M, Bustos C, Ortego M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor-KB activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation* 1997;95:1532-41.
6. Hornig B, Koehler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997;95:1115-8.
7. Alderman MH, Madhavan SH, Ooi WL, et al. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1993;329:1098-104.
8. Meade TW, Cooper JA, Peart WS. Plasma renin activity and ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1993;329:616-9.
9. Cambien F, Poirier O, Leclerc L, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992;359:641-4.
10. Samani N, Thompson JR, O'Toole L, Channer K, Woods KL. A meta-analysis of the association of the deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:708-12.
11. Lindpaintner K, Pfeffer MA, Kreutz R, et al. A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1995;332:706-11.
12. Bauters C, Amouyel P. Association between ACE genotype and coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998;19:24-9.
13. Mombouli JV, Illiano S, Nagao T, et al. Potentiation of endothelium-dependent relaxations to bradykinin by angiotensin I converting enzyme inhibitors in canine coronary artery involves both endothelium-derived relaxing and hyperpolarizing factors. *Circ Res* 1992;71:137-44.
14. Groves P, Kurz S, Just H, et al. Role of endogenous bradykinin in human coronary vasomotor control. *Circulation* 1995;92:3424-30.
15. Van Leeuwen RTJ, Kol A, Andreotti F, et al. Angiotensin II increases plasminogen activator inhibitor type 1 and tissue-type plasminogen activator messenger RNA in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circulation* 1994;90:362-8.
16. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996;94(3):258-65.
17. Schlaifer JD, Mancini GB, O'Neill BJ, et al. Influence of smoking status on angiotensin-converting enzyme inhibition-related improvement in coronary endothelial function. TREND Investigators. Trial on Reversing Endothelial Dysfunction. *Cardiovasc Drug Ther* 1999;13(3):201-9.
18. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, et al. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol* 2000;35(1):60-6.
19. 48th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology New Orleans 1999.
20. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al. Randomised, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(2):438-43.
21. 72nd Annual Scientific Session of the American Heart Association Atlanta 1999.
22. Powell JS, Clozel JP, Muller RKM, et al. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science* 1989;245:186-8.
23. The MERCATOR Study Group. Does the new ACE inhibitor cilazapril prevent restenosis after PTCA? Results of the MERCATOR study: a multicentred, randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 1992;86:100-10.
24. The MARCATOR Study Group. Effect of high dose ACE inhibition on restenosis: final results of the MARCATOR Study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:362-9.
25. Yamabe T, Mazu M, Yamamoto H, et al. Effect of cilazapril on vascular restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Cor Art Dis* 1995;8:573-9.
26. Cashin-Hemphill L, Holmvang G, Chan RC, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: No answer yet. *Am J Cardiol* 1999;83:43-7.
27. The SOLVD investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
28. Rutherford JD, Pfeffer MA, Moye LA, et al. Effects of captopril on ischaemic events after MI. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. SAVE Investigators. *Circulation* 1994;90:1731-8.
29. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the ACE inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
30. Yusuf S, Lonn E. Anti-ischaemic effects of ACE inhibitors: review of current clinical evidence and ongoing clinical trials. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl J):J36-J44.
31. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. II. Effect of short-term reductions in blood pressure: an overview of randomized drug trials in an epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-8.
32. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.
33. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.
34. Hansson L, Lindhalm L, Elborn T, et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* Vol. 1999;354:1751-6.
35. Oosterqa M, Voors A, Veeger N, et al. QUO VADIS (effects of Quinapril On Vascular ACE and Determinants of Ischemia) *Circulation* 1998;98(Suppl):1636.
36. Kjoller-Hansen L, Steffensen R, Grande P. The Angiotensin-converting enzyme inhibition Post REvascularization Study (APRES). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:881-8.
37. The HOPE Investigators: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.