

Az ACE-gátlók szerepe a koszorúérbetegek szekunder prevenció kezelésében

Sárszegi Zsolt

Számos experimentális adat igazolja az angiotenzinreceptor-gátlóknak az atherosclerosis folyamatára jellemző vascularis és biokémiai markerekre kifejtett kedvező hatását. Az angiotenzin II szintjének csökkentése kedvezően befolyásolja az oxidatív stressz, a lipidperoxidáció, az apoptózis, az inflammatorikus és protrombogén folyamatokat. Két nagy multicentrikus vizsgálat, a HOPE és az EUROPA igazolta, hogy a ramipril és a perindopril jelentős mértékben csökkenti a halálos és nem halálos cardiovascularis események különféle kombinációjának gyakoriságát az atherosclerosisban szenvedő betegekben. Ezért ischaemiás szívbetegségben a szekunder prevenció bázisgyógyszereivé váltak.

ACE-gátlók, ischaemiás szívbetegség, szekunder prevenció

ACE-INHIBITORS IN THE SECONDARY PREVENTION OF CORONARY ARTERY DISEASE

The beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on biochemical and vascular markers have been proven by many experimental studies. Reduction of the angiotensin-II level has a positive effect on oxidative stress, lipid peroxidation, apoptosis, inflammatory and prothrombotic processes. Two large multicentric trials, EUROPA and HOPE, showed that perindopril and ramipril significantly reduce mortality and the risk of both fatal and non-fatal cardiovascular events in patients with atherosclerosis, thereby making them the base drugs of secondary prevention of coronary artery disease.

ACE-inhibitors, ischaemic heart disease, secondary prevention

dr. Sárszegi Zsolt (levelezési cím/correspondence): Pécsi Tudományegyetem, Szívgyógyászati Klinika/Pécs University, Heart Institute;
H-7624 Pécs, Ifjúság u. 13. E-mail: zsolt.sarszegi@aok.pte.hu

Érkezett: 2007. február 14.

Elfogadva: 2007. május 29.

Az összmortalitás közel 40%-áért a cardiovascularis betegségek felelősek Európában és az Egyesült Államokban. Az elkövetkezendő évtizedekben a populáció idősödésével az ischaemiás szívbetegség gyakoriságának növekedésével kell számolni. Mivel ez egyre nagyobb terhet ró az egészségügyre, mindinkább előtérbe kerülnek a prevenció stratégiák. A primer prevenció szélesebb populációt érint és arányosan nagyobb költségráfordítást igényel. A szekunder prevenció a már diagnosztizált cardiovascularis betegségben szenvedőket, a nem fatális cardiovascularis eseményen átesett betegeket célozza meg. Az újabb esemény megelőzése mind az egyén életkilátásai, mind a populáció szintjén igen fontos és költséghatékony beavatkozás. A szekunder prevenció a cardiovascularis kockázat minél teljesebb felmérésével és a pontos diagnózissal kezdődik, mert csak így becsülhető meg a halálozás vagy egy újabb esemény fel-

lérésének a valószínűsége. Ismereteink bővülése lehetővé s ezáltal elkerülhetetlenné teszi az ischaemiás szívbetegség alapfolyamatának, az endothel károsodásának, funkciózavarának hatékony kezelését is.

Az endotheldiszfunkció és az angiotenzin II

Az endotheldiszfunkció az atherosclerosis kialakulásának korai jelzője, hiszen évekkal megelőzi a képalkotó vizsgálatokkal már kimutatható coronariabetegséget. Jellemzője a vasoconstrictióra való hajlam, a simaizomsejt-proliferáció, az immunsejtek migrációja, az alacsony denzitású lipoprotein (LDL) oxidációja és a protrombotikus állapot. Mivel az angiotenzin II – sok egyéb faktoral együtt – meghatározó szerepet játszik az endothelkárosodás kialakulásának folyamatában, so-

kan feltételezték, hogy a renin-angiotenzin rendszer gátlása kedvezően befolyásolhatja a coronariabetegség progresszióját, így komoly szerepe lehet a szekunder prevencióban. Az ennek igazolására tervezett nagy multicentrikus vizsgálatok számos adattal támasztották alá ezt a feltevést.

Oxidatív stressz, lipidperoxidáció

Mai tudásunk alapján az atherosclerosis kialakulása és progressziója multifaktoriális folyamat. Egyik fő „hajtómotorjának” az oxidatív stressz tekinthető, amelyben az angiotenzin II jelentős szerepet játszik. Korábban igazolták, hogy az angiotenzin II stimulálja az endothelsejtek és macrophagok felszínéhez kötött NADPH-oxidázt és a lipoxigenázt, az oxidatív stressz kulcsenzimeit, s ezáltal részt vesz a szuperoxid-anion képződésében (1, 2).

Experimentális körülmények között az angiotenzin II intravénás adásával jelentős szuperoxid-termelés váltható ki. A szuperoxid-anion reakcióba lép a nitrogén-monoxiddal, aminek következtében egyrészt jelentős mértékben lecsökken a nitrogén-monoxid koncentrációja, másrészt toxikus szabad gyökök szabadulnak fel. A szuperoxid-anionon kívül a legjelentősebbek a hidrogén-peroxid és a peroxinitrit, amelyek apoptosist, necrosist, simaizomsejt-proliferációt és lipidperoxidációt indukálnak. A nitrogén-monoxid koncentrációjának csökkenésével párhuzamosan ennek vasodilatator hatása is kevésbé érvényesül, az egyensúly a vasoconstrictio irányába tolódik el (3, 4).

A szekunder prevenció a már diagnosztizált cardiovascularis betegségben szenvedőket, a nem fatális cardiovascularis eseményen átesett betegeket célozza meg.

Experimentális körülmények között az angiotenzin II intravénás adásával jelentős szuperoxid-termelés váltható ki. A szuperoxid-anion reakcióba lép a nitrogén-monoxiddal, aminek következtében egyrészt jelentős mértékben lecsökken a nitrogén-monoxid koncentrációja, másrészt toxikus szabad gyökök szabadulnak fel. A szuperoxid-anionon kívül a legjelentősebbek a hidrogén-peroxid és a peroxinitrit, amelyek apoptosist, necrosist, simaizomsejt-proliferációt és lipidperoxidációt indukálnak. A nitrogén-monoxid koncentrációjának csökkenésével párhuzamosan ennek vasodilatator hatása is kevésbé érvényesül, az egyensúly a vasoconstrictio irányába tolódik el (3, 4).

A lipidperoxidáció egyik célpontja az LDL molekula. Az oxidált LDL egy speciális receptorhoz, a LOX-1-hez kötődik, amely nagy mennyiségben van jelen a macrophagok felszínén, de a simaizomsejteken is megtalálható. A szabad gyökök hatására az LDL-molekulák oxidálódnak, és a receptort expresszáló sejtek belsejébe kerülve alakítják ki a habos sejteket. A habos sejtek létrejöttét az angiotenzin II két úton is elősegíti. Egyrészt fokozza a LOX-1 receptorok expresszióját, másrészt stimulálja az LDL oxidációját (5) (1. ábra).

Gyulladásos folyamatok az ér falban

Az elmúlt két évtizedben az atheroscleroticus plakk progresszióját számos közleményben inflammatorikus folyamatként értékelték.

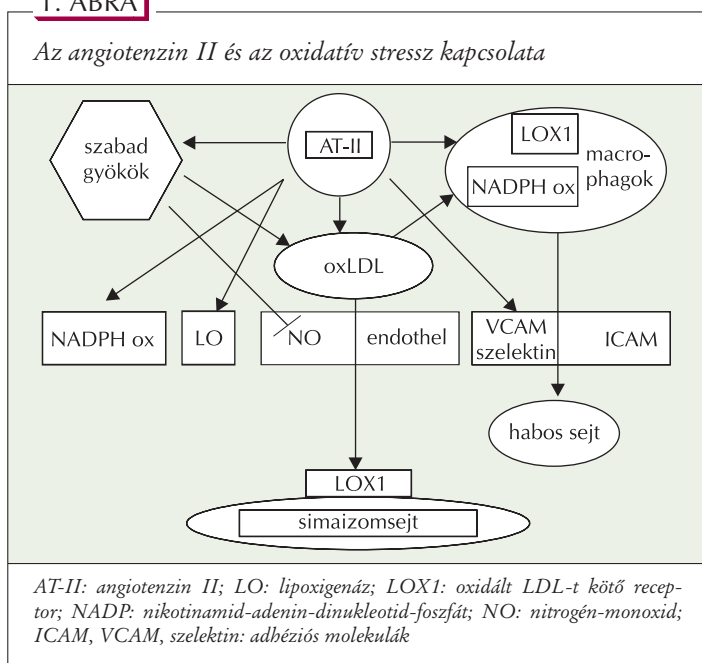
A macrophagok és a T-lymphocyták aktiválásának, az általuk termelt citokineknek jelentős szerepe van az atherogenesisben. Scavenger funkciójuk révén bejuttatják az oxidált LDL-t az endothelbe és simaizomsejt-proliferációt, migrációt és fibroticus reakciót indukálnak, elősegítve ezzel a plakk kifejlődését.

A gyulladásos folyamat mediálásában sejtszinten az NF- (nukleáris faktor) kappa B-nek, egy transzkripciós fehérjének van jelentős szerepe (6, 7).

Az angiotenzin II aktiválja az NF-kappa B-t a monocytákban, a vascularis simaizomsejtekben és az endothelsejtekben. Maga az oxidált LDL is hasonló hatást fejt ki, mint az angiotenzin II. Az NF-kappa B adhéziós molekulák (E-szelektin, VCAM, ICAM) termelését indukálja, amelyek lehetővé teszik a macrophagok és T-lymphocyták adhézióját. Az angiotenzin II elősegíti ezeknek a sejteknek az endothelbe bejutását is, mivel fokozza a permeabilitást növelő kemokinek termelését (IL-8, monocyta kemotaktikus faktor). Az angiotenzin II az IL-6 termelését is fokozza, ezzel felerősítve az inflammatorikus folyamatokat az ér falban.

1. ÁBRA

Az angiotenzin II és az oxidatív stressz kapcsolata



Apoptosis

A programozott sejthalál, az apoptosist szoros kapcsolatban áll mind az oxidatív stresszrel, mind az ér fal gyulladásos folyamataival. Az endothelsejtek apoptosisa az atherogenesis első lépései közé tartozik, míg a simaizomsejtek apoptosisa a remodelling kialakulásában és a plakkok instabillá válásában játszik fontos szerepet. A cytosolban a kaszpázrendszer, a mitochondriumon belül a Bcl-2 proteázcsalád az apoptosist fő szabályozó fehérjéi. Az angiotenzin II indukálja az endothelsejtek apoptosist, ebben a folyamatban szerepet játszik mind az AT1-, mind az AT2-receptor. Ezzel szemben a simaizomsejtek nitrogén-monoxid mediálta apoptosist képes gátolni, elősegítve ezzel a simaizomsejtek túlélését. Az angiotenzin II direkt úton a szabad gyökök indukálásával hat a Bcl- és Bax-rendszerre, amelyek az apoptosist megindításának és gátlásának fontos mediátor, szabályozó fehérjéi. Indirekt úton

az oxidált LDL mennyiségének növelésével az NF-kappa B-n keresztül fokozza az apoptoticus hajlamot (8) (2. ábra).

Koaguláció

Az atherosclerosis folyamatára a fokozott thrombosis-készség jellemző. Ennek egyik fontos eleme, hogy az atheroscleroticus erek intimájában lévő macrophagok és a simaizomsejtek a normálnál több szöveti faktort termelnek. Az angiotenzin II az AT1 receptoron keresztül stimulálja ezt a folyamatot.

A fibrinolitikus rendszer is érintett atherosclerosisban. A szöveti plazminogén aktivátor (t-PA) és a plazminogén aktivátor inhibitor (PAI-1) egyensúlya eltolódik. Az előbbi a fibrinolízist segíti elő, az utóbbi gátolja a folyamatot. Több vizsgálatban igazolódott a PAI-1 fokozott termelődése, ennek következtében a fibrinolitikus készség csökkenése. Ez a folyamat az AT1- és AT-IV-receptorokon keresztül mediálódik (9–11).

A szekunder prevenció jelentőségét alátámasztó vizsgálatok

Miután az ACE-gátlók tekintetében állatkísérletes adatok alátámasztották a feltevést, joggal vetődött fel a kérdés, vajon e gyógyszercsoport hosszú távú használata csökkenti-e az atherosclerosis progresszióját emberben, csökkenti-e a fatális és nem fatális cardiovascularis események számát. Ezért került sor a nagy randomizált multicentrikus vizsgálatok megtervezésére és kivitelezésére.

Régóta ismert, hogy az ACE-gátlók antihipertenzív hatásuk révén csökkentik a cardiovascularis kockázatot. Bizonyos hatóanyagokról kiderült, hogy a vérnyomáscsökkentő hatástól független, önálló cardioprotectiv hatással is rendelkeznek. A régebbi tanulmányok elsősorban szívelégtelenségben, a szívelégtelenség okozta panaszoktól és tünetektől mentes, bal kamrai szisztolés funkciózavarban szenvedő betegekben igazolták jótékony hatásukat (SAVE, CONSENSUS-I, SOLVD-TREATMENT, TRACEi). Alkalmazásuk mellett tartósan csökkent a mortalitás és a morbiditás a hosszú távú követéses vizsgálatokban (X-SOLVD, AIREX).

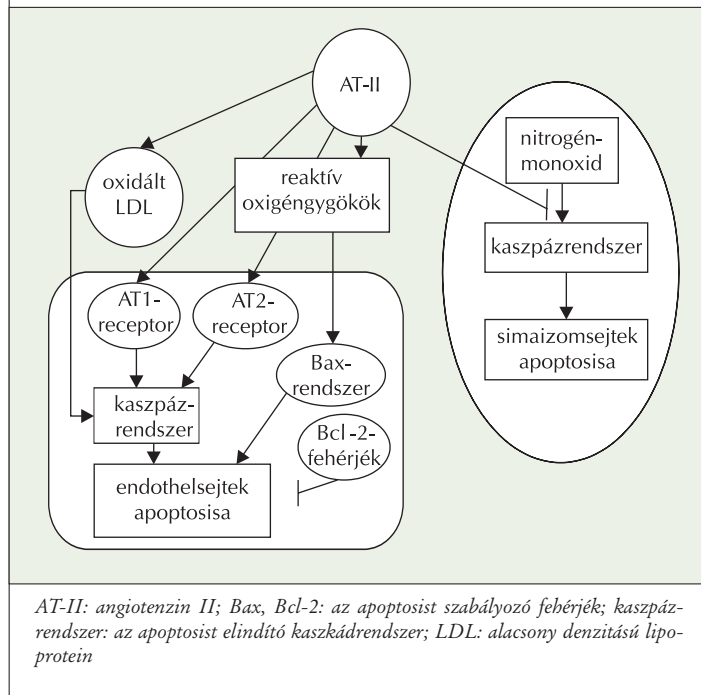
Az ACE-gátlókkal folytatott prevenció vizsgálatok eredményei számos területen vetettek fel kérdéseket, ezek közül hármat emelnék ki:

– Csoporthatás. A különböző ACE-inhibitorok eltérő mértékű mortalitás- és morbiditáscsökkenést idéznek elő, sőt, bizonyos hatóanyagok tekintetében nem sikerült ezt igazolni. Ezért a cardiovascularis események regresszióját illetően nem beszélhetünk csoporthatásról. Ebben a tekintetben a nagy multicentrikus vizsgálatok eredményeire kell hagyatkoznunk: „Amire bizonyíték van, az biztonsággal állítható.”

– Szervekre kifejtett hatás. Az endothelre kifejtett

2. ÁBRA

Az angiotenzin II és az apoptosis kapcsolata az endothelsejtekben és a simaizomsejtekben



AT-II: angiotenzin II; Bax, Bcl-2: az apoptosist szabályozó fehérjék; kaspázrendszer: az apoptosist elindító kaspádrendszer; LDL: alacsony denzitású lipoprotein

hatásukat tekintve azt várnánk, hogy az ACE-gátlók a különböző szervrendszereket érintő vascularis események kockázatát is közel egyenlő mértékben csökkentsék. Az eddigi vizsgálatok eredménye azonban azt mutatja, hogy ez sincs így. Eltérően csökken például a cerebrovascularis és a cardiovascularis események kockázata. Erre egyelőre nincs világos magyarázat, tehát vagy a vascularis endothel védelme valósul meg más módon az egyes szervekben, vagy pedig az ACE-gátló hatás terjed ki a vascularis simaizomzatra, a subendothelialis mátrixra, a kötőszöveti elemekre, sőt, a myocytákra vagy éppen a neuronokra is.

– A harmadik terület a kezelendő célcsoport kiválasztása. A különböző vizsgálatok eredményei jelentősen különböztek attól függően, hogy a kezelt célcsoport kis, közepes vagy nagy vascularis kockázatú betegekből állt. Különösen igaz ez az utóbbi években végzett vizsgálatokkal kapcsolatban. A kisebb kockázatú betegek kezelése során a várható rizikócsökkenés nyilvánvalóan kisebb, és hosszabb távú kezelésre van szükség ahhoz, hogy szignifikáns mortalitáscsökkenést lehessen regisztrálni.

Angiotenzinkonvertáz-gátló kezelés stabil ischaemiás szívbetegségben

Az elmúlt néhány évben négy nagy tanulmány vizsgálta a különböző ACE-gátlók szekunder prevenció hatását coronariabetegségben.

QUIET vizsgálat

Ebbe a vizsgálatba 1750 ischaemiás szívbeteg került bevonásra, akiket 72 órán belül percutan coronariainterenciót (PCI) vagy műtétet hajtottak végre. A 28 hónapos követési idő alatt igen kevés cardiovascularis esemény történt, mivel a kezelésre kiválasztott célpopuláció kis rizikójú betegekből állt. Nem meglepő, hogy a kis eseményszám miatt nem lehetett szignifikáns különbséget kimutatni a quinaprillal és a placebóval kezelt csoportok között a major cardialis események szempontjából (12, 13). A vizsgálat későbbi értékelése során a quinapril 20 mg-os dózisát szuboptimálisnak véleményezték. Ráadásul a vizsgálat során jelentős számú beteg lépett ki a kitűzött követési idő lejárta előtt.

IMAGINE vizsgálat

A nemrégiben véget ért IMAGINE vizsgálat, amelyben coronaria-bypassműtéten átesett betegek korai, nagy dózisú (40 mg) quinaprillal végzett kezelését vizsgálták, szintén nem hozta meg a várt eredményt. A major cardialis események száma ismételtelen kevés volt, ráadásul a quinaprillal kezelt csoportban bizonyult többnek, ha nem is szignifikáns mértékben (14). A pozitív szignifikáns eredmények hiánya mindazonáltal inkább a vizsgálatok hibás tervezését jelzi, mint a quinapril kedvező hatásának teljes hiányát.

PEACE vizsgálat

Nyolcezer stabil coronariabeteget vontak be a vizsgálatba. A trandolaprillal kezelt csoport vérnyomása jól lehet, szignifikánsan csökkent a placebo-csoportéhoz képest, a major cardialis események szempontjából nem volt szignifikáns különbség. Az okok, csakúgy mint a QUIET vizsgálat esetében, a választott célpopulációban keresendők. Ha megvizsgáljuk a PEACE tanulmányban részt vevő betegek addicionális terápiáját, azt találjuk, hogy a betegek igen agresszív kezelésben részesültek. Jelentős hányaduk szedett béta-receptor-blokkolót, lipidszintcsökkentőt vagy került a bevonás előtt revascularisatióra. Az ilyen terápiában részesülő betegek aránya messze felülmúlta a HOPE és az EUROPA vizsgálatban részt vevő, kezelt betegek számát. Ezek alapján a PEACE vizsgálat betegeinél jóval alacsonyabb relatív cardiovascularis rizikóval lehetett számolni, mint a másik két vizsgálatban (15).

HOPE vizsgálat

A HOPE vizsgálatban több mint 9000, nagy cardiovascularis kockázatú beteget követtek, csaknem öt évig. A placebóval kezelt csoportban több mint 17%-ban jelentkezett primer cardiovascularis esemény. Az

antiischaemiás addicionális terápia messze nem volt olyan agresszív, mint a QUIET és PEACE vizsgálatban.

A ramiprillal kezelt csoportban a primer végpontok tekintetében 22%-os rizikócsökkenést észleltek, 20%-kal csökkent a myocardialis infarctus és a stroke kockázata, 26%-kal a cardiovascularis rizikó. A másodlagos végpontok tekintetében (hospitalizáció instabil angina vagy szívelégtelenség miatt, revascularisatio) 16%-os rizikócsökkenés volt észlelhető. Emellett radikálisan csökkent az új keletű diabetes mellitus gyakorisága. Az alcsoport-analízisek alapján a relatívrizikó-csökkenés nagyobb volt a hipertóniás, a microalbuminuriás és a diabeteses csoportban.

A vizsgálat adatai alapján világossá vált, hogy a ramipril kifejezett mortalitáscsökkentő hatása független antihipertenzív hatásától (16, 17).

A hatás hosszú távú követése céljából született meg a HOPE-TOO vizsgálat. Az eredeti vizsgálat lezárása után még három évig követték a betegek felét, akik közül már mindenki ramiprilkezelésben részesült. A legfőbb tanulság az volt, hogy a korábban is kezelt betegek csoportjában a mortalitáscsökkentő hatás permanensnek és erősebbnek bizonyult, mint a később elkezdett kezelés esetében, de a később elkezdett terápia esetén is kimutatható volt. Összegzőképpen elmondható, hogy minél előbb el kell kezdeni a nagy cardiovascularis kockázatú betegek ramiprillal történő kezelését, de soha nem késő (18).

EUROPA study

Stabil és kis rizikójú coronariabetegek kerültek bevonásra ebbe a vizsgálatba. Az alapkérdés az volt, hogy napi 8 mg perindopril adása ebben a populációban csökkent-e a cardiovascularis rizikót. A több mint 13 000 betegnek vagy dokumentált szívizominfarktus vagy angiográfiával igazolt coronariabetegsége volt, esetleg revascularisatiós műtétet végeztek náluk. A 4,2 éves átlagos követési idő alatt a betegek fele placebo, fele napi 8 mg perindoprilt kapott. Az elsődleges végpont a cardiovascularis halálozás+nem halálos szívinfarktus+sikeresen resuscitált hirtelen szívhalál volt.

A vizsgálat során a perindoprillal kezelt betegek esetében 20%-os relatívrizikó-csökkenést találtak. Az alcsoport-analízisek és a másodlagos végpontok tekintetében a pozitív hatás konzekvensen kimutatható volt.

A vizsgálat eredményei alapján 50 beteget kell kezelünk közel négy évig, hogy egy fatális cardiovascularis eseményt megelőzzünk (19–21).

PERTINENT study

Az EUROPA study egyik alvizsgálata volt a PERTINENT, amelyben igazolták mindazokat a biokémiai és vascularis hatásokat, amelyeket az ACE-inhibitoroknak tulajdonítunk. Az atherosclerosis plazma- és szérummarkereiben (fibrinogén, CRP, D-dimer, von Willebrand-faktor, kromogranin A, nitrogén-mo-

Egyes ACE-gátlók a vérnyomás-csökkentő hatástól független, önálló cardio-protectív hatással is rendelkeznek.

noxid-szintáz, ACE-aktivitás) perindoprilra bekövetkező változásokat vizsgálták két csoportban. Az egyik csoportban a fenti markereket vizsgálták 345 betegnél a kezelés előtt, és egyéves kezelést (perindopril, illetve placebo) követően. A másik csoport 1282 betegénél azt figyelték, hogy megváltozik-e a CRP és a von Willebrand-faktor szintje, és ez kapcsolatban áll-e a primer végpontokban észlelhető kedvező effektussal. A perindoprilal kezelt betegekben az e-NOS- (endotelialis nitrogén-monoxid-szintáz) aktivitás szignifikáns emelkedését, a TNF- (tumornekrózis-faktor) alfa és az angiotenzin II szintjének szignifikáns csökkenését észlelték. Jelentősen csökkent az apoptosishajlam és a von Willebrand-faktor termelése, amely a kimenetel független prediktorának bizonyult (22).

Összegzés

Az ischaemiás szívbetegség kezelésében több paradigmaváltás is történt az elmúlt néhány évtizedben. Míg korábban az antianginás gyógyszeres terápián volt a hangsúly, ma az antiischaemiás és metabolikus kezelés került előtérbe. A korábbi bázisterápiát alkotó béta-receptor- és kalciumcsatorna-blokkoló, valamint a trombocytáaggregáció-gátló kezelés mellett mára jelentős szemponttá vált a metabolizmus rendezése (trimetazidin), illetve a cardio- és vascularis protectio az ACE-gátlók segítségével.

A különböző ACE-gátlók hatásosságában nyilvánvalóan van különbség. Az effektivitást nagymértékben befolyásolhatja a szöveti penetráció és kötődés képessége. Jelenleg a trandolapril, quinapril, ramipril, perindopril esetében igazolták, hogy képesek bejutni a vas-

cularis endothelbe, a plakkokba, és hogy jó szöveti affinitással rendelkeznek. Közülük az utóbbi kettő kedvező szekunder prevenció hatását is bizonyították stabil coronariabetegekben (23, 24). Az ellentmondó adatok nagy valószínűséggel nem a hatóanyagok közötti jelentős különbségeket reprezentálják, hanem a különböző szintű vascularis rizikójú célcsoportok, az eltérő protokollok következménye. Ennek igazolására további vizsgálatokra lenne szükség.

A cardiovascularis prevencióval kapcsolatban egységes európai állásfoglalás született (Európai Hypertonia Társaság, Európai Kardiológus Társaság és Európai Atherosclerosis Társaság közös állásfoglalása), amely a prevención belül meghatározta a súlyponti kérdéseket. A preventív kezelés szempontjából prioritást élveznek az igazolt coronariabetegségben vagy más atheroscleroticus érbetegségben szenvedők, illetve a diabetes mellitusos betegek. A szekunder prevenció jelentőségét az adja, hogy a leginkább veszélyeztetett populációt célozza meg, hiszen ebben a csoportban várható a preventív beavatkozásoktól a legnagyobb előny. Igazolt ischaemiás szívbetegségben szenvedő betegek esetében az új keletű vagy ismételt cardialis esemény bekövetkeztének rizikója becslések szerint öt-hatszor nagyobb, mint a hasonló rizikóprofilal rendelkező, de még egészséges populáció egyéneinél. Emiatt a szekunder prevenció effektívebb és költséghatékonyabb, mint a primer. Ez utóbbi előnye lehet viszont, hogy a populáció arányosan nagyobb hányadát érintheti.

Eddig két ACE-gátló hatékonyságát bizonyították a szekunder prevencióban, ezek a perindopril és a ramipril. Az EUROPA és a HOPE vizsgálatok alapján mindkettő csökkenti a cardiovascularis mortalitást és morbiditást.

IRODALOM

- Schmidt-Ott KM, Kagiya S, Philips I. The multiple actions of angiotensin II in atherosclerosis. *Regulatory Peptides* 2000;93(1-3):65-77.
- Griendling KK, Minieri CA, Ollenhaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994;74(6):1141-8.
- Griendling KK, Ushio-Fukai M, Lassegue B, Alexander RW. Angiotensin II signalling in vascular smooth muscle. New concepts. *Hypertension* 1997;29(1):366-73.
- Viedt C, Soto U, Krieger-Brauer H, Fei J, Elsing C, Kubler W, et al. Differential activation of mitogen-activated protein kinases in smooth muscle cells by angiotensin II: involvement of p22phox and reactive oxygen species. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(4):940-8.
- Aviram M. Modified forms of low density lipoprotein and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1993;98(1):1-9.
- Yanagitani Y, Rakugi H, Okamura A, Muriguchi K, Takiuchi S, Ohishi M, et al. Angiotensin II type I receptor-mediated peroxide production in human macrophages. *Hypertension* 1999;33(1):335-9.
- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *New Engl J Med* 1999;340(2):115-26.
- Li D, Thomson K, Yang B, Mehta P, Croker BP, Mehta JL. Modulation of constitutive nitric oxide synthase, bcl-2 and Fas expression in cultured human coronary endothelial cells exposed to anoxia-reoxygenation and angiotensin II: role AT-1 receptor activation. *Cardiovasc Res* 1999;41(1):109-15.
- Vaughan DE. Fibrinolytic balance, the renin-angiotensin system and atherosclerotic disease. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl G):G9-G12.
- Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D. Localisation tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci* 1989;86(8):2839-43.
- Skurk T, Lee YM, Rohrig K, Hauner H. Effect of angiotensin peptides on PAI-1 expression and production in human adipocytes. *Horm Metab Res* 2001;33(4):196-200.
- Pitt B, O'Neill B, Feldman R, Ferrari R, Schwartz R, Mudra H, et al. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET) evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001;87(9):1058-63.
- Texter M, Lees RS, Pitt B, Dinsmore RE, Uprichard AC. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET) design and methods: evaluation of chronic ACE inhibitor therapy after coronary artery intervention. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;7(2):273-82.
- Van Gilst WH, Warnica JW, Baillet R, Jonstone D, Calciu CD, Block P, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with coronary artery disease and preserved left ventricular function. Ischemia Management with Acupril post-bypass Graft via Inhibition of angiotensin-converting Enzyme (IMAGINE) com-

- pared with the other major trials in coronary artery disease. *Am Heart J* 2006;151(6):1240-6.
15. Lee RT. The PEACE study: limiting the role of angiotenzin-converting enzyme inhibitors in stable coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7(3):211-2.
 16. McQueen MJ, Lonn E, Gerstein HC, Bosch J, Yusuf S. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study and its consequences. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2005;240:143-56.
 17. Teo KK, Mitchell LB, Pogue J, Bosch J, Dagenais G, Yusuf S. HOPE investigators. Effect of ramipril in reducing sudden deaths and non-fatal cardiac arrests in high-risk individuals without heart failure or left ventricular dysfunction. *Circulation* 2004;110(11):1413-7.
 18. Bosch J, Lonn E, Pogue J, Arnold JM, Dagenais GR, Yusuf S. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation* 2005;112(9):1339-46.
 19. Bosch J, Lonn E, Pogue J, Arnold JM, Dagenais GR, Yusuf S. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation* 2005;112(9):1339-46.
 20. Briggs A, Mihaylova B, Sculpher M, Hall A, Wolstenholme J, Simoons M, et al. The cost-effectiveness of perindopril on reducing cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease using data from the EUROPA study. *Heart* 2006; [Epub ahead of print].
 21. Fox KM. EUROpean trial On 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(9386):782-8.
 22. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, Simoons ML, Bertrand M, Parrinello G, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007;73(1):237-46.
 23. Friedrich EB, Teo KK, Bohm M. ACE inhibition in secondary prevention: are the results controversial? *Clin Res Cardiol* 2006;95(2):61-7.
 24. Fuller JA. Combined EUROPA and HOPE. *Lancet* 2003;362(9399):1937.



Tudományos kvíz

Kedves Olvasóink!

Ahogy korábbi számainkban már tájékoztattuk Önöket, a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrumának Szak- és Továbbképzési Központja a LAM-ban, 2007. során megjelent, továbbképző jellegű cikkeket „*Lege Artis Medicinae – Távoktatás*” című tanfolyamként 33 kreditponttal akkreditált távoktatási programnak minősítette. A 2007. I. fél évében megjelenő közleményeket és a hozzájuk tartozó kvízkérdésekből álló, internetes vizsgát „*A belgyógyászat és határterületei aktuális kérdései*” címmel 18 kreditponttal akkreditálta.

Az internetes vizsgára elsősorban az OFTEX portálon keresztül jelentkezhetnek, de kiadónk honlapján (www.lam.hu) szintén lehetőséget teremtünk erre. A vizsga az interneten keresztül zajlik, időtartama 90 perc és nem szakítható meg.

Az I. fél évi vizsgakérdéseket 2007. július 9., 00.00 óra–augusztus 8., 24.00 óra között válaszolhatják meg.

A helyes válaszokat a vizsga lezárása után honlapunkon közöljük. Eredményes vizsgájukról tájékoztatást küldünk az OFTEX portálra, valamint megadott címükre, illetve e-mail címükre.

Sikeres vizsgát kíván a szerkesztőség!