

INHIBITORY ACE V SEKUNDÁRNÍ PREVENCI ICHS – STUDIE PEACE

Jiří Vítovec¹, Jindřich Špinar²

¹I. interní kardiologická klinika FN u sv. Anny, Brno

²Interní kardiologická klinika FN Brno

Studie PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition Trial) je multicentrická, randomizovaná dvojité slepá klinická studie, srovnávající léčbu ACE I – trandolaprilem oproti placebu u nemocných s prokázanou ICHS bez známek srdečního selhání, s ejekční frakcí nad 0,4 a TKd < 100 mmHg. Zařazeno bylo 8 290 nemocných, kteří byli průměrně sledováni 4,8 let. Primární cíl (úmrť, nefatální IM, CABG, PCI) nebyl ovlivněn (21,9% vs 22,5%, $p = 0,43$). Byly sníženy hospitalizace nebo úmrť na srdeční selhání (2,8% vs 3,7%, $p = 0,02$) a výskyt nového diabetes mellitus (9,8% vs 11,5%, $p < 0,01$). Pacienti ve studii byli v 72% po revaskularizaci a v 70% užívali hypolipidemika.

Klíčová slova: ischemická choroba srdeční, inhibitory ACE, sekundární prevence.

ANGIOTENSIN-CONVERTING-ENZYME IN STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

The PEACE study (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition Trial) is a multicentric randomized, double blind study, comparing the treatment with ACE inhibitor trandolapril to placebo in patients with confirmed ischemic heart disease without heart failure, with ejection fraction over 0.4 and BPD < 100 mmHg. 8290 patients were enrolled and followed for 4.8 years. The primary endpoint (death, nonfatal MI, CABG and PCI) was not influenced (21.9% vs. 22.5%, $p = 0.43$). There was a decrease of hospitalizations or death due to heart failure (2.8% vs. 3.7%, $p = 0.02$) and a decrease of new cases of diabetes mellitus (9.8% vs. 11.5%, $p < 0.01$). 72% of the patients were after revascularization and 70% were taking hypolipidemic treatment drugs.

Key words: coronary artery disease, ACE inhibitors, secondary prevention.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I) jsou dnes jednoznačně indikované u nemocných se srdečním selháním, hypertenzí, po infarktu myokardu s porušenou funkcí levé komory a na základě studií HOPE a EUROPA jsou doporučovány i u asymptomatických forem ICHS či rizikových nemocných pro ICHS (1, 2, 10, 11).

PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition Trial) je multicentrická, randomizovaná dvojité slepá klinická studie, srovnávající léčbu ACE inhibitorem – trandolaprilem oproti placebu u nemocných s prokázanou ICHS bez známek srdečního selhání s ejekční frakcí nad 0,4 (3).

Studie testovala hypotézu zda u rizikových pacientů s prokázanou ICHS se potvrdí účinnost inhibice ACE ve srovnání s placebem na snížení úmrť s kardiovaskulárními příčinami či vzniku nefatálního infarktu myokardu. Sekundár-

Tabulka 2. Výsledky

Cíle	Trandolapril (4158)	Placebo (4132)	p
Primární (úmrť, nefatální IM, CABG, PCI)	909 (21,9%)	929 (22,5%)	n.s.
KV úmrť	146 (3,5%)	152 (3,7%)	n.s.
Nefatální IM	222 (5,3%)	220 (5,3%)	n.s.
CABG	271 (6,5%)	294 (7,1%)	n.s.
PCI	515 (12,4%)	497 (12%)	n.s.
Ostatní úmrť	153 (3,7%)	182 (4,4%)	n.s.
Celková mortalita	299 (7,2%)	334 (8,1%)	n.s.
Post hoc analýza	Trandolapril	Placebo	p
Hospitalizace nebo úmrť pro srdeční selhání	115 (2,8 %)	152 (3,7%)	0,02
Hospitalizace pro srd.selhání	105 (2,5 %)	134 (3,2 %)	0,05
Úmrť na MSS	15 (0,4%)	25 (0,6 %)	n.s.
CMP	71 (1,7%)	92 (2,2 %)	n.s.
Nový diabetes mellitus	335 (9,8%)	399 (11,5%)	0,01

ním cílem studie byl složený cíl: kardiovaskulární úmrť, nefatální IM a koronární revaskularizace. Do studie bylo zahrnuto 8290 nemocných, plánováno bylo 14 100 ale v říjnu 1997

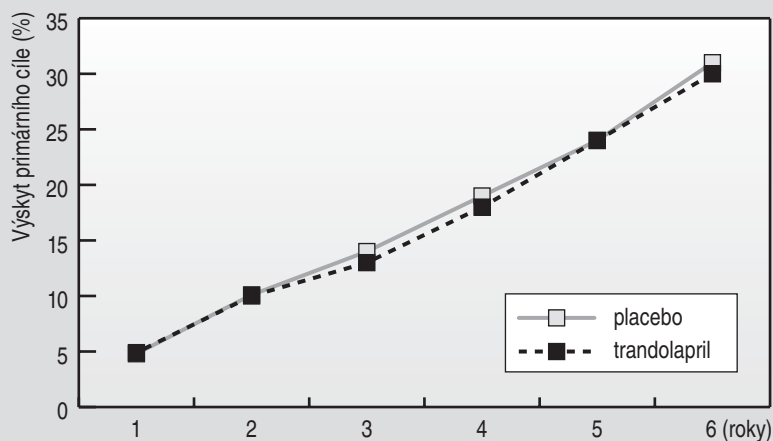
po zařazení 1548 nemocných řídicí komise (Steering Committee) rozhodla o snížení na 8 100 nemocných a změnila původní primární cíl na sekundární (4).

Zařazovací kritéria: věk > 50, ICHS dokumentovaná infarktem myokardu, aortokoronárním by-passem (CABG) či koronární angioplastikou (PTCA) před více než 3 měsíci, či stenózou nejméně jedné koronární tepny nad 50%. Ejekční frakce nad 0,40 normální kinektikou levé komory při ventrikulografii či echokardiografickém vyšetření. Nemocný musel tolerovat léčbu ACE inhibitorem v zařazovací (run-in) fázi s více než 80% adherencí k léčbě. Dávka trandolaprilu byla titrována dle tolerance do 4 mg.

Tabulka 1. Některé demografické charakteristiky při zařazení do studie

Charakteristika	trandolapril (4158)	placebo (4132)
průměrný věk (roky)	64	64
hypertenze	46 %	45 %
diabetes mellitus	18 %	16 %
CMP nebo TIA	7 %	6 %
systolický TK	134 + 17	133 + 17
diastolický TK	78 + 10	78 + 10
blokátory vápníkových kanálů	36 %	35 %
betablokátory	60 %	60 %
hypolipidemika	70 %	70 %

Graf 1. Kumulativní výskyt primárního cíle. PEACE – primární cíl (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu, nebo revaskularizace)



Diskuze

Je patrné, že ve studii nebyl pozorován vliv 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 (3).

Výsledky studie PEACE byly pro mnohé možná zklamáním, poněvadž se očekával podobný efekt na kardiovaskulární příhody jako ve studiích HOPE či EUROPA (5, 6). Tyto studie se však v mnohém liší. Studie HOPE zařadila nemocné s vysokým rizikem a velkým množstvím přidružených onemocnění. Studie EUROPA zařadila ve 100% nemocné s ICHS, ale s menším množstvím přidružených chorob, intenzivněji léčené oproti nemocným ve studii HOPE. Roční mortalita byla 1,6% na placebo a po více jak 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; $p = 0,1$).

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.

Kromě plazmatické koncentrace cholesterolu a užívání hypolipidemik je ještě zajímavé

srovnání hodnot krevního tlaku. 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 tří 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%. Toto 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 (7).

Na závěr můžeme shrnout, že ACE inhibitor by měli užívat všichni nemocní s ischemickou chorobou srdeční, kteří mají alespoň jeden z následujících komplikujících faktorů (8, 9, 12):

- klinické projevy srdečního selhání
- sníženou ejekční frakci ($< 0,45$)
- TK $> 140/90$ mmHg při léčbě betablokátor
- diabetes mellitus
- celkový cholesterol $> 5,0$ mmol při léčbě statinem
- LDL cholesterol $> 3,0$ 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) má dostávat inhibitory ACE. Zůstává asi 10% nemocných, kteří nemají další rizikové faktory a jejich ICHS byla možná „vyléčena“ angioplastikou či stentem. Tito nemocní by měli dle evropských i českých doporučení užívat statin, betablokátor a malé dávky kyseliny acetylsalicylové (8, 9, 12) a podání inhibitorů ACE u těchto nemocných není jednoznačně doporučeno, ale pokud je budou tolerovat, jsou nepochybnou prevencí rozvoje nového diabetes mellitus a rozvoje srdečního selhání.

Literatura

1. Vítovec J, Špinar J. ACE inhibitory a ICHS z pohledu studií HOPE a EUROPA. *Remedie* 2004; 14: 158–165.
2. Cífková R, Horký K, Widimský J, a spol. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze (verze 2004). *Hypertenze* 2004; 7: 9–24.
3. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2058–2068.
4. Pfeffer MA, Domanski M, Rosenberg Y, et al. Prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition (the PEACE study design). *Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition*. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 25H–30H.
5. The HOPE investigators: Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *NEJM* 2000; 342: 145–153.
6. Fox KM, The EUROPE 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.
7. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic; the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
8. Remme JW, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527–1560.
9. Špinar J, Hradec J, Málek I, Toman J. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání. *Cor et Vasa* 2001; 43: K123–K138.
10. Widimský P. Studie EUROPA: Úspěch perindoprilu a české kardiologie. *Cor Vasa* 2004; 46: 7–8.
11. Zanchetti A for the guidelines committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2003; 21: 1011–1023.
12. 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.