

Krajobraz po PEACE. Czy wszystkie inhibitory ACE działają jednakowo?

The landscape after PEACE. Do all ACE inhibitors act in an identical way?

Stefan Grajek

I Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Poznaniu

Abstract

Analysis of the clinical trials of ACE inhibitors completed to date suggests that vascular protection may not be a class effect and that it can be more or less diversified in the vascular bed with different ACEIs. In this review, the Author discusses the effectiveness of this therapeutic group in stable angina with preserved left ventricular function and presents the pros and cons in the discussion about the class effect. A thorough comparison of designs, study populations, and results of the relevant clinical trials is presented, from the classic studies such as CONSENSUS, SAVE, SOLVD to the more recent ones, often vividly discussed in the literature, such as HOPE, PEACE, QUIET and EUROPA. This comparison appears to confirm the hypothesis of diversified vasoprotective action of ACEIs in the coronary arteries. (Folia Cardiol. 2005; 12: 145–152)

vascular protection, ACEIs, stable angina

Badanie PEACE miało być ostatnim z wielkich badań potwierdzających korzyści leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową bez niewydolności serca.

Opublikowane wyniki zaskoczyły jednak wszystkich. Terapia trandolaprylem w populacji chorych ze stabilną chorobą wieńcową nie spowodowała istotnego zmniejszenia śmiertelności całkowitej, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, nie zmniejszyła również częstości występowania zawałów serca zakończonych i niezakończonych zgonem. Ponadto zastosowanie leku nie wpłynęło na częstość występowania epizodów zatrzymania krążenia, dławicy piersiowej, konieczności wykony-

wania rewaskularyzacji, hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz epizodów mózgowych [1]. Jedynie fakt istotnie rzadszej obecności cukrzycy (0,83; 95% CI: 0,56–0,96) w grupie leczonej odpowiadał uprzednio ujawnionym (a więc i spodziewanym) efektom działania inhibitorów ACE. Wyniki PEACE są sprzeczne z wynikami badań: CONSENSUS [2, 3], SAVE [4, 5], SOLVD *Prevention* i SOLVD *Treatment* [6–8], AIRE [9], TRACE [10], HOPE [11] i EUROPA [12]. W tych dwóch ostatnich badaniach inhibitory ACE okazały się skuteczne również u chorych ze stabilną dławicą piersiową, bez jawnych klinicznie objawów niewydolności serca. Opublikowane po 12 latach wyniki badania SOLVD wykazały nadal istotną redukcję śmiertelności całkowitej zarówno w grupie z jawnymi klinicznie objawami niewydolności serca (SOLVD *Treatment*), jak i w grupie bez tych objawów (SOLVD *Prevention*) [13]. Co więcej, krzywe Kaplana-Meiera w obu podgrupach nieustannie się rozchodziły, co wskazuje na stałe (z biegiem czasu), coraz większe korzyści płynące ze stosowania inhibitorów ACE.

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Stefan Grajek
 os. B. Chrobrego 28/1, 60–681 Poznań
 e-mail: stefan.grajek@sk1.am.poznan.pl
 Nadesłano: 26.08.2004 r. Przyjęto do druku: 23.11.2004 r.

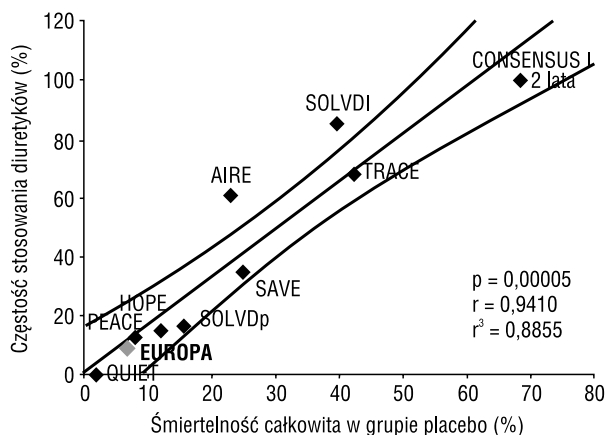
Uwzględniając również wyniki badań oceniających skuteczność tych leków u chorych z ostrym zawałem serca (choć obserwacje trwały znacznie krócej: 5–6 tygodni), takich jak ISIS IV [14] czy GISSI 3 [15], można stwierdzić, że **inhibitory ACE okazały się skuteczne w leczeniu każdej klinicznej postaci choroby niedokrwiennej serca.**

W wymienionych wyżej badaniach dowiedziono skuteczności działania inhibitorów ACE poprzez istotną redukcję „twardych punktów końcowych”. Należy także wspomnieć o badaniach, które choć wykazały istotne zmniejszenie jedynie „złożonych miękkich punktów końcowych”, to jednak była to redukcja w szczególnych populacjach osób z chorobą niedokrwinną — chorych po rewaskularyzacji tętnic wieńcowych: QUO VADIS [16] i APRES [17]. **Czy zatem wyniki badania PEACE podważyły wiarę w skuteczność leczenia inhibitorami ACE osób z chorobą niedokrwinną serca?**

Pitt [18], analizując wyniki PEACE, przypomniał, że w badaniu QUIET stosowanie chinaprylu u osób z chorobą niedokrwinną serca i prawidłową czynnością lewej komory okazało się również nieskuteczne [19]. W dyskusji (również w Internecie) po badaniu PEACE najczęściej podkreślano, iż negatywny wynik może wiązać się z zastosowaniem trandolaprylu u chorych ze stabilną dławicą piersiową i z niskim ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, z prawidłową (> 40%) frakcją wyrzutową, intensywnie leczonych β -blokerami, kwasem acetylosalicylowym i statynami. Powstało zatem bardzo istotne pytanie: czy powyższe cechy kliniczne ograniczają, a nawet całkowicie eliminują korzyści płynące ze stosowania inhibitorów ACE? Podkreślano również niewystarczającą moc statystyczną badania dla tak zdefiniowanej populacji oraz możliwość zastosowania zbyt małej dawki trandolaprylu. Najbardziej, przynajmniej, niechętnie zwracano uwagę na możliwość zróżnicowanego efektu działania inhibitorów ACE. Wynika to z faktu, iż „efekt klasy”, choć kwestionowany [20], jest nadal powszechnie akceptowany.

Celem artykułu jest analiza powyższych argumentów i próba znalezienia odpowiedzi na pytanie o skuteczność stosowania inhibitorów ACE w stabilnej dławicy piersiowej bez dysfunkcji lewej komory serca.

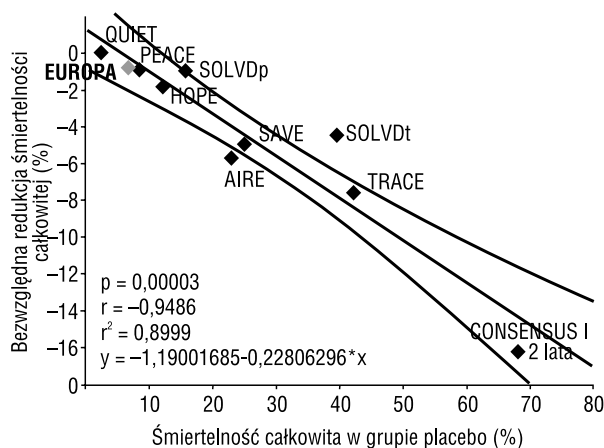
Bez wątpliwa rację ma Pitt, podkreślając wpływ charakterystyki badanej populacji na uzyskane wyniki. Nie tylko wiek, rozkład płci czy częstość występowania znanych czynników ryzyka, ale również równolegle stosowane leczenie farmakologiczne i śmiertelność w grupie osób przyjmujących placebo informują o charakterze badanej populacji. Na



Rycina 1. Zależność między śmiertelnością całkowitą a częstością stosowania diuretyków

Figure 1. Mortality and diuretic use

przykład leki moczopędne stosuje się znacznie częściej w populacjach o wysokim odsetku chorych z jawną niewydolnością serca. Wiadomo, że u chorych z tej grupy ryzyko zgonu jest wysokie. Zależność tę przedstawiono na rycinie 1. W analizie uwzględniono wszystkie duże badania, w których stosowano inhibitory ACE, z przynajmniej 2-letnim okresem obserwacji. W badaniach tych chorobę niedokrwinną serca stwierdzano u 80–100% pacjentów. W badaniu CONSENSUS u wszystkich chorych stosowano leki moczopędne (chorzy zaliczeni do III/IV klasy wg NYHA), zaś w badaniu QUIET praktycznie u nikogo (z założenia byli to chorzy bez cech niewydolności serca). Uwzględniając fakt, iż u części pacjentów podawanie leków moczopędnych było zapewne częścią terapii nadciśnieniowej (konieczność jej stosowania również pośrednio informuje o stopniu zaawansowania choroby nadciśnieniowej), nie można pominąć w dużym stopniu istotnej i dodatniej korelacji między odsetkiem pacjentów leczonych preparatami moczopędnymi a śmiertelnością w grupie osób przyjmujących placebo. Odsetek chorych przyjmujących leki moczopędne pośrednio informuje przede wszystkim o wielkości podgrupy z niewydolnością serca, a ponadto sam fakt ich podawania może także, prowadząc do hipokaliemii, zwiększać ryzyko nagłego zgonu i wywoływać wzrost śmiertelności [21]. Trudno zatem w danym badaniu nie traktować odsetka chorych leczonych preparatami moczopędnymi jako wskaźnika informującego o ryzyku zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Z ryciny 1 wynika również, że analizowane badania można arbitralnie podzielić na trzy kategorie obejmujące: populacje o wysokim ryzyku zgonu (> 20% w grupie osób przyjmujących pla-



Rycina 2. Zależność między śmiertelnością całkowitą a bezwzględną redukcją śmiertelności całkowitej

Figure 2. Absolute mortality reduction in relation to total mortality in the placebo group

cebo): SAVE, AIRE, TRACE, SOLVD *Treatment*, CONSENSUS; populacje o umiarkowanym ryzyku zgonu (10–20% w grupie osób przyjmujących placebo): SOLVD *Prevention*, HOPE; populacje o niskim ryzyku zgonu (< 10% w grupie osób przyjmujących placebo): PEACE, EUROPA, QUIET.

Z kolei, jak wynika z danych przedstawionych na rycinie 2, bezwzględna redukcja śmiertelności po leczeniu ściśle koreluje ze śmiertelnością w grupie przyjmującej placebo: $r = -0,9486$, $r^2 = 90\%$. Skuteczność leczenia inhibitorem ACE — mająca odzwierciedlenie w redukcji śmiertelności całkowitej — jest tym większa, im wyższe jest ryzyko zgonu w badanej populacji. Nie dziwi zatem fakt, że we wszystkich omawianych badaniach obejmujących populacje o niskim ryzyku zgonu (PEACE, EUROPA, QUIET) nie uzyskano istotnego zmniejszenia śmiertelności całkowitej po leczeniu inhibitorem

ACE. Zasada ta zapewne dotyczy wielu innych badań oceniających wpływ różnych leków na śmiertelność. Coraz mniejsze wskaźniki śmiertelności w populacji ogólnej, lepsze i nowocześniejsze leczenie z jednoczesnym testowaniem leków u chorych, u których ryzyko zgonu jest niskie, powodują, iż zaledwie około 15% dużych randomizowanych badań spełnia postulat istotnej statystycznie redukcji śmiertelności całkowitej. W tej sytuacji istotnego znaczenia nabierają złożone punkty końcowe [22].

Analiza porównawcza na tym poziomie wskazuje na istnienie zasadniczych różnic w obrębie poszczególnych badań. O ile w badaniu EUROPA zarejestrowano istotną redukcję złożonych punktów końcowych, o tyle w badaniach PEACE i QUIET w zakresie żadnego ze złożonych punktów końcowych nie obserwowano znamiennej zmniejszenia. W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę populacji z badań obejmujących grupy chorych o niskim ryzyku śmiertelności (PEACE, EUROPA, QUIET) oraz z badania HOPE (umiarkowane ryzyko), ponieważ badanie to — podobnie jak pozostałe — obejmowało w dużej mierze osoby ze stabilną chorobą wieńcową bez cech niewydolności serca i z prawidłową frakcją wyrzutową (PEACE, QUIET, HOPE; EF > 40%). Jak wynika z tabeli 1, średni wiek badanych i rozkład płci były podobne. Analizowane czynniki ryzyka w populacji badania EUROPA występowały wyraźnie rzadziej nie tylko w porównaniu z badaniem HOPE, ale także z badaniami PEACE i QUIET. Śmiertelność w grupie osób przyjmujących placebo była największa w badaniu HOPE (12,2%) i zdecydowanie najniższa w badaniu QUIET (3,2% — populacja bardzo niskiego ryzyka). Śmiertelność całkowita w badaniu EUROPA w grupie otrzymującej placebo była nawet niższa niż w badaniu PEACE — 6,9% vs. 8,1%. Mimo tak niskiego ryzyka wyjściowego w badaniu EUROPA udało się, stosując

Tabela 1. Charakterystyka badanej populacji

Table 1. Baseline characteristics

	HOPE	EUROPA	PEACE	QUIET
Wiek (lata)	66	60	64	58
Kobiety	27	15	18	18
Rozpoznana choroba wieńcowa (%)	80	100	100	100
Przebyty zawał serca	53	65	55	49
Miażdżycza tętnic obwodowych (%)	43	7	—	—
Udar mózgu (%)	11	3	7	—
Cukrzyca (%)	38	12	17	16
Nadciśnienie tętnicze	47	27	46	47
Hipercholesterolemia (%)	66	63	—	—
Śmiertelność całkowita w grupie placebo	12,2	6,9	8,1	3,2

Tabela 2. Dane dotyczące terapii zastosowanej w badaniach HOPE, EUROPA, PEACE i QUIET**Table 2.** Therapy data in the HOPE, EUROPA, PEACE and QUIET trials

	HOPE	EUROPA	PEACE	QUIET
Kwas acetylosalicylowy	75,3%	92%	90%	73%
β -blokery	39%	58%	70%	26%
Statyny	28%	58% (69% po 3 latach)	70%	0,1%
Rewaskularyzacja (CABG/PTCA)	43,4%	58,5%	72%	100% (PTCA)
Śmiertelność sercowo-naczyniowa w grupie placebo	8,1%	4,1%	3,7%	1,5%

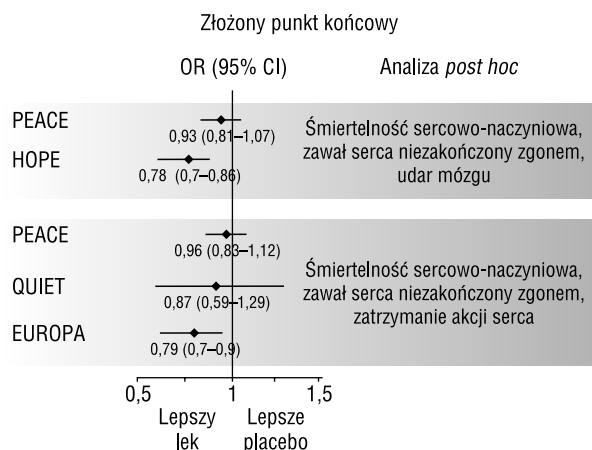
CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe; PTCA (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*) — przeszćkorna angioplastyka naczyń wieńcowych

peryndopryl, doprowadzić do dalszego zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego. Trudno jest zatem tłumaczyć brak skuteczności trandolaprylu w badaniu PEACE stosowaniem leku w populacji małego ryzyka.

Na rycinie 3 zestawiono oszacowane w badaniu PEACE (dodatkowo analiza *post hoc*) wartości ilorazów szans dla złożonych punktów końcowych, analogicznych do stosowanych w badaniu HOPE, EUROPA oraz QUIET. Jak wynika z zestawienia, porównanie to wypada niekorzystnie dla badań PEACE i QUIET. Składowe złożonych punktów końcowych mogą się istotnie zmniejszać w wyniku naczynioprotekcyjnego działania inhibitorów ACE oraz mogą być zredukowane w następstwie równoczesnego stosowania leczenia farmakologicznego i niefarmakologicznego. W tabeli 2 przedstawiono dane na temat zastosowanej terapii w omawianych badaniach. Rodzaj leczenia farmakologicznego był bardzo podobny w badaniach PEACE i EUROPA i wyraźnie mniej intensywny w badaniach HOPE

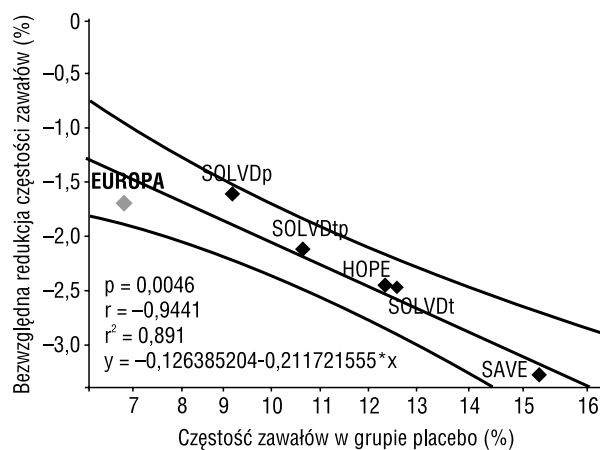
i QUIET. Z kolei w badaniach PEACE i QUIET zwraca uwagę większy odsetek chorych po rewaskularyzacji (odpowiednio 72% i 100%), co mogło zmniejszyć możliwość uchwycenia efektów działania inhibitora ACE w tych populacjach. W pogłębionej analizie wyników badania EUROPA dowiedziano, że skuteczność leczenia peryndoprylem była podobna i istotna zarówno u chorych z uprzednio przeprowadzoną rewaskularyzacją, jak i bez niej [23], zaś w badaniu HOPE leczenie ramiprylem istotnie zmniejszało konieczność wykonywania rewaskularyzacji [11]. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych była najwyższa w badaniu HOPE, niezwykle niska w badaniu QUIET i niemal identyczna w badaniach EUROPA i PEACE. Dane przedstawione w tabeli 2 świadczą, że towarzyszące terapii inhibitorem ACE leczenie farmakologiczne w jednoznaczny sposób nie wpłynęło na istotność uzyskanych wyników w czterech ocenianych badaniach, choć leczenie było najbardziej intensywne i niemal identyczne w badaniach EUROPA i PEACE. Argument o intensywnym leczeniu choroby wieńcowej, zwłaszcza preparatami hipolipemizującymi, osłabiającym rzekomo skuteczność leczenia inhibitorem ACE w populacji niskiego ryzyka, nie wydaje się zatem dostatecznie uzasadniony. W podobnej populacji i przy podobnej równoczesnej farmakoterapii peryndopryl w przeciwieństwie do trandolaprylu okazał się skuteczniejszy. Chinapryl w populacji bardzo małego ryzyka (śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych — 1,5%), nieleczonej jednak statynami i w niewielkim odsetku leczonej β -blokerami, lecz obejmującej osoby, u których uprzednio wykonano PTCA, okazał się również nieskuteczny.

Pomimo niejasności w zasadach konstruowania złożonych punktów końcowych ich zastosowanie bez wątplenia zwiększa precyzję oceny wyników badania [22]. Można zatem zastanowić się, na ile niewystarczająca moc statystyczna badań mogła

**Rycina 3.** Wartości ilorazów szans dla złożonych punktów końcowych**Figure 3.** Odds ratios for composite end-points

determinować uzyskane wyniki. W badaniu PEACE ($n = 8290$) bezwzględna różnica występowania złożonego punktu końcowego wynosiła 0,3% (trandolapryl: 344/8,3%; placebo: 353/8,6%). Aby ta różnica stała się istotna statystycznie, liczba badanych musiałaby przekroczyć 500 000 ($2 \times 270\,167$). Zróbmy założenie odwrotne — przy niezmięnionej liczbie badanych, aby osiągnąć poziom istotności ($p < 0,05$), bezwzględna różnica powinna wzrosnąć do 1,72%. Należy przypomnieć, że w przypadku badania EUROPA ($n = 13\,650$) różnica ta wynosiła 1,9%, zaś w badaniu QUIET ($n = 1750$) bezwzględna różnica w złożonym punkcie końcowym wynosiła 0,7% (chinapryl: 48/5,5%; placebo: 54/6,2%). Aby osiągnąć poziom istotności statystycznej, liczba badanych powinna przekroczyć 35 000 ($2 \times 17\,936$), zaś przy podobnym jak wyżej założeniu odwrotnym, różnica ta musiałaby wzrosnąć do 1,47%. To oczywiście, że powyższe uproszczone, choć dopuszczalne [24], wyliczenia trzeba traktować orientacyjnie. Gdyby jednak skuteczność obu leków w badanych populacjach PEACE i QUIET była większa (odpowiednio 0,3% vs. 1,72% oraz 0,7% vs. 1,4%), teoretyczny wymóg istotnego zwiększenia liczby chorych byłby nieuzasadniony. Nie można zatem mówić o zbyt słabej mocy statystycznej obu badań w interpretacji wyników.

Dotychczasowa analiza sugeruje, że naczynioprotekcyjne działanie inhibitorów ACE może być zróżnicowane i nie jest wykluczone, że zróżnicowanie to może dotyczyć poszczególnych obszarów naczyniowych. We wszystkich analizowanych badaniach szczególnym klinicznym następstwem zmian w obrębie tętnic wieńcowych jest zawał serca zakończony lub niezakończony zgonem. Na rycinie 4 przedstawiono w dużym stopniu istotną i ujemną zależność między bezwzględną redukcją zawałów (zakończonych i niezakończonych zgonem) a częstością ich występowania w grupach przyjmujących placebo. W analizie uwzględniono tylko te badania, w których oceniano powyższy parametr i w których doszło do jego istotnej redukcji pod wpływem leczenia inhibitorami ACE. Podobnie jak w przypadku śmiertelności całkowitej (ryc. 2), bezwzględna redukcja ryzyka wystąpienia zawału jest tym większa, im większy odsetek chorych z zawałem serca zakończonym i niezakończonym zgonem obserwowano w grupie osób przyjmujących placebo. Zależność ta jest bardzo silna i na podstawie wyliczonego równania regresji, znając liczbę chorych z zawałem serca w grupie osób przyjmujących placebo, można oszacować spodziewaną bezwzględną redukcję zawałów pod wpływem zastosowania danego inhibitora ACE z 90-procentowym



Rycina 4. Zależność między bezwzględną redukcją zawałów a częstością ich występowania w grupie przyjmującej placebo

Figure 4. Absolute infarct rate reduction in relation to infarct rate in the placebo group

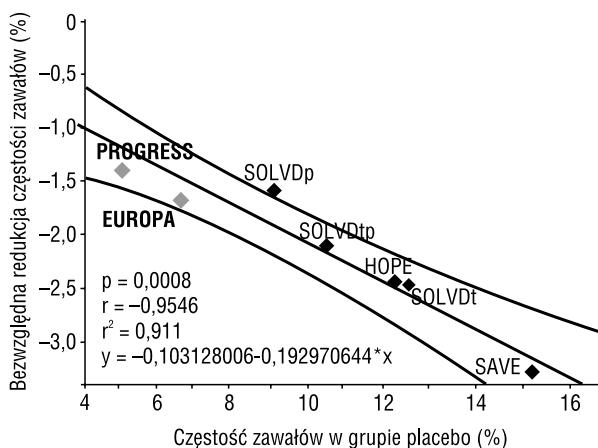
prawdopodobieństwem. Badanie PROGRESS zaprojektowano w celu oceny wpływu terapii peryndoprylem z nierandomizowaną możliwością dołączenia indapamidu na częstość incydentów mózgowych w populacjach z prawidłowym i podwyższonym ciśnieniem tętniczym [25]. W odrębnej subanalizie McMahon i Chalmers [26] wykazali, że tzw. poważne incydenty wieńcowe składające się przede wszystkim z zawałów niezakończonych zgonem i zgonów z powodu choroby wieńcowej (z reguły ostry zawał serca) występowały w badaniu PROGRESS w grupie leczonej peryndoprylem istotnie rzadziej, a ich częstość była porównywalna z obserwowaną w grupie leczonej ramiprylem w badaniu HOPE (ryc. 5). Z bardzo dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że naczynioprotekcyjne działanie w obszarze tętnic wieńcowych (niezależne od obniżenia ciśnienia tętniczego) wynika przede wszystkim z działania peryndoprylu, a nie indapamidu. Dostatecznie usprawiedliwia to włączenie wyników z badania PROGRESS do dalszej analizy, której rezultaty przedstawiono na rycinie 6. Na jej podstawie można stwierdzić, że rezultaty badania PROGRESS doskonale mieszczą się w 95-procentowym przedziale ufności krzywej regresji wykreślonej dla pozostałych badań. Wskaźnik korelacji praktycznie nie zmienił się: $r = -0,944$ vs. $r = -0,954$, co potwierdza zasadę, iż stopień redukcji zależy w sposób odwrotnie proporcjonalny od częstości występowania zawału w grupie osób przyjmujących placebo. Jeżeli na tak wykreślonej zależności nanieść wyniki badań, w których nie uzyskano istotnej redukcji zawału pod wpływem leczenia inhibitorem

	Liczba incydentów/liczba badanych			Redukcja ryzyka HR (95% CI)
	Badany lek	Placebo		
HOPE				
Udar mózgu	156/4645	226/4652	◆	32% (16–44%)
Poważne incydenty wieńcowe	459/4645	570/4652	◆	19% (9–29%)
Zastoinowa niewydolność serca	417/4645	535/4652	◆	23% (13–33%)
PROGRESS				
Udar mózgu	307/3051	420/3054	◆	28% (17–38%)
Poważne incydenty wieńcowe	115/3051	154/3054	◆	26% (6–42%)
Zastoinowa niewydolność serca	113/3051	151/3054	◆	26% (5–42%)

[MacMahon S., Chalmers J. Eur. Heart J. 2003; 24: 391]

Rycina 5. Redukcja ryzyka udaru, poważnych incydentów wieńcowych i niewydolności serca w badaniach HOPE i PROGRESS

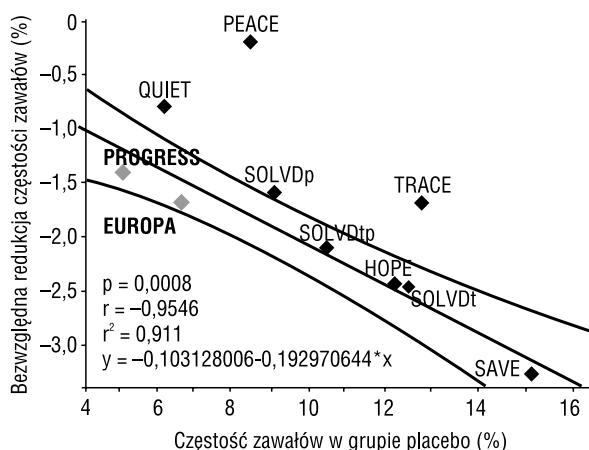
Figure 5. Stroke, major coronary events and heart failure risk reduction in the HOPE and PROGRESS trials



Rycina 6. Zależność między bezwzględną redukcją zawałów a częstością ich występowania w grupie przyjmującej placebo — analiza z uwzględnieniem badania PROGRESS

Figure 6. Absolute infarct rate reduction in relation to infarct rate in the placebo group — analysis including the PROGRESS study

ACE, to wyraźnie widać, że rezultaty badań QUIET, PEACE i TRACE znacznie odbiegają od oszacowanego 95-procentowego przedziału ufności (ryc. 7). W przypadku zastosowania chinaprylu (QUIET) i trandolaprylu (PEACE, TRACE) redukcja zawałów zakończonych i niezakończonych zgonem jest zbyt mała w porównaniu z oczekiwanymi wynikami. W badaniach PROGRESS i EUROPA odsetki chorych z zawałami serca w grupie przyjmującej placebo były najniższe (5,04% i 6,1%), a jednak podawanie pe-

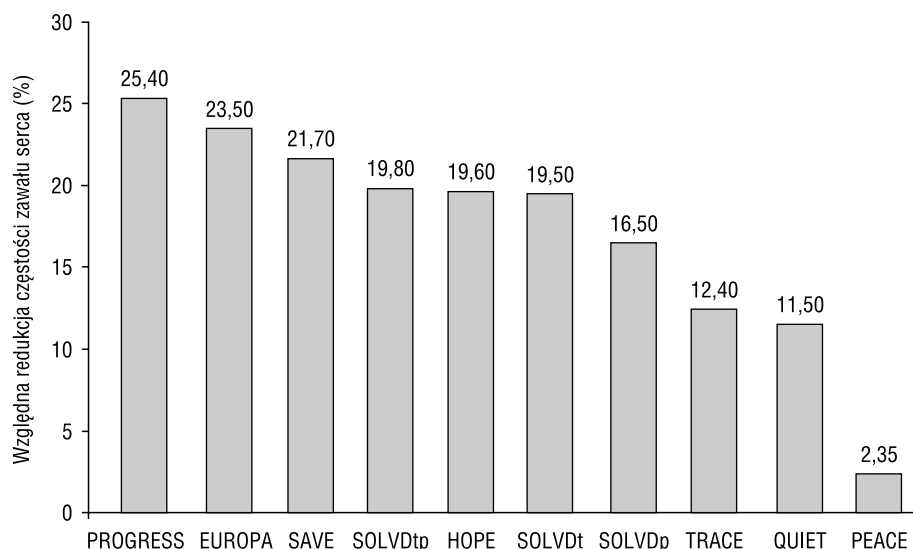


Rycina 7. Zależność między bezwzględną redukcją zawałów a częstością ich występowania w grupie przyjmującej placebo — analiza z uwzględnieniem badań QUIET, PEACE i TRACE

Figure 7. Absolute in farct rate reduction in relation to infarct rate in the placebo group — analysis including the QUIET, PEACE and TRACE trials

ryndoprylu spowodowało istotne zmniejszenie liczby zawałów o odpowiednio 1,24% i 1,6%. Przedstawiając bezwzględną różnicę w postaci względnej redukcji (ryc. 8) częstości zawałów w grupie leczonej danym inhibitorem ACE, można porównać ich skuteczność w poszczególnych badaniach. Jak wynika z zestawienia, najskuteczniejszą naczynioprotekcją w obrębie krążenia wieńcowego wyróżnia się peryndopryl, zaś najsłabszą (nieistotną) chinapryl i trandolapryl. **Powyższa analiza dowodzi, iż przynajmniej w odniesieniu do krążenia wieńcowego podtrzymywanie przekonania o istnieniu „efektu klasy inhibitorów ACE” jest już chyba nieuzasadnione.**

Argumentem przeciw zaprezentowanej hipotezie, który warto rozważyć, jest argument zastosowania zbyt małej, a więc niewłaściwej, dawki chinaprylu i trandolaprylu. Do uzyskania naczynioprotekcyjnego efektu konieczne jest z reguły podawanie większych niż hipotensyjne dawek inhibitorów ACE. W badaniach eksperymentalnych dowiedziono, że hamowanie proliferacji śródbłonna najsilniej koreluje ze stopniem supresji enzymu konwertującego w ścianie naczyń [27]. W badaniu TREND [28] udokumentowano korzystny wpływ chinaprylu na śródbłonek tętnic wieńcowych po 6 miesiącach podawania leku w dawce 40 mg/d., choć 21% chorych odsta- wiło lek. Należy przypomnieć, że w badaniu QUIET dawka chinaprylu wynosiła 20 mg/d., zatem nie można wykluczyć, że jej zwiększenie pozwoliłoby uzyskać istotną redukcję klinicznych zdarzeń. W bada-



Rycina 8. Porównanie względnej redukcji częstości zawałów w grupie stosującej inhibitor ACE w różnych badaniach
Figure 8. Comparison of relative myocardial infarction rate reduction in the ACEI group in selected trials

niu SECURE [29] naczynioprotekcyjne działanie ramiprylu udokumentowano, stosując dawkę 10 mg/d., natomiast podawanie leku w dawce 5 mg/d. nie wiązało się z istotnym wpływem. Potwierdzeniem tej tezy jest także powodowany brakiem dostatecznej skuteczności fakt przedwczesnego zakończenia badania HOPE w grupie, w której oceniano skuteczność zastosowania ramiprylu w dawce 5 mg/d. W badaniu EUROPA peryndopryl podawano w dawce 8 mg/d. Nie można zatem wykluczyć możliwości, że

trandolapryl zastosowany w większej dawce (np. 8 mg/d.) okazałby się również lekiem skutecznym. Postulat przyjmowania większych dawek chinaprylu i trandolaprylu oraz ocena takiego postępowania w dłuższym okresie wymaga jednak przeprowadzenia odrębnych badań. **Nie ma więc aktualnie racjonalnych podstaw do jego uznania i hipoteza o zróżnicowanym działaniu naczynioprotekcyjnym poszczególnych inhibitorów ACE na tętnice wieńcowe wydaje się uzasadniona.**

Streszczenie

Analiza dotychczas przeprowadzonych badań sugeruje, że naczynioprotekcyjne działanie inhibitorów ACE może być zróżnicowane i że zróżnicowanie to może dotyczyć odmiennych obszarów naczyniowych. Celem artykułu jest próba znalezienia odpowiedzi na pytanie o skuteczność stosowania inhibitorów ACE w stabilnej dławicy piersiowej bez upośledzonej czynności lewej komory serca oraz przedstawienie racjonalnych argumentów w dyskusji na temat tzw. „efektu klasy” tej grupy leków. Dokonano wnikliwej analizy założeń, badanych populacji i wyników wszystkich dużych prób klinicznych, począwszy od klasycznych badań CONSENSUS, SAVE, SOLVD, do przeprowadzonych w ostatnich latach i budzących żywe reakcje wyników badań HOPE, PEACE, QUIET i EUROPA. W świetle przedstawionej analizy porównawczej hipoteza o zróżnicowanym działaniu naczynioprotekcyjnym poszczególnych inhibitorów ACE na tętnice wieńcowe wydaje się uzasadniona. (Folia Cardiol. 2005; 12: 145–152)

działanie naczynioprotekcyjne, inhibitory ACE, stabilna dławica piersiowa

Písmiennictwo

1. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2058–2068.
2. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N. Eng. J. Med.* 1987; 316: 1429–1435.
3. Swedberg K., Kjeksus J., Snapinn S. For the CONSENSUS I investigators. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten years follow-up of CONSENSUS I. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 136–139.
4. Pfeffer M., Braunwald E., Moye L i wsp. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Eng. J. Med.* 1992; 327: 669–677.
5. Ruthefort J., Pfeffer M., Moye L. i wsp. Effect of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of SAVE. *Circulation* 1994; 90: 1731–1738.
6. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N. Eng. J. Med.* 1991; 325: 293–302.
7. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N. Eng. J. Med.* 1992; 327: 687–691.
8. Yusuf S., Pepine C., Graces C. i wsp. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fraction. *Lancet* 1992; 340: 1173–1178.
9. AIRE Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821–828.
10. Kober L., Torp-Pedersen Ch., Carlsen J. i wsp. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Eng. J. Med.* 1995; 333: 1670–1676.
11. The HOPE Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril on cardiovascular events in high risk patients. *N. Eng. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
12. The EUROPA Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized double-blind, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
13. Jong Ph., Ysuuf S., Rousseau M. i wsp. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003; 361: 1843–1848.
14. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (ISIS-4). A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669–686.
15. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994; 343: 1115–1122.
16. Oosterga M., Voors A., Pinto Y.M. Effects of quinapril on clinical outcome after coronary artery bypass grafting (The QUO VADIS Study). *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 542–546.
17. Kjoller-Hansen L., Seffensen R., Grande P. The angiotensin-converting enzyme inhibition post revascularization study (APRES). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 881–888.
18. Pitt B. ACE inhibitors for patients with vascular disease without left ventricular dysfunction — may they rest in PEACE? *N. Eng. J. Med.* 2004; 351: 2115–2117.
19. Pitt B., O'Neill B., Feldman R. i wsp. 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: 1058–1063.
20. Furberg C., Pitt B. Are all angiotensin-converting enzyme inhibitors interchangeable? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 1456–1560.
21. Siscovick D., Raghunathan T., Psaty B. i wsp. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N. Eng. J. Med.* 1994; 330: 1852–1857.
22. Freernantle N., Calvert M., Wood J. i wsp. Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty? *JAMA* 2003; 289: 2554–2559.
23. Fox K.F. Management of coronary artery disease: implications of the EUROPA trial. *Br. J. Cardiol.* 2004; 11: 195–204.
24. Moye L.A. Statistical reasoning in medicine. The intuitive p-value primer. Springer 2000; 130–131.
25. Collaborative Group. Randomised trial of a prindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
26. MacMahon S., Chalmers J. Blood pressure lowering and ACE inhibition for the avoidance of cardiac and cerebral events. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 391–393.
27. Rakugi H., Wang D., Dzau V. i wsp. Potential importance of tissue angiotensin-converting enzyme inhibition in preventing neointima formation. *Circulation* 1994; 90: 449–455.
28. Mancini G., Henry G., Macaya C. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction Study). *Circulation* 1996; 94: 258–265.
29. Lonn E., Yusuf S., Dzavik V. i wsp. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 919–925.