

ACE-inhibitory a sekundární prevence ICHS

J. Vítovec¹, J. Špinar²

¹I. interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

²Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

Souhrn: Výhody užití inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční ukázaly studie HOPE, EUROPA a PEACE. Studie HOPE zařadila nemocné s vysokým rizikem a velkým množstvím přidružených onemocnění, studie EUROPA s menším množstvím přidružených chorob, ale ve 100 % s prokázanou ICHS. Ve studii EUROPA byla mnohem intenzivnější další farmakologická sekundární prevence: více než 90 % nemocných užívalo antiagregační léčbu, 62 % beta-blokátory a 58 % hypolipidemika. Ve studii PEACE byli nemocní nejméně riziková s vysokým podílem hypolipidemické léčby a st. p. revaskularizací (72 % po revaskularizaci, 70 % užívalo hypolipidemika). Všechny 3 studie prokázaly jednoznačný preventivní účinek inhibitorů ACE v další progresi srdečního selhání a snížení výskytu nového diabetes mellitus, u nejrizikovějších nemocných též významné snížení úmrtnosti.

Klíčová slova: ACE-inhibitory – ICHS – EUROPA – HOPE – PEACE

ACE inhibitors and secondary prevention of IHD

Summary: Studies HOPE, EUROPA and PEACE demonstrated advantages of using angiotensin-converting enzyme inhibitors in a secondary prevention of ischaemic heart disease. Study HOPE enrolled patients at high risk and with a large number of associated diseases, study EUROPA enrolled patients with a lesser number of associated diseases, but with IHD proved in 100 % of patients. Other pharmacological secondary prevention was much more intensive in the EUROPA study, where more than 90 % patients used antiaggregation treatment, 62 % beta-blockers and 58 % hypolipidaemics. Patients at the lowest risk with high portion of hypolipidaemic treatment and after revascularisation were enrolled in the PEACE study (72 % after revascularisation, 70 % received hypolipidaemics). All three studies demonstrated unambiguous preventive effect of ACE inhibitors in further progression of heart failure and decrease of incidence of newly found diabetes mellitus and also significant decrease in mortality in patients at highest risk.

Key words: ACE inhibitors – IHD – EUROPA – HOPE – PEACE

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění zůstávají ve většině vyspělých zemí světa hlavní příčinou úmrtí. Preventivní a léčebná opatření v průběhu několika posledních desetiletí podstatně zlepšila prognózu nemocných. Ve většině vyspělých zemí je dnes samozřejmou součástí léčby ischemické choroby srdeční snaha o maximální revaskularizaci pomocí angioplastiky s nebo bez stentu, nebo aortokoronárním bypassesem. Následuje snaha o následnou maximální preventivní léčbu, která by oddálila další progresi a manifestaci onemocnění. Tato preventivní léčba zahrnuje ru-

tininní podávání antiagregační léčby, beta-blokátorů a statinů [1,2].

Již první velká klinická studie s ACE-inhibitory (CONSENSUS I) ukázala velmi pozitivní výsledky u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, kdy pokud byla příčinou selhání ICHS, tak enalapril snížil úmrtnost z 49 % na 23 % ($p < 0,0001$), ale u nemocných s neischemickou etiologií srdečního selhání pouze z 29 % na 28 % (ns). Ve studiích SOLVD snížil enalapril výskyt infarktu myokardu o 23 %, ve studii SAVE snížil kaptopril výskyt infarktu myokardu o 25 %, nutnost CABG o 22 % a nutnost PTCA o 33 % [3,4].

I další studie s ACE-inhibitory u nemocných s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie (AIRE, TRACE, SOLVD T a další) prokázaly jasný prospěch z léčby u nemocných po infarktu myokardu či známkách ICHS s projevy srdečního selhání. Studie SOLVD P prokázala prospěch z léčby ACE-inhibitory u nemocných s asymptomatickou dysfunkcí levé komory [5,6].

Změnu v pohledu na ACE-I v sekundární prevenci přinesly výsledky studie HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation Study). Studie sledovala 9 541 nemocných, starších 55 let, kteří museli mít buď prokáza-

Tab. 1. Srovnání studie HOPE, EUROPA a PEACE.

Parametr	HOPE (n = 9 297)	EUROPA (n = 12 218)	PEACE (n = 8 290)
• vyřazeno v „run in“	1 035 (9,8 %)	1 437 (10,5 %)	neuveдено
• ženy (%)	27	15	18
• věk (roky)	66	60	64
• infarkt myokardu (%)	53	65	55
• hypertenze (%)	47	27	45
• diabetes mellitus (%)	38	12	17
• hyperlipoproteinémie (%)	66	63	neuveдено
• CABG při randomizaci (%)	25,8	29,4	39
• PTCA při randomizaci (%)	18,0	29,3	42
• antiagregancia (%)	76	92	91
• beta-blokátory (%)	39	62	60
• hypolipidemika (%)	29	58	70
• mortalita na placebo (%)	12,2	6,9	8,1
• mortalita na aktivní léčbě (%)	10,3	6,1	7,2
• doba trvání studie (roky)	4,5	4,2	4,8
• roční mortalita na placebo (%)	2,7	1,6	1,7
• roční mortalita na aktivní léčbě (%)	2,3	1,5	1,5
• začátek studie	XII/93	X/97	XI/96
• konec studie	IV/99	III/03	XII/03
• sledovaný lék	ramipril 10 mg	perindopril 8 mg	trandolapril 4m g
• kontinent, kde bylo zařazeno nejvíce nemocných	Severní Amerika	Evropa	Severní Amerika
• země, kde bylo zařazeno nejvíce nemocných	Kanada	Česká republika	USA

né kardiovaskulární onemocnění (ischemickou chorobu srdeční, mozkovou či dolních končetin), a/nebo museli mít diabetes mellitus a alespoň jeden rizikový faktor ICHS. Do studie bylo zařazeno 38,3 % diabetiků, 46,5 % hyperteniků, 65,8 % nemocných mělo zvýšený cholesterol, 10,8 % bylo po cévní mozkové příhodě a 80,2 % mělo prokázanou ischemickou chorobu srdeční. Nemocní byli randomizováni do ramiprilové (10 mg) nebo placebové skupiny a měli povolenu základní léčbu (ASA, beta-blokátory, statiny). Celková průměrná doba sledování byla 4,5 let. Kombinovaný primární výsledek byl výskyt infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin [7].

Celkem 651 pacientů, kteří užívali ramipril (13,9 %), dosáhlo primárního cíle ve srovnání s 826 pacienty, kteří užívali placebo (17,5 %) (RR 0,78; 95 % CI 0,7 k 0,86; $p < 0,001$).

Léčba ramiprilem snížila výskyt úmrtí z kardiovaskulárních příčin (6,1 % vs 8,1 % ve skupině, která užívala placebo; RR 0,74; $p < 0,001$), výskyt infarktu myokardu (9,9 % vs 12,3 %; RR 0,80; $p < 0,001$), výskyt cévních mozkových příhod (3,4 % vs 4,9 %; RR 0,68; $p < 0,001$), mortalitu z jakýchkoliv příčin (10,4 % vs 12,2 %; RR 0,84; $p = 0,005$), počet revaskularizačních zákroků (16,0 % vs 18,3 %; RR 0,85; $p = 0,002$), výskyt kardiální zástavy (0,8 % vs 1,3 %; RR 0,63; $p = 0,03$), výskyt srdečního selhání (9,0 % vs 11,5 %; RR 0,77; $p < 0,001$) a výskyt komplikací souvisejících s diabetem (6,4 % vs 7,6 %; RR 0,84; $p = 0,03$).

Ramipril signifikantně snížil mortalitu, výskyt infarktu myokardu a cévních mozkových příhod u pacientů s vysokým rizikem vzniku kardiovaskulárních příhod [7,8,9].

Studie **EUROPA** sledovala snížení výskytu kardiovaskulárních příhod

podáváním perindoprilu pacientům se stabilizovanou ischemickou chorobou srdeční. Zařazování byli muži a ženy starší 18 let s dokumentovanou ischemickou chorobou srdeční, bez klinických známek srdečního selhání, kteří dosud neužívali ACE-inhibitory či AII antagonisty. Primárně bylo zařazeno 13 655 nemocných, kteří dostávali 4 mg perindoprilu po dobu 14 dní a pokud dávku dobře snášeli, byla zvýšena na 8 mg po dobu dalších 14 dní. Nemocní nad 70 let měli první týden dávku 2 mg, další týden 4 mg, následováno 8 mg perindoprilu. Pokud nemocní dávku dobře tolerovali, byla provedena randomizace na léčbu 8 mg perindoprilu či placebem.

Úvodní dávku netolerovalo 1 437 (10,5 %) nemocných, kteří byli ze sledování vyřazeni. Hlavní příčiny nezařazení byly intolerance (nejčastěji kašel) – 2,4 %, hypotenze – 2,1 %, hyperkalemie či vzestup kreatininu –

Tab. 2. Hodnoty krevního tlaku ve studiích HOPE, EUROPA a PEACE.

	HOPE	EUROPA	PEACE
• vstupní hodnota TK (mm Hg)	139/79	137/82	133/78
• pokles na placebo o (mm Hg)	0/2	cca 2/1	1,4/2,4
• pokles na aktivní léčbě o (mm Hg)	3/3o 3/1 více než po placebo	cca 7/3o 5/2 více než po placebo	4,4/3,6o 3/1 více než po placebo

1,1 %, špatná compliance – 0,6 % a jiné příčiny – 4,3 %.

Nemocní byli sledováni průměrně 4,2 roku, po ukončení tohoto období byl statisticky vysoce významně (RR o 20 %) snížený výskyt primárního cíle (úmrtí, nefatální IM a resuscitace) u nemocných léčených perindoprilem. Velmi významně – o 39 % – byl snížen výskyt chronického srdečního selhání a o 24 % výskyt infarktu myokardu. Pozitivní efekt perindoprilu byl pozorovatelný u mužů i u žen, u mladších i starších, o osob po infarktu myokardu i bez něj, s hypertenzi i u normotoniců, u diabetiků i nediabetiků, u nemocných po CMP i bez anamnézy CMP, u všech předdefinovaných cílů, a nebyl ovlivněn doprovodnou medikací [10,11,12].

PEACE je multicentrická, randomizovaná dvojité slepá klinická studie, srovnávající léčbu ACE-I trandolaprilem oproti placebo u nemocných s prokázanou ICHS bez známek srdečního selhání s ejekční frakcí nad 0,4 (PEACE). Nemocní nesměli mít nekontrolovanou hypertenzi, labilní diabetes mellitus či kreatinin > 177 µmol/l.

Studie testovala hypotézu (primární cíl studie), zda u nízkého rizikových pacientů s prokázanou ICHS se potvrdí účinnost ACE-I ve srovnání s placebem na snížení úmrtí z kardiovaskulárních příčin či snížení vzniku nefatálního infarktu myokardu. Sekundární cíl studie byl složený: kardiovaskulární úmrtí, nefatální IM a koronární revaskularizace. Do studie bylo zahrnuto 8 290 nemocných [13].

Zařazovací kritéria byla věk 50 a více let, ICHS dokumentovaná infark-

tem myokardu, aortokoronárním bypassesem (CABG) či koronární angioplastikou (PTCA) před více než 3 měsíci, či stenózou nejméně na jedné koronární tepně nad 50 %. Ejekční frakce nad 0,40, normální kinetika levé komory při ventrikulografii či echokardiografickém vyšetření. Nemocný musel tolerovat léčbu ACE-inhibitorem v „run-in“ fázi s více než 80% adherencí k léčbě. Dávka trandolaprilu byla titrována dle tolerance do 4 mg.

Nebyl pozorován efekt na snížení primárního cíle, na celkovou mortalitu či na nový infarkt myokardu. Byl pozorován významný trend na snížení cévních mozkových příhod, statisticky významné snížení hospitalizací či úmrtí na srdeční selhání a statisticky významné snížení výskytu nového diabetes mellitus.

Výsledky studie PEACE byly pro mnohé možná zklamáním, poněvadž se očekával podobný efekt na kardiovaskulární příhody jako ve studiích HOPE či EUROPA [14]. Tyto studie se však v mnohém liší, jak ukazuje tab. 1.

Z tabulky jsou patrné zásadní rozdíly mezi studii. Studie HOPE zařadila nemocné s vysokým rizikem a velkým množstvím přidružených onemocnění, a proto také její průměrná roční mortalita je nejvyšší a jako jediná dosáhla po 4 letech statistické významnosti ($p = 0,003$). Studie EUROPA zařadila ve 100 % nemocné s ICHS, ale s menším množstvím přidružených chorob, mnohem intenzivněji léčené, neboť 59 % bylo při randomizaci po revaskularizaci oproti jen 47 % ve studii HOPE a > 90 % nemocných užívalo antiagregační

léčbu, 62 % beta-blokátory a 58 % hypolipidemika. Podávání hypolipidemik stoupalo ještě během studie. Roční mortalita byla 1,6 % na placebo a po více než 4 letech nedosáhla statistické významnosti ($p = 0,1$). Nemocní ve studii PEACE byli intenzivněji léčeni než nemocní ve studii EUROPA, při randomizaci bylo 72 % nemocných po revaskularizaci (PTCA či CABG) a hypolipidemickou léčbu užívalo 70 % nemocných. Placebová mortalita i mortalita na aktivní léčbě ve studiích EUROPA a PEACE jsou naprosto shodné (roční 1,6 resp. 1,7 % na placebo a 1,5 % na aktivní léčbě, obojí statisticky nevýznamné; $p = 0,1$).

Z pohledu celkové mortality pouze studie HOPE u vysoce rizikových a nedostatečně léčených nemocných prokazuje efekt ACE-I. Ovlivnění úmrtí ve studiích EUROPA a PEACE je obdobné a statisticky nevýznamné [7,10,13].

Při srovnání všech tří studií je patrný téměř 2násobný výskyt kardiovaskulárních příhod ve studii HOPE oproti studii PEACE, podle které je výskyt primárního cíle studie HOPE v placebové větvi studie PEACE o 4 % nižší než na aktivní léčbě ramiprilem! Výskyt primárního cíle studie PEACE nebyl léčbou trandolaprilem ovlivněn, je však třeba upozornit, že i v tomto případě výskyt příhod v placebové větvi studie PEACE je o 1,3 % nižší než v placebové větvi studie EUROPA a výskyt v aktivně léčené skupině je téměř stejný, 8,0 % vs 8,3 %.

Přesto se hledá vysvětlení, a je možné, že svou roli hraje hladina cholesterolu a podávání hypolipide-

mik. ACE-inhibitory a statiny mají některé mechanismy účinku podobné, je to především aktivace lecitin-like oxidačního LDL receptoru, což snižuje oxidaci LDL-částic [8,10]. Je-li koncentrace LDL nízká, mohou ACE-I ztrácet svůj antiaterogenní účinek. Tuto teorii potvrzují především výsledky studie TREND s quinaprilem, kde zlepšení endoteliální dysfunkce po léčbě bylo jen u nemocných s LDL-cholesterolem > 3,0 mmol/l [15].

Ve studii HOPE mělo 65 % nemocných zvýšený cholesterol a jen 23 % nemocných užívalo hypolipidemika. Ve studii EUROPA mělo 63 % nemocných zvýšený cholesterol a 58 % užívalo hypolipidemika. Ve studii PEACE byl průměrný vstupní cholesterol 4,96 mmol/l a 70 % nemocných užívalo hypolipidemika.

Kromě plazmatické koncentrace cholesterolu a užívání hypolipidemik je ještě zajímavé srovnání hodnot krevního tlaku (tab. 2).

Z tab. 2 je patrné, že největší pokles krevního tlaku byl ve studii EUROPA a nejnižší vstupní hodnoty ve studii PEACE. Kde je optimální hodnota krevního tlaku u nemocných s ICHS, není jasné, a jistě bude zajímavé udělat retrospektivní analýzu dat všech 3 studií a zjistit, zda neexistuje J-křivka krevního tlaku pro nemocné s ICHS.

Posledním nezanedbatelným výsledkem studie PEACE je snížení nového výskytu diabetes mellitus z 11,5 % na placebo na 9,8 % na aktivní léčbě ($p = 0,01$), což je snížení o 17 %. To potvrzuje výsledky studie HOPE, kde ramipril proti placebo snížil výskyt nového diabetes mellitus o 34 %, nebo výsledky studie ALLHAT, kde lisinopril snížil výskyt nového diabetes mellitus o 43 % proti chlorthalidonu a o 20 % proti amlodipinu.

Na závěr můžeme shrnout, že ACE-inhibitor by měli užívat všichni nemocní s ischemickou chorobou srdeční, kteří mají alespoň jeden z následujících komplikujících faktorů [16,17,18,19,20]:

- klinické projevy srdečního selhání;
- sníženou ejekční frakci (< 0,45-?);
- TK $\geq 140/90$ mm Hg při léčbě beta-blokátorem;
- diabetes mellitus;
- celkový cholesterol $\geq 5,0$ mmol při léčbě statinem;
- LDL-cholesterol $\geq 3,0$ mmol při léčbě statinem;
- mikroalbuminurii či proteinurii.

Při pohledu na výše uvedená kritéria je jasné, že asi 90 % nemocných s ischemickou chorobou srdeční (po infarktu myokardu) mají užívat ACE-I. Zůstává asi 10 % nemocných, kteří nemají další rizikové faktory a jejich ICHS by byla možná „vyléčena“ angioplastikou či stentem. Tito nemocní by dle evidence based medicine měli užívat statin a beta-blokátor. Dle evropských i českých doporučení by měli mít malou dávku kyseliny acetylsalicylové (mortalitní data nejsou) a my bychom těmto nemocným, pokud to budou tolerovat, měli podati i ACE-inhibitor, protože chceme zabránit rozvoji nového diabetes mellitus a rozvoji srdečního selhání [1,6,11,12,21].

Literatura

1. Backer G, Ambrosioni E, Borch-Jensen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-1610.
2. Cífková R, Horký K, Widimský J et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze (verze 2004). *Hypertenze* 2004; 7: 9-24.
3. Špinar J, Vítovec J, Kubecová L et al. *Klinické studie v kardiologii*. Praha: Grada Publishing 2001.
4. Khalil ME, Basher AW, Brown EJ jr. A Remarkable Medical Story: Benefits of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Cardiac Patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1757-1764.
5. Linhart A. ACE-inhibitory a blokátory AT1-receptorů v aktuální kardiologické farmakoterapii. *Kardiolog Rev (KF)* 2003; 1(4): 25-30.
6. Špinar J, Hradec J, Málek I et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání. *Cor et Vasa* 2001; 43: K123-K138.

7. The HOPE investigators: Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *NEJM* 2000; 342: 145-53.
8. Cífková R. Studie HOPE a MICRO-HOPE. *Kapit Kardiolog* 2001; 3: 30-31.
9. Arnold JMO, Yusuf S, Young J et al. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 2003; 107: 1284-1290.
10. 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: 782-788.
11. Špinar J, Vítovec J. EUROPA přepisuje guidelines. *Kardiolog Rev* 2003; 5: 191-193.
12. Widimský P. Studie EUROPA: Úspěch perindoprilu a české kardiologie. *Cor Vasa* 2004; 46: 7-8.
13. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-2068.
14. Pitt B. ACE inhibitors for patients with vascular disease without left ventricular dysfunction – may they rest in peace? *N Engl J Med* 2004; 351: 2115-2117.
15. Mancini GB, Henry GC, Macaya C. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improved endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996; 94: 1490-1496.
16. Bultas J. Co nového v indikacích inhibitorů ACE. *Kapit Kardiolog* 2000; 2: 20-24.
17. Fiedler J. Inhibitory ACE mají stále co nabídnout. *Remedia* 2003; 13: 93-105.
18. Krupička J. Nové indikace v použití inhibitorů ACE. *Remedia* 2002; 12: 117-121.
19. Šmahelová A. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu v léčbě diabetika. *Vnitř Lék* 2003; 49: 948-951.
20. Špaček R. Inhibitory ACE v léčbě a sekundární prevenci infarktu myokardu. *Remedia* 2002; 12: 102-107.
21. Špinar J, Vítovec J. *Ischemická choroba srdeční*. Praha: Grada Publishing 2003.

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC
www.fnusa.cz
e-mail: jiri.vitovec@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 31. 3. 2005