

medicus universalis XXXVI/5. 2003.



## ACE-GÁTLÁS ÉS KARDIOVASZKULÁRIS PREVENCIÓ

### a HOPE, a PROGRESS és az EUROPA vizsgálat tanulságai

- A kardiovaszkuláris prevenció célja a korai halálozás és a maradandó károsodások megelőzése. Ezt a célt úgy lehet elérni, hogy csökkentjük a koszorúérbetegség, agyérbetegség és a perifériás érbetegség miatt fellépő klinikai események (pl. halál, stroke, szívinfarktus) előfordulását.
- A HOPE (Tritace®) vizsgálat során éppen erre vonatkozóan nyert bizonyítást, hogy az ACE-gátló Tritace® igen hatékony gyógyszer prevenció céljára is, miután szignifikánsan csökkentette a halálozást, a stroke, a szívinfarktus és a revascularisatio gyakoriságát.
- Az EUROPA vizsgálatban perindopril hatására szignifikánsan csökkent az infarktus gyakorisága, megerősítve azt a hipotézist, hogy az ACE-gátlás antiischaemiás hatású.
- Az EUROPA vizsgálatban a perindopril nem csökkentette viszont szignifikánsan a halálozást, a stroke, a hirtelen szívhalál és a revascularisatio előfordulását.
- Az egyes ACE-gátlók prevenció hatása immár több evidencia szerint sem azonos.
- Az EUROPA eredményei alapján a HOPE-vizsgálat és a Tritace® kezelés jelentősége a kardiovaszkuláris prevenció terén felértékelődik.

„Magyarország lakosságának egészségi állapota katasztrofális” (NEKAP<sup>1</sup>). A kardiovaszkuláris halálozás hazánkban az összhálózás 51%-át teszi ki<sup>2</sup>. Ez az érték magasabb az európai átlagnál, és stagnál vagy nem csökken megfelelő mértékben. A prevenció erőfeszítések középpontjában a korai halál és a maradandó károsodások megelőzésének kell állnia. Ezt a koszorúérbetegség, ischaemiás agyérbetegség és a perifériás érbetegség miatt fellépő első vagy ismételt klinikai események incidenciájának csökkentésével kell elérni a legfrissebb európai kardiovaszkuláris prevenció ajánlás<sup>3</sup> célkitűzése szerint. Az irányelv egységes eszként kezeli a kardiovaszkuláris betegségeket. A fokozott kardiovaszkuláris rizikó szintjét az egyetlen valóban mérvadó

(kemény) végpont, a cardiovascularis halálozás alapján adja meg. Magyarországon a fokozott kockázatú szív- és érrendszeri betegségek (beleértve a diabetest is) prevalenciája az adatbázisok alapján 5–8%<sup>4</sup>, egy, az orvosok megkérdezésén alapuló felmérés<sup>5</sup> kor és nem szerint súlyozott adatai alapján viszont a 20%-ot is elérheti.

Immár negyedik éve ismertek a HOPE<sup>6</sup>-vizsgálat eredményei. Ennek során éppen a prevenció erőfeszítések fenti céljainak megfelelően nyert bizonyítást, hogy az ACE-gátlók egyik képviselője, a Tritace®, igen hatékony prevenció gyógyszer is. Ezt a tényt a törzskönyvező hatóságok és az illetékes szakmai grémiumok is elismerték (prevenció javallat törzskönyvezése, ajánlások). „Reprodukálhatók-e más ACE-gátlóval azok a kedvező hatások, amelyeket a Tritace® bizonyított a HOPE-vizsgálatban?” valamint „Mi lesz az ACE-gátlás hatása olyan betegek esetében, akiknek nem fokozott jelentősen a cardiovascularis rizikószintje?” tette fel a

Vizsgálat neve	HOPE <sup>6</sup>	PROGRESS <sup>10</sup> monoterápiás ág <sup>††</sup>	EUROPA <sup>8</sup>
Gyógyszerelés	TRITACE 10 mg/nap	perindopril 4 mg/nap	perindopril 8 mg/nap
Vizsgált betegek	koszorúér-, cukor-, stroke és perifériás érbetegek	– – stroke betegek –	koszorúérbetegek – –
Összetett végpont <sup>#</sup>	<b>-22%*</b> p<0,001	NS**	<b>-20%*</b> p=0,0003
Kardiovaszkuláris halálozás	<b>-26%*</b> p<0,001	–	NS <sup>+</sup>
Összhálózás	<b>-16%**</b> p=0,005	–	NS**
AMI	<b>-20%*</b> p<0,001	–	<b>-22%*</b> p=0,001
Stroke	<b>-32%*</b> p<0,001	NS*	NS**
Hirtelen szívmegállás	<b>-38%***</b> p=0,02	–	NS <sup>+</sup>

# Összetett végpontok: HOPE (CV halálozás + AMI + stroke). PROGRESS (CV halálozás + AMI + stroke), EUROPA (CV halálozás + nem halálos AMI + hirtelen szívhalál); \*elsődleges végpont, \*\*másodlagos végpont, \*\*\*egyéb végpont, +összetett végpont eleme  
†† előre tervezett alcsoport

kérdést az EUROPA (The European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) trial vezető vizsgálója, Kim M. Fox<sup>7</sup> 2001-ben. A továbbiakban azt tárgyaljuk, hogy ezekre a kérdésekre milyen válaszok születtek.

A cardiovascularis betegeknek a HOPE-hoz képest eleve szűkebb csoportja – ti. csak a koszorúérbetegek – került az EUROPA vizsgálatba. Ezen túlmenően tovább szűkítették a betegek körét, hiszen a koszorúérbetegek meghatározó csoportjai a protokoll szerint nem kerülhettek be (pl. silent ischaemiás betegek, valamint a revascularisatióra kerülő betegek csak abban az esetben, ha legalább fél évvel túléltek azt stb.). A vizsgálat elsődleges végpontja Kim M. Fox által publikált vizsgálati tervben<sup>9</sup> az összhalálozás + nem halálos AMI + instabil angina + resuscitált szívmegállás együttes incidenciája volt. Ezen események együttes gyakoriságát szignifikánsan, de csak 14%-kal csökkentette a perindopril kezelés placeboval szemben a vizsgálat időtartama alatt. Az eredeti protokoll szerint tervezett követési idő vége előtt két hónappal, 2002 januárjában megváltoztatták az elsődleges végpontot és 1 évvel meghosszabbították a vizsgálatot, amelyben azonban a randomizált betegek 13%-a nem vett részt.

ACE-gátló	TRITACE®	perindopril
Vizsgálat	HOPE <sup>6</sup>	EUROPA <sup>8</sup>
<b>Prevenció köre</b>	primer és szekunder prevenció	– szekunder prevenció
<b>Megelőzhető események*</b> a vizsgálat alapján	összhalálozás kardiovaszkuláris halálozás stroke szívinfarktus szívelégtelenség revaszkularizáció	– – – szívinfarktus szívelégtelenség –
<b>Betegek köre</b>	koszorúérbetegek perifériás érbetegek stroke-os betegek cukorbeteg	koszorúérbetegek – – –
<b>Kezelendő betegek száma és típusa**</b> évente egy esemény megelőzéséhez	<b>111</b> koszorú- és/vagy stroke- és/vagy cukor- és/vagy perifériás érbeteg	<b>221</b> koszorúérbeteg – – –

\*Önálló végpontként; \*\*Elsődleges végpont szerint

A megelőzhető események és a kezelendő betegek típusainak további részleteit a vizsgálati design és publikáció szerint lásd a referenciákban.

A módosított elsődleges végpont (cardiovascularis mortalitás + nem halálos MI + resuscitált szívmegállás) nem szerepelt sem az 1998<sup>9</sup>-as protokollban, sem pedig a kiindulási paramétereket demonstráló cikkben<sup>7</sup> 2001-ben. Az utólagosan kialakított elsődleges összetett végpont 20%-kal, szignifikánsan csökkent. A kombinált

végpont összetevői közül egyedül a nem halálos szív-izominfarktus csökkenése volt szignifikáns. Ez megerősíti azt a hipotézist, hogy az ACE-gátlás antiischaemiás hatású. A perindopril nem csökkentette szignifikáns módon sem az összhalálozást, sem a cardiovascularis halálozást. A maradandó károsodással járó stroke és az igen jelentős költségvonatot jelentő revascularisatio gyakoriságára sem gyakorolt szignifikáns hatást. Mindezek az események a Tritace® kezelés hatására a HOPE-vizsgálatban szignifikánsan csökkentek. Az EUROPA eredményei alapján a HOPE-vizsgálat és a Tritace® kezelés jelentősége a cardiovascularis prevenció terén felértékelődik, mert a PROGRESS<sup>10</sup> vizsgálat után újabb bizonyíték van arra, hogy az egyes ACE-gátlók preventív hatása nem egyező.

Az EUROPA vizsgálatban a módosított végpont elemei közül egynek az elkerüléséhez évente 221 koszorúérbeteget kell kezelni (NNT, number needed to treat). Az EUROPA vizsgálatban tehát statisztikailag szignifikáns, de különösen a HOPE vizsgálat fényében klinikailag nem jelentős mértékű eredmény született. Magyarországon egy családorvosra kb. 125 koszorúérbeteg (mintegy 5133 családorvos<sup>2</sup> és hozzávetőlegesen 640 ezer ISZB<sup>11</sup>) jut. Nincs tehát esély arra, hogy akár az összes ilyen beteg perindopril-kezelésével átlagban legalább egy esemény megelőzésre kerüljön praxisonként évente. Ezzel szemben a katasztrófális egészségi állapotú magyar lakosság 10–20%-a tartozik a „HOPE-populáció” körébe, akiknél évente legalább 45 000 cardiovascularis esemény<sup>4</sup>, közte halál, szív-izominfarktus, szélütés, revascularisatio lenne bizonyítottan megelőzhető a Tritace® kezeléssel. Ez családorvosi praxisonként évente átlagosan 2 major és kb. 7 egyéb vascularis esemény elkerülését jelenti (HOPE vizsgálat: NNT=111/év).

	HOPE <sup>6</sup>	PROGRESS <sup>10</sup> monoterápiás ág <sup>††</sup>	EUROPA <sup>8</sup>
<b>NNT</b>	<b>111</b>	Nem volt szignifikáns hatás	<b>221</b>

NNT = Number needed to treat (egy esemény megelőzéséhez 1 évig kezelendő betegek száma)

1 <http://www.eum.hu./indexelit.html>

2 Területi Statisztikai Évkönyv 2001; 128

3 Eur Heart J (2003);24: 1601-1610

4 HTSZ 8: 43-49 (2003)

5 Med Univ (publikáció alatt)

6 N Engl J Med 2000; 342:143-153

7 Cardiovasc Drugs and Ther 15 169-179 2001

8 Lancet 2003; 362:782-788

9 Eur Heart J 1998; 19 (Suppl J): J52-J55

10 Lancet 2001; 358: 1033-41

11 Egészségügyi Gazdasági Szemle 2001; 39(6): 550-559.

(A cikk megjelenését az Aventis Pharma Kft. támogatta.)