

Cardiovascularis prevenció az angiotenzinkonvertáló enzim gátlásával az új tanulmányok tükrében

Papp Előd, Tóth Kálmán

Az angiotenzinkonvertáz-gátlók régóta alapvető gyógyszerei a szívelégtelenség kezelésének. Az ischaemiás szívbetegek prevenciói kezelésében azonban csak az elmúlt néhány évben igazolták mortalitáscsökkentő hatásukat. A HOPE volt az első tanulmány, amely cardiovascularis megbetegedés szempontjából nagy rizikójú betegekben kimutatta a ramipril kedvező hatását. Az EUROPA vizsgálatban a perindoprilnak pozitív szerepe volt a kemény klinikai végpontok csökkentésében, viszonylag kis rizikójú, igazoltan coronariabetegségben szenvedők esetében. Az angiotenzinkonvertáz enzim gátlóinak esetleges csoporthatásait volt hivatott bizonyítani a PEACE vizsgálat, amely azonban nem igazolta atrandolapril előnyös hatását coronariabetegeken. Az EUROPA vizsgálatból származó friss adatok mellett három újabb prevenciói tanulmány eredményeiről is beszámoltak a közelmúltban, amelyek perindopril, amlodipin és perindopril kombinációjával, illetve quinaprillal folytak. A PREAMI tanulmányba 65 év feletti, szívinfarktuson átesett, jó balkamra-funkciójú betegeket vontak be, akiknél perindoprilkezelést alkalmaztak. A vizsgálat végére a kombinált végpont kockázata és a remodeláció jelentősen mérséklődött. Az ASCOT-BPLA vizsgálat kimutatta, hogy az amlodipinen alapuló, perindopril hozzáadásával kialakított kezelés a hagyományos béta-receptor-blokkoló és diuretikum kombinációval szemben az összes koszorúér-esemény kockázatát, a stroke rizikóját és az új diabetes mellitus kialakulásának gyakoriságát is csökkentette. A coronariaműtéten átesett betegekben quinaprillal végzett IMAGINE vizsgálat nem igazolta a korai angiotenzinkonvertáz-gátló kezelés előnyös hatását. Az eredmények alapján a perindopril indikációját kiterjesztették a myocardialis infarktuson vagy revascularisatióan átesett, stabil állapotú koszorúér-betegek cardiovascularis kockázatának csökkentésére.

**cardiovascularis prevenció,
angiotenzinkonvertáz-gátlók,
EUROPA, PREAMI, ASCOT, PEACE, IMAGINE**

**CARDIOVASCULAR PREVENTION
BY INHIBITION OF THE ANGIOTENSIN
CONVERTING ENZYME IN VIEW OF
THE RESULTS OF RECENT TRIALS**

Angiotensin converting enzyme inhibitors have long been basic drugs in the treatment of heart failure. In the preventive treatment of ischaemic heart disease, however, their mortality-reducing effect has only been proved recently. The HOPE was the first trial that showed a beneficial effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril in patients at high risk for cardiovascular diseases. The EUROPA trial showed a positive role of perindopril in the reduction of hard clinical endpoints in relatively low risk patients with known coronary artery disease. The PEACE trial was designed to show a possible group effect of angiotensin converting enzyme inhibitors, but it failed to demonstrate a beneficial effect oftrandolapril in patients with coronary artery disease. The latest data from the EUROPA trial and results from three new prevention trials with perindopril or amlodipine plus perindopril combination and with quinapril have been presented recently. Perindopril was administered in patients over 65 years with previous myocardial infarction and with good left ventricle function in the PREAMI study. By the end of the study period, the combined end point and remodelling had decreased significantly. The ASCOT-BPLA trial (amlodipine plus perindopril versus beta-blocker plus diuretic) showed a reduction in all coronary events, in the risk of stroke and in the prevalence of new-onset diabetes mellitus. Quinapril was used in the IMAGINE trial in patients after coronary bypass surgery; the results did not support the hypothesis that early treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors improves clinical outcome. Based on these new results, the indication of perindopril has been extended to the reduction of cardiovascular risk in patients with stable coronary artery disease after myocardial infarction or revascularization.

**cardiovascular prevention,
angiotensin converting enzyme inhibitors,
EUROPA, PREAMI, ASCOT, PEACE, IMAGINE**

dr. Papp Előd, dr. Tóth Kálmán (levelező szerző/correspondence): Pécsi Tudományegyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika/University of Pécs/Faculty of Medicine, 1st Department of Internal Medicine; H-7624 Pécs, Ifjúság u. 13. E-mail: kalman.toth@aok.pte.hu

Érkezett: 2006. január 5. Elfogadva: 2006. április 18.

Az iparilag fejlett országokban az összhalálozás közel fele cardiovascularis eredetű, amelynek fő oka az érpálya különböző szakaszainak atherothromboticus elváltozása. A szív- és érrendszeri betegségek diagnózisának, kezelésének és megelőzésének kérdései továbbra is az orvostudomány érdeklődésének középpontjában állnak, és a szomorú hazai mortalitási statisztikáért napjainkban is elsősorban a coronariabetegségeket okolhatjuk. Az elhunytak 29%-a, mintegy 17 millió ember halt meg cardiovascularis okok miatt évente, világszerte, az ezredforduló első éveiben. Ha az eddigi kedvezőtlen tendencia folytatódik, 2020-ra az arányt 37%-ra prognosztizálják.

A coronariabetegségek rizikója és halálózása továbbra is nagy maradt, az acetilszalicilsav-, statin- és béta-receptor-blokkoló kezelés ellenére. További primer és szekunder prevenciók kezelési lehetőségek szükségessége a mortalitás csökkentése érdekében.

Az angiotenzinkonvertáz-gátlók preventív hatásai

Az angiotenzinkonvertáz enzim (ACE) gátlóinak szív-élgtelenségben kifejtett pozitív hatását, valamint posztinfarktusos, csökkent balkamra-funkciójú betegekben az úgynevezett kemény végpontok (újabb myocardialis infarctus, szív eredetű halálozás) incidenciájának csökkentését korábban számos multicentrikus, randomizált vizsgálat igazolta (CONSENSUS, SOLVD, SAVE, AIRE, TRACE) (1–3).

Az ACE-gátlók vérnyomáscsökkentő hatásukon túl vascularis, cardioprotectiv, antithromboticus tulajdonságokkal rendelkeznek, amelyeket a kedvező neuro-

hormonális hatások előnyösen egészítenek ki. Volumen- vagy nyomásterhelés hatására, illetve myocardialis infarctust követően a cardialis ACE expressziója megnő és serkenti a lokális szöveti angiotenzin II (AT II) termelődését (4, 5). Az AT II-nek növekedést serkentő és szívizomfibrózist stimuláló hatása ismert. Azáltal, hogy csökkentik a szöveti AT II mennyiségét, az ACE-gátlóknak cardialis remodellinget gátló hatásuk van (6). Az ACE gátlása a bradikinin termelődését fokozza, amely a nitrogén-oxid-termelés beindításával, illetve a prosztaglandin képződés fokozásával antiproliferatív hatású. Az ACE-gátlóknak a bradikinin keresztül thrombocytáaggregáció-gátló hatásuk is van (7, 8). Hosszú távú alkalmazásuk javítja az endotheldiszzfunkciót is, amelyet a

TREND és újabban az egyik EUROPA alvizsgálat, a PERFECT vizsgálat során is igazoltak (9).

A HOPE tanulmány volt az első, amely cardiovascularis megbetegedés szempontjából nagy rizikójú betegekben kimutatta az ACE-gátló ramipril kedvező ha-

tását, a bevont betegeknél azonban az ischaemiás szívbetegség nem volt kritérium (10). Az eredmények ismertetése óta minden, cardiovascularis szempontból nagy kockázatú betegnél indikált a perindopril alkalmazása.

Az EUROPA vizsgálatban a perindopril a cardiovascularis mortalitás, a szívinfarktus és a hirtelen szívhalál együttes relatív kockázatát 20%-kal, abszolút kockázatát 1,9%-kal csökkentette, bizonyítottan myocardialis ischaemiás, viszonylag kis rizikójú, szívelégtelenségben nem szenvedő betegpopuláción. Ez azt jelenti, hogy 50 koszorúérbeteg kezelése napi 8 mg perindoprillal egy szív- és érrendszeri halált vagy nem fatális myocardialis infarctust vagy hirtelen szívmegállást előz meg négyéves kezelés során (11–13). Magyar viszonylatban ez hosszú távú kezelés esetén évi körülbelül 2000 eset kivédését jelentheti (13). Az EUROPA tanulmány üzenete tehát az, hogy minden igazolt coronariabetegségben szenvedő egyén addigi gyógyszeres terápiáját javasolt ezzel az ACE-gátlóval kiegészíteni.

Az ACE-gátlók halálozást csökkentő hatását a PEACE vizsgálat is igazolni kívánta. Ebben 8290 stabil coronariabetegget napi 4 mg trandolaprillal vagy placeboval kezeltek. Az eredmények azt mutatták, hogy a trandolaprilnak nem volt további mortalitást csökkentő hatása ebben a betegcsoportban a konvencionális kezeléshez képest (14).

Az Európai Kardiológusok Társaságának 2005. évi kongresszusán az EUROPA vizsgálatból származó friss adatok mellett újabb prevenciók tanulmányok eredményeiről is beszámoltak, amelyek perindoprillal, amlodipin és perindopril kombinációjával, illetve quinaprillal folytak.

Az EUROPA tanulmány PERTINENT (PERindopril – Thrombosis, InflammatioN, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial) alvizsgálatában a perindopril vascularis és antiatheroscleroticus hatását vizsgálták. Mérték az endothelialis nitrogén-oxid-szintáz (eNOS) expresszióját és aktivitását, a proapoptotikus Bax és az antiapoptotikus Bcl2 fehérjék arányát, a plazma angiotenzin II- (AT II), bradikinin-, tumornekrózis-faktor alfa- (TNF α) és von Willebrand-faktor- (vWF) szintjét. A vizsgálatok a bradikinin szint emelkedését, az AT II, a TNF α és a vWF szintjének és az apoptózis mértékének csökkenését igazolták perindoprilkezelés hatására. A tanulmány eredményei alapján bebizonyosodott, hogy a perindoprillal pozitív vascularis és antiatheroscleroticus hatása van, amely legalább részben magyarázhatja az EUROPA vizsgálat mortalitáscsökkenést igazoló eredményeit (15).

Az ischaemiás szívbetegségben szenvedő populáción ACE-gátlókkal végzett tanulmányokat végigtekintve kiderül, hogy 65 év feletti, szívinfarktuson átesett, jó balkamra-funkciójú betegekben korábban nem végeztek vizsgálatot. A PREAMI (Perindopril Remodelling in Elderly with Acute Myocardial Infarction) vizsgálat ezt a hiányt pótolta. A vizsgálat célja a perindopril hatékonyságának és biztonságosságának értékelése volt időskorú, akut myocardialis infarctuson át-

Az EUROPA tanulmány üzenete az, hogy minden igazolt coronariabetegségben szenvedő egyén addigi gyógyszeres terápiáját javasolt perindoprillal kiegészíteni.

esett, jó balkamra-funkciójú betegeken. Az elsődleges végpont kombinált vizsgálati végpont volt: halálozás, szívégtelenség miatti hospitalizáció és kamrai remodeling (a bal kamra végdiasztolés térfogatának 8%-os emelkedése). Az egyéves utánkövetéssel végzett vizsgálatba 1252, normális balkamra-funkciójú (EF átlagosan 59%), akut myocardialis infarctuson átesett egyént vontak be (átlagéletkor 73 év), és a szokásos szekunder prevenciók kezelés mellett napi 8 mg perindopril vagy placebót adtak. A vizsgálat végére a kombinált végpont kockázata 38%-kal csökkent ($p < 0,001$), ebből a remodeláció igen jelentősen, 46%-kal mérséklődött ($p < 0,001$). A vizsgálat statisztikai ereje miatt (amely a viszonylag rövid, egyéves utánkövetésből eredt) a primer végpont többi összetevőjének csökkenése nem érte el a szignifikancia szintjét. A placebóval kezelt csoportban a remodeláció gyakorisága 51,2% volt, tehát igazolódott az, hogy akut myocardialis infarctus után időskorban még jó maradék balkamra-funkció esetén is számolni kell a remodeling jelenségével. A vizsgálat eredménye azt is igazolta, hogy ez a folyamat jelentős fokban kivédhető napi 8 mg perindopril adásával. Ez az eredmény azért is fontos, mert korábban azt gondoltuk, hogy a remodelinget döntően az infarctus kiterjedtsége határozza meg (16, 17).

A másik, perindoprillal végzett, nagy, prevenciók tanulmány az ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes – Blood Pressure Lowering Arm) volt. Európában ez volt az eddigi legnagyobb, vérnyomás-csökkentőkkel végzett vizsgálat, amely 19 257 beteg adatait dolgozta fel. A vizsgálat célja az volt, hogy összehasonlítsa a standard, béta-receptor-blokkoló+diuretikum (atenolol+tiázid) kezelési rendszert a korszerűbb, kalciumcsatorna-blokkoló+ACE-gátló (amlodipin+perindopril) kombinációval. Kezeletlen vagy nem megfelelően kontrollált, nagy rizikójú hypertoniás betegeket vontak be a vizsgálatba; kizárási kritérium volt a szívinfarktus és az ismert coronariabetegség. Elsődleges összetett végpontként a nem halálos myocardialis infarctus és a halálos coronariaesemény szerepelt. Másodlagos végpontként a stroke-ot, az összes coronariaeseményt, a cardiovascularis halálozást és az összhálaozást határozták meg. Az újonnan fellépő diabetes mellitus és veseelégtelenség harmadlagos végpont volt. A vizsgálatot a tervezett határidőnél hamarabb fejezték be a béta-blokkoló+diuretikum ágban észlelt magasabb halálozási ráta miatt. A vizsgálat kimutatta, hogy az amlodipinen alapuló, perindopril hozzáadásával kialakított kezelés 5,5 éves utánkövetés so-

rán az összes koszorúér-esemény kockázatát 13%-kal ($p < 0,01$), a stroke rizikóját 23%-kal ($p < 0,001$) csökkentette, és az újonnan fellépő diabetes mellitus gyakorisága is 30%-kal csökkent ($p < 0,0001$). Az amlodipin+perindopril csoportban enyhén, de szignifikánsan jobban csökkent a vérnyomás (3/2 Hgmm), ami körülbelül 50%-ban lehet oka a coronariaesemények és 40%-ban a stroke ritkább előfordulásának. A vizsgálat azt is igazolta, hogy ha az amlodipin+perindopril kezeléshez kis dózisu (10 mg) atorvastatint is adtak, a közel normális, illetve enyhén emelkedett (<6,5 mmol/l) koleszterinszintű hypertoniások koszorúér-betegségének kockázata jelentősen (48%-kal) csökkent a béta-blokkoló+diuretikum kombinációhoz képest (18, 19).

A HOPE, a PEACE és az EUROPA vizsgálatokban csak olyan betegek vehettek részt, akiknél CABG-műtét hónapokkal a betegbevonás előtt történt. A quinaprillal végzett IMAGINE vizsgálat a műtétet követő első hét nap során elkezdett ACE-gátló kezelés hatását vizsgálta a kemény klinikai végpontokra. Közel hároméves átlagos követés során 2553 beteget randomizáltak quinapril és placebo kezelési csoportokba. A betegek balkamra-funkciója kiváló volt (EF átlagosan 60%). A vizsgált klinikai végpontok tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két betegcsoport között (20).

Tekintettel arra, hogy a trandolapril és a quinaprillal végzett tanulmányokban nem ismétlődtek meg a HOPE és az EUROPA vizsgálat során kapott pozitív prevenciók eredmények, jelenleg úgy tűnik, hogy ezek nem tekinthetők minden ACE-gátlóra vonatkozó csoportthatásnak, hanem csak egyes ACE-gátlók sajátosságai.

A dolgozatban ismertetett eredmények alapján 2005-ben az Egyesült Államok Gyógyszerészeti Hatósága (FDA) a perindopril indikációját kiterjesztette a stabil koszorúér-beteg cardiovascularis kockázatának csökkentésére, az Európai Gyógyszerészeti Hatóság (EMA), majd az OGYI pedig a myocardialis infarctuson vagy revascularisáción átesett betegek szekunder prevenciójára.

Akut myocardialis infarctus után időskorban még jó maradék balkamra-funkció esetén is számolni kell a remodeling jelenségével.

A pozitív prevenciók eredmények, úgy tűnik, nem tekinthetők minden ACE-gátlóra vonatkozó csoportthatásnak.

IRODALOM

1. Pfeffer MA, Braunwald E, Maye LA, et al. On behalf of the SAVE investigators: Effects of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 1992; 327:669-77.
2. The SOLVD investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
3. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316:1429-35.
4. Remme WJ, De Leeuw PW, Bootsma M, Look MP, Kruijssen DACM. Systemic neurohumoral activation and vasoconstriction during pacing-induced acute myocardial ischemia in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1991;68:181-6.
5. Bartels L, Remme WJ, van der ENT M, Kruijksen D. ACE inhibitors reduce myocardial ischemia through modulation of ische-

- mia-induced catecholamine activation. Experience with perindoprilat. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:19A.
6. Remme WJ, Bartels GL. Antiischemic effects of converting enzyme inhibitors: Underlying mechanisms and future prospects. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl):87-95.
 7. Homig B, Kohier C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997;95:1115-8.
 8. Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR, Seely EW, Williams GH, Vaughan DE. Stimulation of plasminogen activator inhibitor *in vivo* by infusion of angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin systems and fibrinolytic function. *Circulation* 1993;87:1969-73.
 9. Mancini GBJ, 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;94:258-65.
 10. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
 11. Fox KM, Henderson JR, Bertrand ME, et al. The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease (EUROPA). *Eur Heart J* 1998;19(Suppl):J52-5.
 12. 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;362:782-8.
 13. Keltai M. EUROPA 2003. *Card Hung* 2003;33:S27-S31.
 14. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;351:2058-68.
 15. Ferrari R, Remme WJ, Simoons M, Bertrand M, Fox K, on behalf of the EUROPA investigators. PERTINENT. PERindopril – Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and neurohormonal activation Trial. http://www.europa-trial.org/pro/pertinent/pertinent_findings.asp.
 16. Cleland JG, Coletta AP, Lammiman M, Witte KK, Loh H, Nasir M, et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology meeting 2005: CARE-HF extension study, ESSENTIAL, CL-BIS-III, S-ICD, ISSUE-2, STRIDE-2, SOFA, IMAGINE, PREAMI, SIRIUS-II and ACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2005;7:1070-5.
 17. Ferrari R, Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med* 2006;166:659-66.
 18. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. 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.
 19. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005;366:907-13.
 20. van Gilst W. IMAGINE: Ischaemia Management with Accupril post bypass Graft via Inhibition of the converting Enzyme. European Society of Cardiology meeting 2005. http://www.escardio.org/knowledge/OnlineLearning/slides/ESC_Congress_2005/Van+Gilst-FP1330/



VII. MAGYAR OSZTEOLÓGIAI KONGRESSZUS

A Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság (MOOT) XV. kongresszusa
 A Magyar Radiológusok Társaságának Oszteológiai Szekciója
 (MR-OS) – XVI. Oszteológiai Napok
 Helyszín: Balatonfüred, Hotel Marina
 Időpont: 2006. május 24–27.

A kongresszus fő témái:
 Biológiai terápiák az osteoporosis kezelésében
 A törési rizikó becslése
 Porcanyagcsere
 Az ízületek MR-anatómiájának klinikai vonatkozásai
 Oszteológiai kazuisztikák
 Ízületi ultrahang – gyakorlatok

További információ: Bárkovits Sarolta (a kongresszus főtitkára), telefon: (20) 429-2245,
 e-mail: bersa@freemail.hu; honlap: www.osteoporosis.hu