

EUROPA (The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease)

A cardiovascularis betegségek manapság a teljes halálozás több mint 50%-áért felelnek. Megérezhettek ebből valamit az elődök, hiszen a szív időtlen idők óta nemcsak az érzelmi élet – szerelem – „központja”, hanem a legkorábbi orvosi dokumentum, az egyiptomi Ebers-féle papirusztekercsek a test központi szerveként, az intelligencia és az emóciók irányítójaként említi. „Mivel a szervezetet behálózák az erek, a szív az ereken keresztül tart kapcsolatot minden részünkkel.” Az ősi Egyiptom orvosai ismerték a perifériás pulzust, sőt, leírták a szívelégtelenséget és a szívinfarktust is. Tehát a kardiológia alapjai úgy 3500 éves múltra tekintenek vissza. Ezek után érthető, hogy a modern orvostudomány mindig is kutatott egy olyan univerzális gyógyszercsoport után, amely kedvezően befolyásolja a különféle szívbetegségek kialakulását, és amellyel a már kialakult betegség is eredményesen gyógyítható. Sok jelölt akadt: digitális, nitrát, diuretikum, de kisebb-nagyobb árnyék mindegyikre vetült. Az elmúlt 15-20 év az ACE-gátlók diadalmmenetét hozta; a hipertonia kezelésének alapvető szerevé váltak, majd a megfigyeléseket igazolták a kontrollált, randomizált, kettős vak gyógyszer tanulmányok: a myocardialis infarctus után kialakuló, tünetmentes bal kamrai szisztolés funkciózavarban adva megakadályozzák a progressziót, szívelégtelenségben csökkentik a tüneteket, a hospitalizációt és a mortalitást, diabeteses és nem diabeteses nephropathiában mérséklék a microalbuminuriát, megnyújtják a végstádiumú veseelégtelenség fellépésének időtartamát stb.

Addig, amíg egy betegség kezelésére vagy megelőzésére egy gyógyszercsoport egy képviselője bizonyul hatékonynak, specifikus hatásról beszélünk; ha már legalább három vegyület hatékony, akkor általában kimondhatjuk, hogy csoporthatásról van szó. Ahogyan bővültek ismereteink, sajnos – vagy szerencsére – kiderült, hogy a tanulmányok eredményei valójában nem is általánosíthatók, hanem az csupán a vizsgált, mesterségesen beszűkített – vagy éppen ellenkezőleg, a nagyon jól kiválasztott –, a kóros állapot jegyeit magán viselő betegcsoportra vonatkozik.

Az EUROPA tanulmányt a stabil coronariabetegség szekunder prevenciójának vizsgálatára tervezték (1). Mivel az ischaemiás szívbetegség a nyugati típusú társadalmakban általánosan fordul elő, mindenki nagy érdeklődéssel várta a tanulmány eredményeinek ismertetését Bécsben, 2003. augusztus 31-én, az Európai Kardiológus Társaság Kongresszusán.

Szervezés: 424 vizsgálóközpont 24 európai országban (Ausztria, Belgium, Csehország, Dánia, Egyesült Királyság, Észtország, Finnország, Franciaország, Görögország, Hollandia, Írország, Lengyelország, Lettország, Litvánia, Magyarország, Németország, Norvégia, Olaszország, Portugália, Spanyolország, Svájc, Svédország, Szlovákia és Törökország).

Cél: annak tanulmányozása, hogy alacsony kockázatú, stabil állapotú, dokumentáltan coronariabetegségben szenvedőknél – akik nyilvánvalóan nem szenvednek szívelégtelenségben, illetve hipertonia esetén vérnyomásuk beállított –, a standard antianginás kezeléshez adott perindopril hatása a megadott végpontokban felülmúlja-e a placeboét.

Vizsgálati terv: multicentrikus, randomizált, kettős vak, placeboval kontrollált.

Beválasztási feltételek: Férfiak és nők, életkor ≥ 18 év, a szívelégtelenség klinikai meghatározó jelei nem állnak fenn, dokumentált koszorúér-betegség (előzetes szívinfarktus > 3 hónapja; PTCA vagy műtéti revascularisatio > 6 hónapja; koronarográfiával $\geq 70\%$ -os stenosis legalább egy nagy coronarián; férfiaknál mellkasi fájdalom miatt végzett pozitív ergometria, vagy stresszechóval, illetve izotópszcintigráfiával észlelt regionális falmozgászavar, vagy perfúziós szcintigráfiával igazolt átmeneti perfúziós defektus).

Kizárási kritériumok: Az ACE-gátló/vasodilatator kezelés szokásos kontraindikációi, ACE-gátló-intolerancia, ACE-gátló/angiotenzinreceptor-blokkoló szedése egy hónapon belül, hypotonia (szisztolés vérnyomás < 110 Hgmm), szélütés elszívódása három hónapon belül, várhatóan rossz compliance, alkoholizmus, droghasználat, elégtelenül kezelt hipertonia (vérnyomás: > 180 Hgmm szisztolés és/vagy > 100 Hgmm diasztolés érték), a beválasztás idejére eső revascularisatio.

Kezelés: A bevezető szakaszban a betegek két hétig 4 mg, majd 8 mg perindopril kaptak reggel. Ha az életkor ≥ 70 év volt, akkor az első héten 2 mg, a második héten 4 mg, az utolsó két héten 8 mg dózist alkalmaztak. A randomizáció után 36 hónapon keresztül a kezelés vagy 8 mg perindopril, vagy pedig placebo lett, de intolerancia esetén 4 mg adását is megengedték.

Kezelési idő: A beválasztás 2000 júniusában zárult, az átlagos követési idő a tervezett 3,5 év helyett 4,2 év lett (2).

Betegek: 13 655 főt regisztráltak, 12 218 személyt választottak be véletlenszerű besorolással. Placebót

6108 fő kapott, 6110 beteg pedig perindopril (közülük 6107 fejezte be a vizsgálatot). Átlagéletkor: 60 év, a férfiak aránya: 85%; az anamnézisben szívinfarktus: 65%, revascularisatio: 58% (PCI: 29 % + ACBG: 29%), koronarográfiával $\geq 70\%$ -os stenosis: 60%, diabetes mellitus/csökkent szénhidrát-tolerancia: 12%, hypertonia (RR >160/95 Hgmm): 27%, hypercholesterinaemia: 63%. Gyógyszeres kezelés: thrombocytáaggregáció-gátló: 92%, nitrát: 43%, β -receptor-blokkoló: 62%, kalciumcsatorna-blokkoló: 32%, lipidcsökkentő szer általában: 58%, statin: 47,5%. A vizsgálat végére a lipidcsökkentő kezelés aránya 69%-ra nőtt. Átlagvérnyomás: 137/82 Hgmm. A betegek 81%-a a beválasztáskor nem számolt be angina pectoris felléptéről.

Vizitek: a bevezető szakban a 2. és a 4. héten, majd a 3. és a 6. hónapban, ezután félévente.

Vizsgálatok: Minden viziten mérték a vérnyomást (szfigmomanométerrel öt perc nyugalom után, ülve, kétszer) és számolták a pulzust. A szérum nátrium, kálium-, kreatininszintjét a bevezető szakban, randomizációkor, majd évente egyszer határozták meg.

Végpontok

- Elsődleges végpont: összhálozás + nem halálos akut szívinfarktus + instabil angina pectoris miatti hospitalizáció + sikeres (= él 28 nappal később) resuscitációval végződő hirtelen szívhalál (1).
- Elsődleges végpont: cardiovascularis halálozás + nem halálos szívinfarktus + sikeres resuscitációval végződő hirtelen szívhalál (2).
- Másodlagos végpontok: összhálozás, szív eredetű halálozás, szív eredetű halálozás + nem halálos akut szívinfarktus, szív eredetű halálozás + nem halálos akut szívinfarktus + instabil angina pectoris, halálos és nem halálos szívinfarktus + instabil angina pectoris, nem halálos szívinfarktus, instabil angina pectoris, sikeres (= él 28 nappal később) resuscitációval végződő hirtelen szívhalál, revascularisatio (PTCA vagy CABG), szívelégtelenség, szélütés (1).
- Másodlagos végpontok: összhálozás + nem halálos szívinfarktus + instabil angina miatti hospitalizáció + sikeres resuscitációval végződő hirtelen szívhalál, cardiovascularis eredetű halálozás + nem halálos szívinfarktus, és a fenti szekunder végpontok külön, revascularisatio (PCI, ACBG), szívelégtelenség miatti kezelés, szélütés (2).

A vizsgálat közben a szívinfarktus kritériumrendszerre az Európai és Amerikai Kardiológus Társaság (ESC és ACC) 2000-ben megjelent közös ajánlása (3) szerint megváltozott. Emiatt csökkent az instabil angina pectoris, növekedett az ST-eleváció nélküli szívinfarktus száma. A vizsgált – tulajdonképpen fiatalnak tartható és alapvetően kis cardiovascularis kockázatú – betegcsoportban az összmortalitáshoz képest a szív eredetű mortalitás viszonylag kicsinek – 60% körülnek – bizonyult, viszont a maradék 40%-ra az ACE-gátlónak várhatóan semmiféle hatása nincsen. Ezért az irányítóbizottság a primer végpontot 2002. januárban – több mint egy évvel a befejezés előtt – megváltoztatta; annak

érdekében, hogy az új végpontnak megfelelően a vizsgálat bizonyító ereje megmaradjon, a követés időtartamát meghosszabbította (2).

Alvizsgálatok: A perindopril hatása a neurohumorális aktivációra, a thrombosisra, az endotheliumra, a gyulladásra és a coronariák anatómiájára.

- PERTINENT: Az atherosclerosis plazma- és szérummarkereiben (fibrinogén, CRP, D-dimer, von Willebrand-faktor, cromogranin A, nitrogén-monoxid-szintáz, ACE-aktivitás) perindoprilra bekövetkező változásokat vizsgálja. A csoport: 345 betegnél a fenti markereket vizsgálják kezelés előtt és egyéves kezelés (perindopril, illetve placebo) után. B csoport: 1282 betegnél azt vizsgálják, hogy megváltozik-e a CRP és a von Willebrand-faktor szintje, és ez kapcsolatban áll-e a primer végpontokban bekövetkező változásokkal.
- PERFECT: A bevezető szakaszban, a randomizációkor, valamint a 6., 12., 24. és a 36. hónapban megvizsgálják az arteria brachialisban az áramlás mediálta vasodilatációt és kapcsolatot keresnek a primer végpont és az észlelt változások között, 345 betegnél.
- PERSPECTIVE: A perindopril- és a placebokezelés hatását vizsgálja a coronariák anatómiájára (átlagos és minimális lumenátmérő, plakkvolumen, plakkarea, lumenarea) kvantitatív koronarográfia és intravascularis ultrahangvizsgálat segítségével 319 betegnél.
- PERSUADE: A tanulmányba került diabeteses betegeknek külön alcsoportként is megvizsgálják a primer és szekunder végpontok változását. Ez utóbbi kiegészül a diabeteses nephropathia progressziójának (albumin/kreatinin) vizsgálatával.
- PERGENE: minden betegnél meghatározzák a genetikai jellemzőket.

Eredmények

- Betegszám: csak három beteg kallódott el a vizsgálat végére.
- A bevezető szakaszban a vérnyomás 137/82 Hgmm-ről 128/78 Hgmm-re csökkent, majd a vizsgálat végére a perindoprilal kezelt csoportban 5/2 Hgmm-rel maradt alacsonyabb a placebo csoportnál.
- A betegek 7%-ánál kellett 4 mg-ra csökkenteni a perindopril dózist.
- A perindoprilcsoportban a primer kombinált végpont relatív rizikója a placebohoz képest 20%-kal csökkent ($p=0,0003$). A placebo csoportban a primer végpontot 603 (10%), a perindoprilcsoportban 488 (8%) beteg érte el; az abszolút rizikó csökkenése 1,9% lett. Szignifikáns eltérés a követés harmadik évétől igazolódott.
- A primer kombinált végpont szignifikánsan a következő előre meghatározott alcsoportokban csökkent: férfiak; életkor ≤ 55 év és > 65 év; az anamnézisben szívinfarktus; függetlenül attól, hogy az anamnézisben revascularisatio történt

vagy sem; függetlenül attól, hogy a beteg hypertoniás vagy nem hypertoniás; nem diabeteses; függetlenül attól, hogy szed-e lipidcsökkentőt; ha β -receptor-blokkolót szed; ha kalciumcsatorna-blokkolót nem szed.

- A szekunder végpontok közül szignifikáns mértékben csökkent az összhalálozás + nem halálos szívinfarktus + instabil angina miatti hospitalizáció + sikeres resuscitációval végződő hirtelen szívhalál (régí primer végpont), cardiovascularis eredetű halálozás + nem halálos szívinfarktus, cardiovascularis mortalitás + nem halálos szívinfarktus + instabil angina (régí szekunder végpont), halálos és nem halálos szívinfarktus, szív-érelgtelenség miatti kórházi kezelés.

A perindoprilt a betegek jól tolerálták; köhögésről 2,7%-uk, intoleranciáról 2,4%-uk számolt be.

Következtetések

- A tartós (4,2 éves) prevenció célú kezelés az ACE-gátló perindoprillal a placebónál hatékonyabban előzi meg a kis kockázatú betegcsoportban általában a szív- és érrendszeri eseményeket.
- A perindopril az eseményeket a vérnyomáscsökkentő és az attól valószínűleg független antiatheroscleroticus (antiischaemiás) hatása révén mérsékli, mivel a végpontok csökkenése a vérnyomáscsökkentés mértékéből számított értéket meghaladja.
- A perindopril preventív hatása az infarktuson átesett betegek körében bizonyult a legkifejezettebbnek, annak ellenére, hogy ezek a betegek kapták a legerélyesebb standard antiischaemiás kezelést.
- Stabil coronariabetegségben 50 beteg négyéves, 8 mg perindoprillal végzett kezelésével egy major cardiovascularis eseményt lehet megelőzni.

IRODALOM

1. Gomma AH, Fox KM, on behalf of the EUROPA Investigators. The EUROPA Trial: design, baseline demography and status of the substudies. *Cardiovasc Drug Ther* 2001;15:169-79.
2. The 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.
3. Myocardial infarction redefined: a consensus documents of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13.

Kommentár

A cardiovascularis események számának csökkentése az orvoslás egyik alapvető feladata. Az EUROPA tanulmányban az előre meghatározott primer és számos szekunder végpontot a reggel adott 8 mg perindopril hatékonyan csökkentette a placebóhoz képest. Az eredmény azért nagyon fontos, mert a kezelt betegcsoport rizikója alacsony volt. Minden coronariabeteg kapjon ezután perindoprilt? Lehet, hogy ezt kellene tenni, de a tanulmányt olvasva több olyan gondolat támadt bennem, amelyet először saját magamnak kell megmagyaráznom, mielőtt a gyógyszert minden, infarktuson átesett betegnek felírnám.

Az előre meghatározott primer végpontot szokatlan dolog megváltoztatni. Ha a diagnosztikus eljárások változását menet közben építik be egy tanulmányba, akkor a vizsgált betegpopuláció már nem homogén (vö. szívinfarktus diagnosztikájának megváltozása). Ha egy betegségben következetes a vizsgálat tervezője, akkor miért engedékeny egy másikban: a hypertonia definíciója a vizsgálat tervezésének és indításának időpontjában sem Európában, sem más kontinensek úgynevezett nyugati típusú társadalmaiban nem a >160/95 Hgmm-es érték, hanem a $\geq 140/90$ Hgmm.

Ha a szívelégtelenség nyilvánvaló klinikuma nem észlelhető, attól a betegnek még lehet csökkent az ejectió frakciója, ezt hívjuk „panaszmentes/tünetmentes” szívelégtelenségnek, vagyis szívelégtelenség szempontjából a kezelt betegcsoport nem homogén. Ezt

tisztázó echokardiográfiás alvizsgálat nem történt. A hazai gyakorlatban viszonylag nagy dózisú perindopril alkalmazása viszonylag kicsi vérnyomáscsökkenést eredményezett az elvileg nem hypertoniás populációban. Diabetes mellitusban a célvérnyomás a megszokottnál alacsonyabb. Kíváncsian várom ezért az előre meghatározott diabeteses alcsoportvizsgálatot, hogy elérték-e a betegcsoportban a célvérnyomást.

Az EUROPA vizsgálat a cardiovascularis megelőzés egyre keskenyebb pallóján egyensúlyoz, hiszen az ischaemiás szívbetegek kezelését illetően manapság már rengeteg bizonyítékkal rendelkezünk. Éppen ezért dicséretes az elért eredmény, hiszen a vizsgált betegpopuláció viszonylag fiatal, kis kockázatú és stabil klinikai állapotú volt. A kombinált primer végponton kívül – nagyon fontos! – a halálos és nem halálos szívinfarktus kockázata is szignifikáns mértékben csökkent. A vizsgálat egy folyamat következő lépéseként (CONSENSUS, SAVE, SOLVD, HOPE, TRACE stb.) tovább tágította az ACE-gátlókkal kapcsolatos ismereteinket. Ezeket a tanulmányokat értelmetlen dolog egymás fölébe helyezni, mert felépítésük jelentős mértékben eltért egymástól. Ha végre ipari érdektől mentesen megtanuljuk az eredményeket a mindennapi életben alkalmazni, akkor nemcsak a jogászok költségvetése, hanem a betegek életkilátása is tovább javulhat!

dr. Nagy Viktor