

# Význam inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu u ICHS

Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc. ■ prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.\*

I. interní kardiologická klinika FN u sv. Anny, Brno

\* Interní kardiologická klinika FN Brno-Bohunice

## Souhrn

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu jsou jednoznačně indikovány v léčbě nemocných se srdečním selháním a hypertenzí. Jako první potvrdila jejich přínos v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční u nemocných bez známek srdečního selhání studie HOPE, kde nemocní s vysokým rizikem a řadou přidružených onemocnění měli významný užitek z léčby ramipilem. Obdobně studie EUROPA ukázala výhody z léčby perindopilem u nemocných s menším množstvím přidružených chorob, ale ve 100 % prokázanou ICHS. Poslední studie PEACE, kde byli nemocní nejméně rizikováni, s vysokým podílem hypolipidemické léčby a po revaskularizaci, sice již neprokázala rozdíl v úmrtí po léčbě trandolapilem, ale došlo u nich ke snížení rozvoje srdečního selhání a výskytu nového diabetes mellitus. Tyto tři studie jasně ukázaly význam léčby inhibitory ACE u nemocných s ICHS.

**Klíčová slova:** inhibitory ACE ■ ICHS ■ HOPE ■ EUROPA ■ PEACE

**P**reventivní a léčebná opatření v průběhu několika posledních desetiletí podstatně zlepšila prognózu nemocných s kardiovaskulárním onemocněním. Ve většině vyspělých zemí je součástí léčby ischemické choroby srdeční snaha o maximální revaskularizaci pomocí angioplastiky (PTCA), v naprosté většině s implantovaným stentem nebo aortokoronárním bypassesem (CABG). Následuje snaha o následnou maximální preventivní léčbu, která by oddálila další progresi a manifestaci onemocnění. Tato preventivní léčba zahrnuje rutinní podávání antiagregační léčby, beta-blokátorů a statinů.<sup>1,2</sup> Inhibitory ACE potlačením tvorby angiotenzinu II a zvýšením koncentrace bradykininu snižují aktivitu cévního redukováného nikotinamidadeninukleotidu (NADPH) a reaktivního kyslíku. Redukují rovněž aktivaci cévního zánětu, endoteliální dysfunkci, progresi aterosklerotického procesu a potlačují aktivaci metaloproteáz 2 a 9. Inhibicí konvertujícího enzymu se zlepší stabilizace ateromatózního plátu, sníží možnost trombotických příhod a lepší fibrinolýza.<sup>3</sup>

Již první velká klinická studie s inhibitory ACE (CONSENSUS I) ukázala velmi pozitivní výsledky u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, v níž enalapril snížil úmrtnost ze 49 na 23 % ( $p < 0,0001$ ), pokud byla příčinou selhání ICHS, ale u nemocných s neischemickou etiologií srdečního selhání pouze ne-signifikantně (z 29 na 28 %).<sup>4</sup> Ve studiích SOLVD snížil enalapril výskyt infarktu myokardu o 23 %, ve studii SAVE snížil captopril výskyt dalšího infarktu myo-

kardu o 25 %, nutnost aortokoronárního bypassu o 22 % a nutnost PTCA o 33 %.<sup>4,5</sup>

Další studie s inhibitory ACE u nemocných s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie (AIRE, TRACE, SOLVD T a další) také prokázaly jasný prospěch z léčby u nemocných po infarktu myokardu či známkách ICHS s projevy srdečního selhání. Studie SOLVD P prokázala prospěch z léčby inhibitory ACE u nemocných s asymptomatickou dysfunkcí levé komory.<sup>6,7</sup>

Změnu v pohledu na inhibitory ACE v sekundární prevenci ICHS přinesly výsledky studie HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation Study). Studie sledovala 9 541 nemocných starších než 55 let, u nichž bylo prokázano kardiovaskulární onemocnění (ischemická choroba srdeční, cévní mozkové příhody, ischemická choroba dolních končetin) nebo diabetes mellitus a alespoň jeden rizikový faktor ICHS. Do studie bylo zařazeno 38,3 % diabetiků, 46,5 % hyperteniků, 65,8 % nemocných mělo zvýšenou koncentraci cholesterolu, 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 (kyseleinou acetylsalicylovou, beta-blokátory, statiny). Celková průměrná doba sledování byla 4,5 roku. Kombinovaným primárním sledovaným parametrem byl výskyt infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin.<sup>8</sup>

Primárního cíle dosáhlo celkem 651 pacientů, kteří užívali ramipril (13,9 %), ve srovnání s 826 pacienty, kteří dostávali placebo (17,5 %) ( $p < 0,001$ ) (obr. 1). Léčba ramiprilem snížila výskyt úmrtí z kardiovaskulárních příčin (6,1 % vs. 8,1 %;  $p < 0,001$ ), výskyt infarktu myokardu (9,9 % vs. 12,3 %;  $p < 0,001$ ), výskyt cévních mozkových příhod (3,4 % vs. 4,9 %;  $p < 0,001$ ), mortalitu z jakýchkoli příčin (10,4 % vs. 12,2 %;  $p = 0,005$ ), počet revaskularizačních zákroků (16,0 % vs. 18,3 %;  $p = 0,002$ ), výskyt kardiální zástavy (0,8 % vs. 1,3 %;  $p = 0,03$ ), výskyt srdečního selhání (9,0 % vs. 11,5 %;  $p < 0,001$ ) a výskyt komplikací souvisejících s diabetem (6,4 % vs. 7,6 %;  $p = 0,03$ ).

Ramipril signifikantně snížil mortalitu, výskyt infarktu myokardu a cévních mozkových příhod u pacientů s vysokým rizikem vzniku kardiovaskulárních příhod.<sup>8-10</sup>

Studie **EUROPA** sledovala vliv perindoprilu u nemocných se stabilizovanou ischemickou chorobou srdeční. Zařazování byli muži a ženy starší než 18 let s dokumentovanou ischemickou chorobou srdeční, bez klinických známek srdečního selhání, kteří dosud neuzívali inhibitory ACE ani blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II. Primárně bylo zařazeno 13 655 nemocných, kteří dostali 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 k léčbě perindoprilem v dávce 8 mg či podávání placebo.<sup>11</sup>

Úvodní dávku netolerovalo 1 437 (10,5 %) nemocných, kteří byli ze sledování vyřazeni. Mezi hlavní příčiny nezařazení patřily intolerance (nejčastěji kašel) (2,4 %), hypotenze (2,1 %), hyperkalémie či vzestup

kreatininu (1,1 %), špatná compliance (0,6 %) a jiné příčiny (4,3 %).

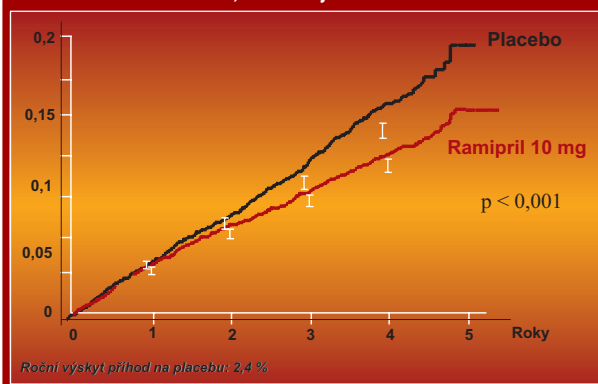
Nemocní byli sledováni průměrně 4,2 roku a po ukončení tohoto období byl u nemocných léčených perindoprilem statisticky vysoce významně snížen (RR o 20 %) výskyt primárního sledovaného parametru (úmrtí, nefatální IM a resuscitace) (obr. 2). Velmi významně (o 39 %) byl snížen výskyt chronického srdečního selhání a o 24 % výskyt infarktu myokardu. Pozitivní efekt perindoprilu byl pozorován u mužů i u žen, u mladších i starších osob i u nemocných po infarktu myokardu či bez něj, u pacientů s hypertenzí i u normotoniců, u diabetiků i nediabetiků, u nemocných po CMP i bez anamnézy CMP, u všech předdefinovaných cílů a nebyl ovlivněn doprovodnou medikací.<sup>11-13</sup>

Studie **PEACE** byla multicentrická, randomizovaná, dvojité slepá klinická studie, srovnávající léčbu inhibitory ACE trandolaprilem oproti placebo u nemocných s prokázanou ICHS bez známek srdečního selhání a s ejection frakcí nad 0,4.<sup>14</sup> Nemocní nesměli mít nekontrolovanou hypertenzi, labilní diabetes mellitus či hodnotu kreatininu  $> 177 \mu\text{mol/l}$ .

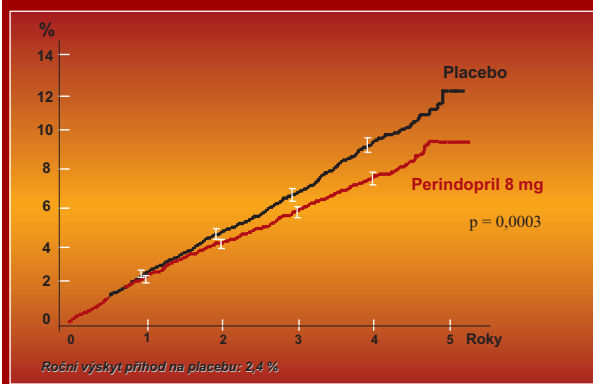
Studie testovala hypotézu (primární cíl studie), zda u pacientů s nízkým rizikem, ale s prokázanou ICHS se potvrdí účinnost inhibitorů ACE ve srovnání s placebem na snížení úmrtí z kardiovaskulárních příčin či snížení vzniku nefatálního infarktu myokardu. Sekundární cíl studie byl kombinovaný: sledování kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního IM a koronární revaskularizace. Do studie bylo zahrnuto 8 290 nemocných.<sup>14</sup>

Zařazovací kritéria byla: věk 50 a více let, ischemická choroba srdeční dokumentovaná infarktem myokardu, aortokoronárním bypassesem (CABG) či koronární angioplastikou (PTCA) před více než třemi mě-

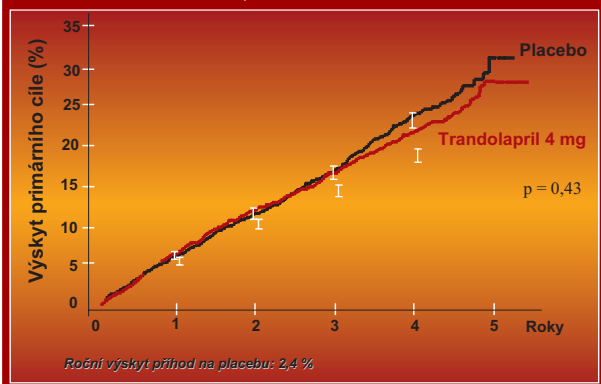
Obr. 1 HOPE: KV mortalita, infarkt myokardu nebo CMP



Obr. 2 EUROPA – KV mortalita + nefatální IM + srdeční zástava



Obr. 3 PEACE: KV mortalita, IM nebo revaskularizace



síci, anebo stenózou nejméně jedné koronární tepny vyšší než 50 %, ejekční frakce > 0,40, normální kinetika levé komory při ventrikulografii či echokardiografickém vyšetření. Nemocný musel tolerovat léčbu inhibítorem ACE 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 (obr. 3). Byl pozorován významný trend ke snížení cévních mozkových příhod, statisticky významné snížení hospitalizací či úmrtí na srdeční selhání a statisticky významné snížení výskytu nového diabetes mellitus.

Výsledky studie PEACE sice nepotvrdily očekávaný dopad na kardiovaskulární příhody, podobný jako

ve studiích HOPE či EUROPA,<sup>14</sup> tyto studie se však v mnohém liší, jak ukazuje tabulka 1.

Z tabulky jsou patrné rozdíly mezi studiemi. 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 čtyřech 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 více než 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 čtyřech letech nedosáhl rozdíl 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. Úmrtnost na placebo i 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;  $p = 0,1$ ).

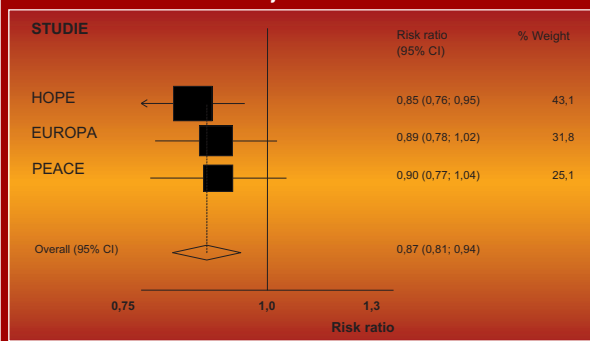
Z pohledu celkové mortality pouze studie HOPE u vysoce rizikových a nedostatečně léčených nemocných prokazuje účinnost inhibitorů ACE. Ovlivnění úmrtí ve studiích EUROPA a PEACE je obdobné a statisticky nevýznamné.<sup>8,11,14</sup>

Při srovnání všech tří studií je patrný jednoznačně příznivý vliv inhibitorů ACE na celkovou mortalitu (obr. 4), ale též téměř dvojnásobný výskyt kardiovaskulárních příhod ve studii HOPE oproti studii PEACE, kdy výskyt primárního sledovaného ukazatele studie HOPE je v placebové větvi studie PEACE o 4 % nižší než při aktivní léčbě ramipilem! Výskyt primár-

Tab. 1 Srovnání studie HOPE, EUROPA a PEACE

Parametr	HOPE (n = 9 297)	EUROPA (n = 12 218)	PEACE (n = 8 290)
Věk (roky)	66	60	64
Infarkt myokardu (%)	53	65	55
Hypertenze (%)	47	27	45
Diabetes mellitus (%)	38	12	17
Hyperlipoproteinémie (%)	66	63	Neuvedeno
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

Obr. 4 ACE-I u ICHS: Metaanalýza – celková mortalita



ního sledovaného ukazatele 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 shodný (8,0 % vs. 8,3 %).

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

Posledním nezanedbatelným výsledkem studie PEACE je snížení nového výskytu diabetes mellitus z 11,5 % u pacientů na placebo na 9,8 % u pacientů aktivně léčených ( $p = 0,01$ ), 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 diabetu o 43 % proti chlorthalidonu a o 20 % proti amlodipinu.

Na závěr můžeme shrnout, že inhibitor ACE by měli užívat všichni nemocní s ischemickou chorobou srdeč-

ní, kteří mají alespoň jeden z následujících komplikujících faktorů:<sup>15-20</sup>

- klinické projevy srdečního selhání,
- asymptomatickou dysfunkci levé komory ( $EF < 0,45$ ),
- krevní tlak  $\geq 140/90$  mm Hg při léčbě beta-blokátorem,
- diabetes mellitus 1. i 2. typu,
- 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 inhibitor ACE má užívat asi 90 % nemocných s ischemickou chorobou srdeční (po infarktu myokardu). Zůstává asi 10 % nemocných, kteří nemají další rizikové faktory a ischemická choroba srdeční by u nich možná mohla být „vyřešena“ angioplastikou či stentem. Tito nemocní by dle „evidence based medicine“ měli užívat statin a beta-blokátor. Dle evropských i českých doporučení by měli užívat též malou dávku kyseliny acetylsalicylové (mortalitní data nejsou). Těmto nemocným doporučíme, pokud to budou tolerovat, podat i inhibitor ACE, protože chceme zabránit rozvoji nového diabetes mellitus a rozvoji srdečního selhání.<sup>1,7,12,13,21</sup>

#### Literatura

1. Backer G, Ambrosioni E, Borch-Jonsen 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. 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.
4. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435.
5. 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.
6. Linhart A. ACE inhibitory a blokátory AT<sub>1</sub>-receptorů v aktuální kardiologické farmakoterapii. *Kardiolog Rev (KF)* 2003;4:25-30.
7. Špinar J, Hradec J, Málek I, Toman J. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání. *Cor Vasa* 2001;43:K123-38.
8. The HOPE investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
9. Cífková R. Studie HOPE a MICROHOPE. *Kap Kardiolog* 2001;3:30-31.
10. 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.
11. 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.
12. Špinar J, Vítovec J. EUROPA přepisuje guidelines. *Kardiolog Rev* 2003;5:191-193.
13. Widimský P. Studie EUROPA: Úspěch perindoprilu a české kardiologie. *Cor Vasa* 2004;46:7-8.
14. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-2068.
15. 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.
16. Bultas J. Co nového v indikacích inhibitorů ACE. *Kap 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. *Vnitřní 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 Publ, 2003;360.