

# Inhibitory konwertazy angiotensyny w leczeniu choroby niedokrwiennej serca — w oczekiwaniu na EUROPE

Waldemar Banasiak

Klinika Kardiologii Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu

Choroba niedokrwienność serca (IHD, *ischaemic heart disease*) jest aktualnym problemem społecznym nie tylko ze względu na powszechne występowanie tego schorzenia i związane z tym koszty, ale także z powodu niewystarczającego działania dotychczas stosowanego leczenia farmakologicznego i nefarmakologicznego. Terapia ta — poza nielicznymi wyjątkami — nie spełnia najważniejszego celu, jakim jest przedłużanie życia pacjentom. Bezpośrednia i indywidualna ocena celu leczenia jest bardzo trudna, jeśli nie niemożliwa do zrealizowania, ponieważ na efekty trzeba najczęściej czekać wiele lat. Dlatego w codziennej praktyce zarówno lekarze, jak i pacjenci dążą do wyeliminowania dolegliwości dławicowych, a co za tym idzie — poprawy jakości życia, która z punktu widzenia chorego jest niezwykle istotna. Nie można jej jednak utożsamiać z wydłużeniem życia i zmniejszeniem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Populacja osób z IHD jest bardzo zróżnicowana. Obejmuje ona zarówno pacjentów, u których dolegliwości dławicowe wystąpiły pierwszy raz w życiu lub pojawiają się od wielu lat od czasu do czasu, jak i chorych po przebytym zawale serca, z objawami niewydolności serca, po zabiegach rewaskularyzacyjnych, czy też takich, którzy przeżyli incydent nagłego zatrzymania krążenia. Choroba niedokrwienność serca charakteryzuje się współwystępowaniem wielu czynników ryzyka oraz schorzeń, które nie tylko determinują ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego, ale także sposób leczenia. Lekarze zajmują się przeważnie pacjentami, u których występują objawy, a którzy stanowią zaledwie „czubek

góry lodowej” wszystkich osób z IHD. Wynika to z faktu, że zarówno chorzy, jak i lekarze uznają potrzebę leczenia IHD w sytuacji pojawienia się dolegliwości dławicowych, natomiast nie reagują, gdy rozpoznaje się asymptomatyczną IHD. Problem polega na tym, że aktualnie obowiązujące standardy nie precyzują sposobu rozpoznawania asymptomatycznej IHD, a tym bardziej zasad terapii.

Według współczesnych standardów celem leczenia stabilnej IHD jest całkowite lub niemal całkowite wyeliminowanie bólu dławicowego oraz powrót do prawidłowej aktywności i wydolności fizycznej chorych przy minimalnych działaniach niepożądanych. Lecząc pacjentów z IHD, zawsze warto pamiętać o następującym schemacie postępowania [1]:

- A — *Aspirin and Antianginal therapy* (stosowanie kwasu acetylosalicylowego i leków przeciwdławicowych);
- B — *Beta blocker and Blood pressure* (stosowanie  $\beta$ -blokerów i kontrola ciśnienia tętniczego);
- C — *Cholesterol and Cigarette smoking* (osiągnięcie docelowych stężeń cholesterolu i rzucenie palenia tytoniu);
- D — *Diet and Diabetes* (dieta i kontrola cukrzycy);
- E — *Education and Exercise* (edukacja i wysiłek fizyczny).

Oprócz powyższych ogólnych zasad należy pamiętać o identyfikacji i skutecznym leczeniu współistniejących chorób, które mogą nasilać lub wywoływać bóle dławicowe. Do najistotniejszych należą: nadczynność tarczycy, niedokrwistość oraz infekcje, czyli stany kliniczne prowadzące do tachykardii, co wiąże się z większym zużyciem tlenu. Podobny jest mechanizm nasilania niedokrwienia mięśnia sercowego w przypadku występowania napadów arytmii nawrotnych, migotania i/lub trzepotania przedsionków. Istotnym problemem są również zastawkowe wady serca, które nieleczone prowadzą do przerostu mięśnia sercowego, pogorszając warunki tlenowe kardiomiocytów. Warto podkreślić, że w codziennej prakty-

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Waldemar Banasiak

Klinika Kardiologii Wojskowego Szpitala Klinicznego

ul. Weigla 5, 50–981 Wrocław

Nadesłano: 25.06.2003 r. Przyjęto do druku: 4.07.2003 r.

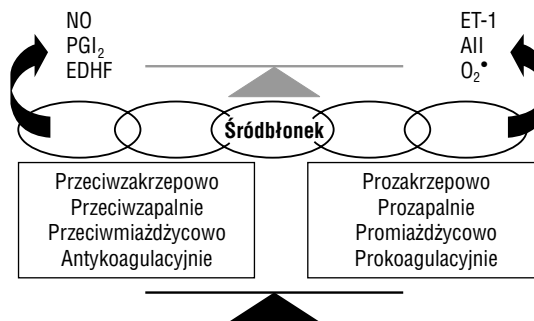
ce niezwykle istotna, ale również trudna, jest identyfikacja przyczyn i skutków sytuacji klinicznej. Na przykład tachyarytmia może być zarówno przyczyną, jak i wynikiem niedokrwienia mięśnia sercowego, co wymaga innego sposobu terapii.

Czy uwzględniając przebieg choroby od momentu zadziałania różnorodnych czynników ryzyka (dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca, palenie tytoniu), poprzez rozwój blaszki miażdżycowej, zawału serca, remodelingu i niewydolności serca, a ostatecznie zgonu, można tym zjawiskom na poszczególnych etapach skutecznie przeciwdziałać? Opierając się na aktualnie stosowanych metodach leczenia, wydaje się to mało prawdopodobne. Być może skuteczna byłaby modyfikacja czynników ryzyka na wczesnym etapie, jednak problem polega po pierwsze na umiejętnym wyselekcjonowaniu tych chorych, a następnie przekonaniu ich o konieczności leczenia do końca życia mimo braku dolegliwości.

Do leków intensywnie badanych w ostatnich latach w kontekście schorzeń układu sercowo-naczyniowego należą inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE, *angiotensin-converting enzym*). Wyniki licznych badań potwierdziły duże znaczenie grupy leków w terapii wielu schorzeń kardiologicznych. Opublikowanie wyników badania *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study* (HOPE) było punktem zwrotnym w udowodnieniu klinicznych korzyści z zastosowania inhibitora ACE — ramiprylu, w grupie chorych z rozpoznąną IHD, po udarze mózgu, miażdżycą tętnic kończyn dolnych lub cukrzycą i współistniejącym przynajmniej jednym z czynników ryzyka (nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego, obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL, palenie tytoniu lub udokumentowana mikroalbuminuria) [2]. Wykazano, że ramipryl stosowany w dawce 10 mg/d. w ciągu 5 lat obniżył o 22% występowanie złożonego pierwotnego kryterium oceny: częstości zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru mózgu. Korzyści z zastosowania ramiprylu wiązały się z 16-procentową redukcją śmiertelności i 26-procentową redukcją śmiertelności sercowo-naczyniowej. Ponadto w wyniku leczenia doszło do znamiennej zmniejszenia częstości zawału serca o 20%, udaru mózgu o 32%, niewydolności serca o 23%, konieczności rewaskularyzacji o 15% oraz do 34-procentowej redukcji występowania cukrzycy typu 2 *de novo* i 16-procentowej redukcji powikłań związanych z tym schorzeniem. Biorąc pod uwagę niewielkie obniżenie wartości ciśnienia tętniczego (średnio o 3/2 mm Hg) u osób przyjmujących ramipryl, trudno tłumaczyć uzyska-

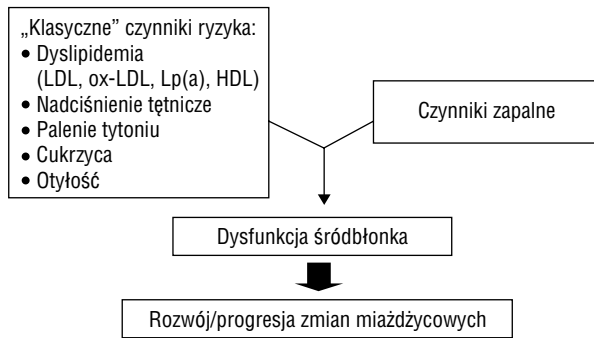
nie tak istotnych korzyści klinicznych samym tylko efektem hipotensyjnym. Wyniki badania HOPE potwierdziły najnowsze uaktualnione wytyczne amerykańskich towarzystw kardiologicznych, dotyczące leczenia stabilnej IHD [3]. Reakcja ta potwierdza przełomowość roli inhibitorów ACE w leczeniu pacjentów ze stabilną IHD. Według tych zaleceń każdy chory, u którego odnotowano IHD współistniejącą z cukrzycą i/lub skurczową dysfunkcją lewej komory powinien otrzymać inhibitor ACE — klasa I zaleceń. Natomiast w klasie IIa uwzględniono stosowanie inhibitorów ACE u chorych z IHD z przebyłym zawałem serca lub bez niego albo z inną chorobą naczyniową.

Przed zaprojektowaniem i przeprowadzeniem badania HOPE w ciągu ostatniej dekady zebrano wiele danych z badań eksperymentalnych i klinicznych, które potwierdzały korzystny wpływ stosowania inhibitorów ACE nie tylko u chorych z nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością krążenia i po zawałe serca, ale wśród zdecydowanie szerszej populacji osób z powikłaniami miażdżycy [4]. Wszystko zaczęło się od zrozumienia roli śródbłonna w utrzymaniu homeostazy naczyniowej (ryc. 1). Prawidłowa czynność śródbłonna zależy od równowagi w wytwarzaniu substancji działających przeciwzapalnie, przeciw-miażdżycowo, przeciwzakrzepowo, antykoagulacyjnie, takich jak tlenek azotu, prostaglandyny, śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący, oraz działających prozakrzepowo, prozapalnie, promiażdżycowo i prokoagulacyjnie, na przykład endotelina i angiotensyna II [4]. W wyniku zadziałania klasycznych czynników ryzyka (dyslipidemia, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość) oraz czynników zapalnych dochodzi do dysfunkcji śródbłonna, co z czasem doprowadza do rozwoju zmian miażdżycowych i ich progresji. Konsekwencją tych zmian jest



**Rycina 1.** Rola śródbłonna w utrzymaniu homeostazy naczyniowej

**Figure 1.** Endothelium and its role in molecular homeostasis



**Rycina 2.** Rola dysfunkcji śródbłonna w patogenezie miażdżycy

**Figure 2.** The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis

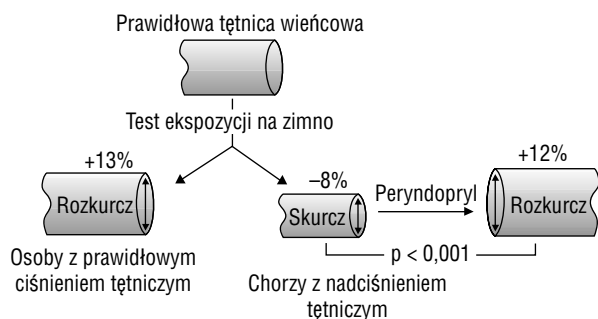
pojawienie się powikłań dotyczących różnych obszarów naczyniowych (ryc. 2).

Istnieją dane potwierdzające, że u osób z IHD, u których wykazano obecność dysfunkcji śródbłonna, w obserwacji odległej znamiennej częściej stwierdza się progresję zmian miażdżycowych oraz występowanie epizodów sercowo-naczyniowych [5]. Jedną z podstawowych substancji odpowiedzialnych, mających największy wpływ na układ sercowo-naczyniowy, jest angiotensyna II. Jej działanie osoczone powoduje wzrost ciśnienia tętniczego, przebudowę serca i naczyń, a na poziomie tkankowym dochodzi pod jej wpływem do uszkodzenia śródbłonna, uwolnienia czynników prozakrzepowych, oraz pobudzenia monocytów i makrofagów, które nasilają proces miażdżycowy [6]. Powstawanie angiotensyny II jest możliwe dzięki aktywności enzymu konwertującego angiotensynę. Aktywność tą obserwuje się głównie, bo aż w 90%, w tkankach: śródbłonna, miokardium, płuc, nerek, w układzie rozrodczym i nerwowym [7]. Właśnie na poziomie tkankowym aktywność enzymu konwertującego odgrywa istotną rolę w patogenezie reakcji zapalnej w obrębie ściany naczynia wieńcowego, a ściślej blaszki miażdżycowej, doprowadzając do powstania angiotensyny II oraz interleukiny-6 [8]. Ponadto wykazano wzmożoną aktywność enzymu konwertującego w ścianie naczynia u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym w odróżnieniu od pacjentów ze stabilną IHD [9]. Nie stwierdzono jej natomiast w surowicy krwi ani u chorych z niestabilną, ani stabilną dławicą piersiową. Aby poznać rolę enzymu konwertującego angiotensynę w przebiegu IHD, należy zwrócić uwagę na znaczenie innego enzymu, kinazy II, która jest z nim utożsamiana. Kinaza II łączy układ renina-angiotensyna-aldosteron z układem kalikreina-kininy [10]. Wzrost stę-

żenia bradykininy pobudza poprzez receptor kininowy B<sub>2</sub> szereg układów enzymatycznych, m.in. syntetazę tlenu azotu, fosfolipazę A<sub>2</sub>, cyklooksygenazę, doprowadzając do wzrostu stężenia wielu substancji (NO, EDHF, t-PA, PGL<sub>2</sub>). Substancje te mają korzystne działania przeciwmiażdżycowe, takie jak wazodylatacyjne, przeciwzakrzepowe, przeciwpłytkowe, fibrynolityczne i przeciwozrostowe [11]. Zablokowanie enzymu konwertującego angiotensynę przez inhibitory ACE na poziomie tkankowym powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II i wzrost stężenia bradykininy, a tym samym przeciwdziała procesowi miażdżycowemu i jego powikłaniom.

Ze względu na wiele danych uzyskanych z badań doświadczalnych, potwierdzających korzyści ze stosowania inhibitorów ACE w przypadkach miażdżycy w różnym stopniu zaawansowanej, należało sprawdzić powyższe informacje w badaniach obejmujących pacjentów z IHD. W badaniu *Trial on Reversing Endothelial Dysfunction* (TREND) w sposób przekonujący udowodniono korzystny wpływ 6-miesięcznego leczenia chinaprylem na naczyniorozszerzające właściwości śródbłonna w trakcie testu z acetylocholiną u chorych z koronarograficznie potwierdzoną IHD [12]. Z kolei w badaniu *Brachial Artery ultrasound Normalization of Forearm Flow* (BANFF) oceniano wpływ chinaprylu, enalaprylu, losartanu i amlodypiny na dysfunkcję śródbłonna określoną za pomocą oceny zmian zależnego od przepływu rozszerzenia tętnicy ramieniowej u osób z IHD po 8-tygodniowej terapii [13]. Tylko chinapryl w sposób znamiennej statystycznie poprawił przepływ w tętnicy ramieniowej, co potwierdza korzyści z jego zastosowania u chorych z IHD. Również u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z odnotowaną upośledzoną czynnością śródbłonna w teście ekspozycji na zimno wykazano przywrócenie jego prawidłowej funkcji w wyniku stosowania peryndoprylu, tkankowego inhibitora enzymu konwertującego (ryc. 3) [14]. Więcej interesujących danych przyniosło kolejne badanie porównujące wpływ peryndoprylu, nifedypiny GITS, amlodypiny, atenololu, nebivololu oraz telmisartanu na czynność śródbłonna ocenianą w tętnicy ramiennej u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Po 6 miesiącach terapii przy porównywalnej kontroli ciśnienia tętniczego uzyskanej we wszystkich analizowanych grupach jedynie terapia peryndoprylem przyniosła istotną poprawę czynności śródbłonna naczyniowego [15]. Także w kolejnym badaniu wykazano, że 12-miesięczne stosowanie peryndoprylu u chorych z nadciśnieniem tętniczym doprowadziło do 11-procentowej regresji masy lewej komory serca, czemu to-

Przywracanie prawidłowej czynności śródbłonnka tętnic wieńcowych



**Rycina 3.** Tkankowe inhibitory ACE a śródbłonek (Zadaptowano z: Antony I. i wsp. Circulation 1996)

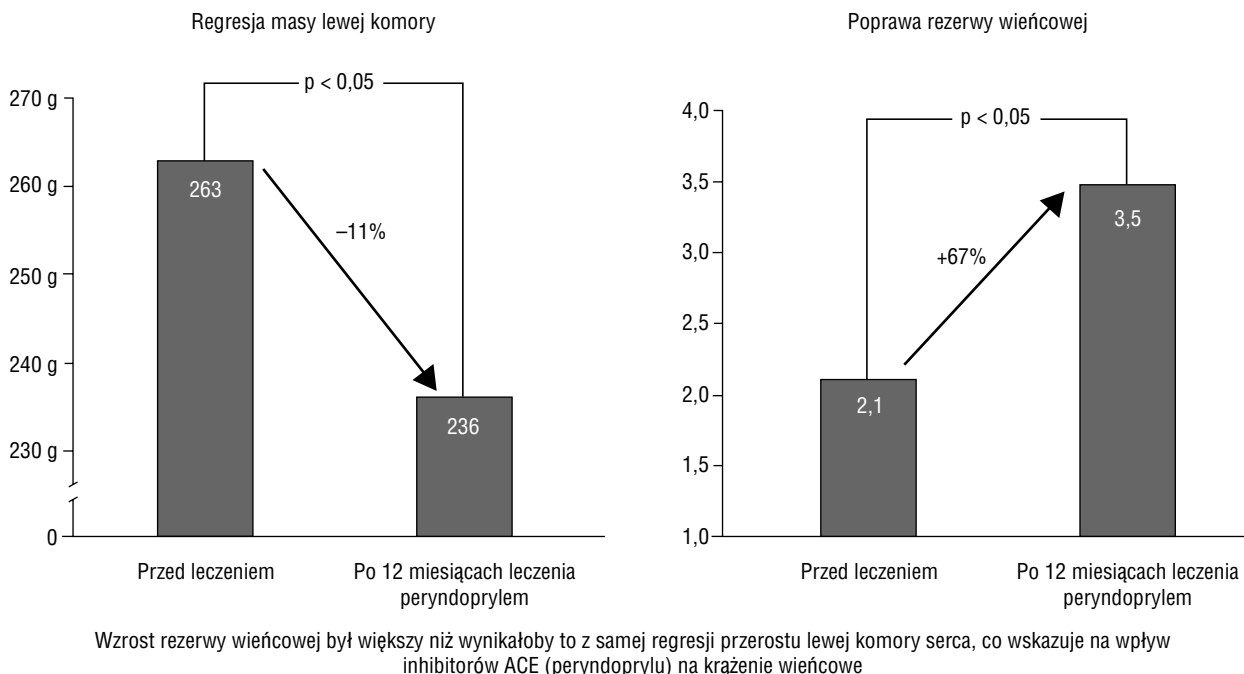
**Figure 3.** Tissue ACE inhibitors and endothelium

warzyniła 67-procentowa poprawa rezerwy wieńcowej (ryc. 4) [16]. Wyniki tego badania wskazują na istotne korzyści z zastosowania peryndoprylu — wzrost rezerwy wieńcowej, który okazał się zdecydowanie większy niż wynikałoby to z samej regresji masy lewej komory.

Ponieważ na rynku są dostępne różnorodne preparaty inhibitorów ACE ważne jest, czy stwierdzane korzystne oddziaływania na dysfunkcję śródbłonnka dotyczące inhibitorów ACE o działaniu tkankowym odnosi się także do inhibitorów ACE pozba-

wionych tych właściwości. Porównując działanie tkankowego inhibitora ACE — chinaprylu, z pozbawionym tych właściwości — enalaprylem udowodniono, że tylko w przypadku tkankowego inhibitora ACE następuje poprawa zależnej od śródbłonnka zdolności tętnicy promieniowej do wazodylatacji poprzez wzrost dostępności tlenu azotu [17]. Takie wyniki sugerują istotne różnice w działaniu tkankowych i nietkankowych inhibitorów ACE, co może mieć konsekwencje w postaci poszerzenia wskazań do ich klinicznego stosowania poza dotychczas powszechnie uznanymi. Niemniej istotne, zwłaszcza z klinicznego punktu widzenia, są informacje o korzystnym wpływie peryndoprylu u pacjentów z IHD na częstość napadów dławicy piersiowej oraz na poprawę elektrokardiograficznych parametrów niedokrwienia w trakcie testu wysiłkowego [18, 19].

Ponieważ zgromadzono tak wiele informacji dotyczących korzyści stosowania inhibitorów ACE u chorych z IHD, wydawałoby się wskazane ocenić przydatność tych leków w profilaktyce zjawiska restenozy po zabiegach przezskórnej rewaskularyzacji, które jest podstawowym ograniczeniem współczesnej kardiologii interwencyjnej. Wczesniejsze obserwacje pochodzące z badań przeprowadzonych na zwierzętach wskazywały na wzrost ekspresji enzymu konwertującego i angiotensyno-



**Rycina 4.** Inhibitory ACE w chorobach układu sercowo-naczyniowego

**Figure 4.** ACE inhibitors in cardiovascular disorders

geny oraz nasilenie proliferacji błony wewnętrznej tętnicy nasierdziejowej poddanej koronaroplastyce [20]. Zahamowanie aktywności enzymu konwertującego angiotensynę zmniejsza proliferację neo-intymy [21]. Niestety w badaniu *Multicenter European Research trial with Cilazapril after Angioplasty to prevent Transluminal coronary Obstruction and Restenosis* (MERCATOR), w którym od dnia przeprowadzenia zabiegu stosowano cilazapryl w dawce 5 mg/d. przez 6 miesięcy, a także w badaniu *Multicenter American Research trial with Cilazapril after Angioplasty to prevent Transluminal coronary Obstruction and Restenosis* (MARCATOR), w którym również podawano cilazapryl przez 6 miesięcy w dawkach 2, 10 i 20 mg/d., po przeszłorocznej angioplastyce tętnic wieńcowych (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*), nie wykazano różnic w występowaniu restenozy [22, 23]. Nie udało się także stwierdzić, aby stosowanie większych dawek inhibitorów ACE jakkolwiek wpływało na zjawisko restenozy. W kolejnym badaniu *QUinapril Ischemic Event Trial* (QUIET) chinapryl podawano w dniu wykonania koronaroplastyki w dawce 20 mg/d., a następnie przez okres 3 lat po zabiegu, wykazując identyczną częstość restenozy jak w grupie otrzymującej placebo [24]. Dopiero Yanabe i wsp. [25] odnotowali, że częstość restenozy w przypadku podawania cilazaprylu na tydzień przed planowanym zabiegiem koronaroplastyki po 6 miesiącach wynosiła 29%, a w grupie stosującej placebo — 50%. Po przedstawieniu powyższych wyników powstaje pytanie, co tak naprawdę decyduje o ewentualnym korzystnym wpływie inhibitorów ACE na częstość występowania restenozy — dawka leku, czy moment rozpoczęcia leczenia przed zabiegiem? Być może jedno i drugie, ale hipoteza ta wymaga potwierdzenia. A może uszkodzenie naczynia jest w związku z wykonywaną koronaroplastyką zbyt duże i nie rokuje poprawy pod wpływem zastosowanego leczenia farmakologicznego?

Ewentualne korzyści kliniczne z zastosowania inhibitorów ACE oceniano także u osób poddanych zabiegom pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary angioplasty bypass grafting*) w badaniu *Quinapril On Vascular ACE and Determinants of Ischemia* (QUO VADIS) [26]. Pacjentom na 2 tygodnie przed planowym CABG podawano 40 mg/d. chinaprylu, a następnie terapię kontynuowano w ciągu 1 roku. Należy podkreślić, że u badanych nie odnotowano powszechnie uznanych wskazań do zastosowania inhibitorów ACE, czyli nadciśnienia tętniczego lub niewydolności serca. W grupie leczonej inhibitorami ACE wykazano 80-procentową re-

dukcję incydentów niedokrwiennych (zawał serca, udar niedokrwienny mózgu, przejściowy incydent niedokrwienia lub nawrót dławicy piersiowej). Wpływ inhibitorów ACE na ciśnienie tętnicze był podobny jak w grupie otrzymującej placebo — należy zatem upatrywać innych mechanizmów kardio-protেকcyjnych niż hipotensyjne. Badaniem *Angiotensin converting enzyme inhibition Post REvascularization Study* (APRES) objęto pacjentów poddanych zabiegom rewaskularyzacyjnym (PTCA lub CABG), u których odnotowano prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego i miernie upośledzoną frakcję wyrzutową lewej komory (30–50%), oraz brak cech niewydolności serca. Podczas badania przez 33 miesiące chorzy otrzymywali ramipryl w dawce 5 mg/d. Odnotowano 58-procentową redukcję zgonów z przyczyn sercowych, zawałów serca i niewydolności krążenia [27].

Kolejnym dowodem wskazującym na korzyści z zastosowania inhibitorów ACE u chorych z IHD jest wpływ na regresję przerostu mięśnia sercowego w przypadku współistnienia nadciśnienia tętniczego. W badaniu *Framingham* potwierdzono zależność między 5-krotnie zwiększonym ryzykiem nagłego zgonu i 3-krotnie zwiększonym ryzykiem rozwoju IHD a obecnością przerostu mięśnia sercowego w badaniu echokardiograficznym [28]. Logicznym wydaje się, że regresji przerostu powinna towarzyszyć redukcja epizodów sercowo-naczyniowych. Stwierdzono, że skuteczne leczenie hipotensyjne w 8-letniej obserwacji powoduje regresję przerostu, a to wpływa na obniżenie częstości incydentów sercowo-naczyniowych o 75% [29]. W związku z korzystnym wpływem inhibitorów ACE nie tylko na wartości ciśnienia tętniczego, ale także na układ renina-angiotensyna-aldosteron właśnie ta grupa leków działa szczególnie korzystnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, obniżając ryzyko wystąpienia zgonu, zawału serca czy udaru mózgu [30]. Kolejnym ważnym aspektem jest zagadnienie, w jakim stopniu inhibitory ACE mogą przeciwdziałać procesowi narastania zmian miażdżycowych. W badaniu eksperymentalnym przeprowadzonym na królikach, u których stosowano dietę bogatocholesterolową odnotowano zaawansowane zmiany miażdżycowe w podgrupie zwierząt, którym nie podawano peryndoprylu [31]. Natomiast w grupie królików otrzymujących peryndopryl i dietę bogatocholesterolową zmiany miażdżycowe były istotnie mniej nasilone. Czy istnieją dane pochodzące z badań przeprowadzonych wśród ludzi potwierdzające tak korzystne działania inhibitorów ACE? Niestety w dobrze zaprogramowanym, randomizowanym badaniu nie wykazano wpływu ramiprylu na

zmiany miażdżycowe w tętnicach szyjnych podczas 4-letniej terapii [32]. Jednak mimo braku wpływu na progresję miażdżycy okazało się, że w grupie leczonej ramiprylem stwierdzono 34-procentowe obniżenie ryzyka wystąpienia zgonu z powodu IHD i zawału serca niezakończonego zgonem. Nie wykazano również wpływu enalaprylu na zmiany miażdżycowe w tętnicach niasierdziowych oceniane za pomocą angiografii w ciągu 4-letniej terapii [33]. Wyniki tych badań upoważniają do stwierdzenia, że korzystne mechanizmy działania inhibitorów ACE u osób z IHD nie zależą od ich wpływu na regresję zmian miażdżycowych. Kolejnym istotnym z klinicznego punktu widzenia efektem działania inhibitorów ACE u pacjentów z IHD jest rozwój krążenia obocznego związany z terapią w wyniku stymulacji angiogenezy w miokardium [34].

Chcąc istotnie potwierdzić korzyści ze stosowania inhibitorów ACE u chorych z IHD zaprojektowano kolejne badania: EUROPA (*European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease*) i PEACE [35, 36]. W badaniu EUROPA oceniano wpływ długotrwałego (3–4-letniego) stosowania peryndoprylu w docelowej dawce 8 mg/d. na częstość incydentów sercowych u chorych ze stabilną IHD. Głównym kryterium oceny było określenie wpływu peryndoprylu na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, częstość zawału serca niezakończonego zgonem oraz zatrzymanie krążenia ze skuteczną reanimacją. Wtórne kryteria oceny dotyczyły wpływu peryndoprylu na występowanie: całkowitej śmiertelności, śmiertelności z przyczyn sercowych, łącznie z częstością zawału serca niezakończonego zgonem, i niestabilnej dławicy piersiowej, niestabilnej dławicy piersiowej połączonej z zatrzymaniem krążenia ze skuteczną reanimacją i częstości zabiegów rewaskularyzacyjnych (PTCA i CABG). Zapewne po ogłoszeniu wyników badania EUROPA można będzie porównywać uzyskane wyniki z danymi z badania HOPE (tab. 1). Czy istnieją różnice między badanymi populacjami? Oczywiście podstawowa różnica pomiędzy kryteriami włączenia do obu badań polega na tym, że do badania EUROPA zakwalifikowano pacjentów z udokumentowaną IHD, natomiast w badaniu HOPE obecność IHD nie była decydująca. Kryterium włączenia w tym badaniu był wywiad w kierunku IHD, udaru mózgu, miażdżycy tętnic kończyn dolnych lub obecność cukrzycy współistniejącej z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka. Dlatego w badaniu HOPE stwierdzano istotnie częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, udaru mózgu, zawału serca i miażdżycy tętnic kończyn dolnych niż w badaniu EUROPA.

**Tabela 1.** Porównanie populacji badań EUROPA i HOPE

**Table 1.** EUROPA and HOPE trials — comparison of demographic data

	EUROPA	HOPE
Liczba badanych	12,236	9,297
Wiek (lata)	61 (21–91)	66 (> 55)
Kobiety	17%	27%
Choroba wieńcowa	100%	81%
Przeżyty zawał serca	62%	53%
Wcześniejsza rewaskularyzacja	54%	44%
Choroba naczyń obwodowych	7%	43%
Udar i przejściowy atak niedokrwienia mózgu	3%	11%
Nadciśnienie tętnicze	26%	47%
Cukrzyca	15%	38%

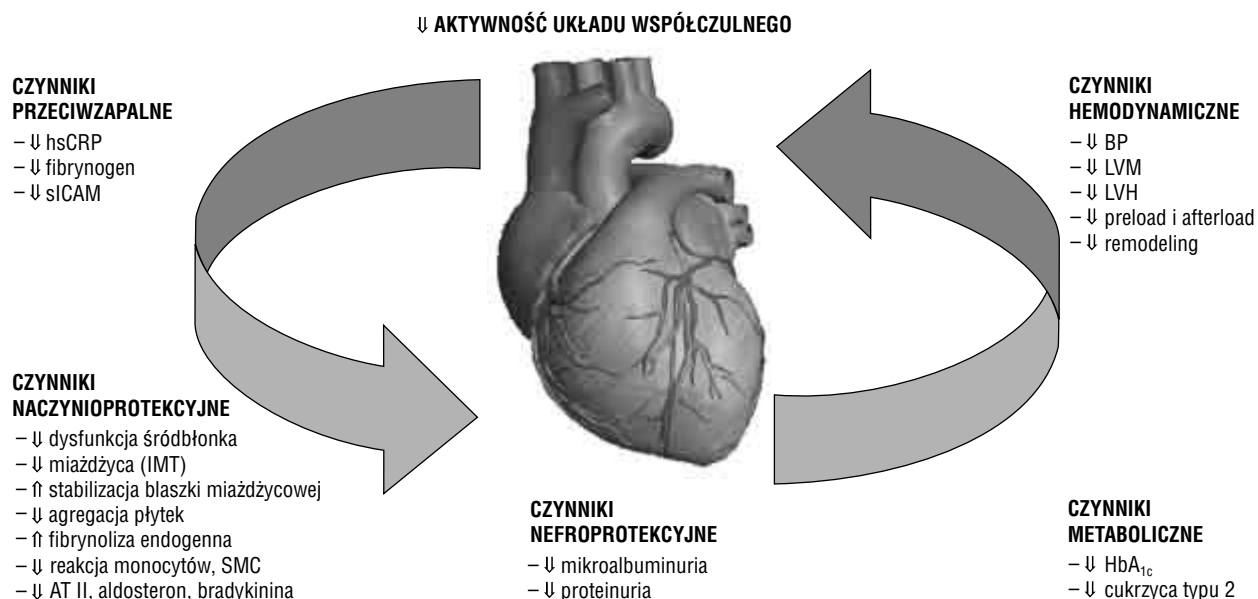
Biorąc pod uwagę potwierdzoną skuteczność leczenia inhibitorem ACE w tych grupach chorych, wyniki tej terapii w populacji wysokiego ryzyka nie są zaskakujące. Powstaje zatem pytanie, czy wobec tego podobne korzyści po zastosowaniu kolejnego inhibitora ACE o działaniu tkankowym, jakim jest peryndopryl, wystąpią w badanej w programie EUROPA populacji osób ze stabilną chorobą wieńcową niezależnie od wielkości ryzyka i, co nie mniej istotne, chorych w większości leczonych zgodnie z obowiązującymi standardami?

Interesujących informacji mogą dostarczyć także liczne badania cząstkowe przeprowadzane w ramach programu EUROPA — oceniające m.in. wpływ leczenia na surowicze i osoczowe wskaźniki procesu miażdżycowego, zapalnego czy procesu wykręplania (PERTINENT), badające czynność śródbłonna (PERFECT) lub oceniające postępowanie zmian miażdżycowych (PERSPECTIVE).

Podsumowując, zebrano wystarczającą liczbę dowodów pochodzących z badań eksperymentalnych i klinicznych wskazujących na korzystne działanie inhibitorów ACE w przypadku niedokrwienia mięśnia sercowego (ryc. 5). Po badaniu HOPE to właśnie próba EUROPA może określić wzór postępowania farmakologicznego w kardiologii na następne lata.

## Piśmiennictwo

1. Gibbons R.J., Chatterjee K., Daley J. i wsp. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations. A Report of the Ameri-



**Rycina 5.** Inhibitory ACE a choroba niedokrwienna serca

**Figure 5.** ACE inhibitors and ischaemic heart disease

- can College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation* 1999; 99: 2829–2848.
2. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
  3. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina — summary article. *Circulation* 2003; 107: 149–158.
  4. Weir M.R., Dzau V.J. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 205S–213S.
  5. Schachinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary artery disease. *Circulation* 2000; 101: 1899–906.
  6. Enseleit F., Luscher T.F., Ruschitzka F. Angiotensin-converting enzyme inhibition and endothelial dysfunction: focus on ramipril. *Eur. Heart J.* 2003; 5: A31–A36.
  7. Cushman D.W., Cheung H.S. Concentration of angiotensin-converting enzyme in tissues of the rat. *Biochim. Biophys. Acta* 1971; 250: 261–265.
  8. Schieffer B., Schieffer E., Hilfiker-Kleiner D. i wsp. Expression of Angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: Potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 2000; 101: 1372–1378.
  9. Hoshida S., Kato J., Nishino M. i wsp. Increased angiotensin-converting enzyme activity in coronary artery specimens from patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2001; 103: 630–633.
  10. Erdos E.G. The angiotensin I converting enzyme. *Fed. Proc.* 1977; 36: 1760–1765.
  11. Murphey L., Vaughan D., Brown N. Contribution of bradykinin to the cardioprotective effects of ACE inhibitors. *Eur. Heart J.* 2003; 5: A37–A41.
  12. Mancini G.B., Henry G.C., Macaya C. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND Study. *Circulation* 1996; 94: 258–265.
  13. Anderson T.J., Elstein E., Haber H. i wsp. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF Study). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 60–66.
  14. Antony I., Lerebours G., Nitenberg A. Angiotensin-converting enzyme inhibition Restores flow-dependent and cold pressor test-induced dilations in coronary arteries of hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 3115–3122.
  15. Ghiadoni L., Magagna A., Versari D. i wsp. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003; 41: 1281–1286.
  16. Schwartzkopff B., Brehm M., Mundhenke M. i wsp. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2000; 36: 220–225.

17. Hornig B., Arakawa N., Haussmann D. i wsp. Differential effects of quinaprilat and enalaprilat on endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 2842–2848.
18. Stumpe K.O., Overlack A. A new trial of the efficacy, tolerability, and safety of angiotensin-converting enzyme inhibition in mild systemic hypertension with concomitant diseases and therapies. Perindopril Therapeutic Safety Study Group (PUTS). *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 32E–37E.
19. Overlack A., Adamczak M., Bachmann W. i wsp. ACE-inhibition with perindopril in essential hypertensive patients with concomitant diseases. The Perindopril Therapeutic Safety Collaborative Research Group. *Am. J. Med.* 1994; 97: 126–134.
20. Rakugi H., Jacob H.J., Krieger J.E. i wsp. Vascular injury induces angiotensinogen gene expression in the media and neointima. *Circulation* 1993; 87: 283–290.
21. Powell J.S., Clozel J.P., Muller R.K. Inhibitors of angiotensin-converting-enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science* 1989; 245: 186–188.
22. The MERCATOR study group. Does the new ACE inhibitor cilazapril prevent restenosis after PTCA? Results of the MERCATOR study: a multicentre, randomized double-blind placebo-controlled trial. *Circulation* 1992; 86: 100–110.
23. The MARCATOR study group. Effect of high doses of ACE inhibition on restenosis: final results of the MARCATOR study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 362–369.
24. Lees R.S., Pitt B., Chan R.C. Baseline clinical and angiographic data in the quinapril ischaemic event (QUIET) trial. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 1011–1016.
25. Yanabe T., Mazu M., Yamamoto H. Effect of cilazapril on vascular restenosis after PTCA. *Cor. Art. Dis.* 1995; 6: 573–579.
26. Oosterega M., Voors A., Veeger N. QUO VADIS (effects of Quinapril On Vascular ACE and Determinants of Ischemia). *Am. J. Cardiol.* 2000; 87: 542–546.
27. Kjoller P., Hansen L., Steffensen R. i wsp. The Angiotensin converting enzyme inhibition Post Revascularization Study (APRES). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 881–888.
28. Mosterd F.H., D’Agostino R.B., Sibersbatz H. i wsp. Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy, and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1221–1227.
29. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C. i wsp. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 48–54.
30. Schmieder R.E., Martus P., Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996; 275: 1507–1513.
31. Campbell J.H., Feenesty P., Campbell G.R. Effect of perindopril on the development of atherosclerosis in the cholesterol-fed rabbit. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1992; 19 (supl. 19): 13–17.
32. MacMahon S., Sharpe N., Gamble G. i wsp. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 438–443.
33. Teo K.K., Burton J.R., Buller C.E. i wsp. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary arteriosclerosis. *Circulation* 2000; 102: 1748–1754.
34. Fabre J.E., Rivard A., Magner M. i wsp. Tissue inhibition of angiotensin-converting enzyme activity stimulates angiogenesis *in vivo*. *Circulation* 1999; 99: 3043–3049.
35. Fox K.M., Henderson J.R., Bertrand M.E. i wsp. The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease (EUROPA). *Eur. Heart J.* 1998; 19 (supl. J): J52–J55.
36. Pfeffer M.A., Domanski M., Rosenberg Y. i wsp. Prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibitors (the PEACE) Study design. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 25H–30H.