

DESET GODINA OD OBJAVE ISPITIVANJA
THE HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION STUDY – HOPE:
ZNAČENJE REZULTATA NA PRIMJENU INHIBITORA
ANGIOTENZIN-KONVERTIRAJUĆEG ENZIMA U KLINIČKOJ PRAKSI

TEN YEARS AFTER PUBLISHING RESULTS
FROM THE HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION STUDY – HOPE:
IMPLICATIONS ON TREATMENT WITH ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS
IN CLINICAL PRACTICE

DARKO POČANIĆ*

Deskriptori: Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima – terapijska uporaba; Ramipril – terapijska uporaba; Kardiovaskularne bolesti – farmakoterapija, mortalitet, prevencija i kontrola; Infarkt miokarda – mortalitet, prevencija i kontrola; Moždani udar – mortalitet, prevencija i kontrola; Komplikacije šećerne bolesti – prevencija i kontrola

Sažetak. Rezultati HOPE ispitivanja (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) publicirani prije deset godina, utjecali su na mjesto ACE-inhibitora u kliničkoj praksi. Usporedba primjene ramiprila u dozi do 10 mg ili placeba na 9541 ispitaniku s povišenim kardiovaskularnim rizikom tijekom 4,5 godine pokazala je smanjenje relativnog rizika svih praćenih kardiovaskularnih komplikacija: kardiovaskularne smrtnosti, infarkta miokarda i moždanog udara za 22% u skupini koja je liječena ramiprilom, uz minimalni pad sistoličkoga krvnog tlaka od 3 mmHg. Učinak je bio povoljan neovisno o dobi, spolu i pridruženim bolestima te drugoj terapiji. Produljenje praćenja ispitanika dokazalo je da se povoljan učinak zadržava daljnjih 2,6 godina. Zabilježeno je i smanjenje relativnog rizika od novonastalog dijabetesa za 34%. Rezultati ispitivanja između ostalog su utjecali na uvrštavanje ACE-inhibitora u sve smjernice za liječenje kardiovaskularnih i dijabetičnih bolesnika. Prvo je to ispitivanje u primjeni ACE-inhibitora u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih komplikacija kod visokorizičnih bolesnika.

Descriptors: Angiotensin-converting enzyme inhibitors – therapeutic use; Ramipril – therapeutic use; Cardiovascular diseases – drug therapy, mortality, prevention and control; Myocardial infarction – mortality, prevention and control; Stroke – mortality, prevention and control; Diabetes complications – prevention and control

Summary. Ten years ago results from The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study were published. Those results had a great impact on position of ACE inhibitors in clinical practice. In the study, comparison of ramipril in daily dosage up to 10 mg and placebo in 9541 patients with high cardiovascular risk during 4.5 years of follow-up resulted in relative risk reduction for all primary end-points: cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke for 22% in patients treated with ramipril. Systolic blood pressure was reduced minimally for 3 mmHg. The effect was independent of age, gender, concomitant diseases or therapy. Extended follow-up of the patients for further 2.6 years showed prolonged beneficial effect of ramipril. Ramipril reduced relative risk for newly developed diabetes for 34%. Results of the study greatly influenced the guidelines for treatment of patients with cardiovascular diseases. This study proved benefits of ACE inhibitors in primary prevention in patients with high cardiovascular risk.

Liječ Vjesn 2011;133:69–71

Deset godina proteklo je od objave rezultata studije The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study – HOPE.¹ Studija HOPE bila je prva studija koja je dokazala važnost primjene inhibitora enzima angiotenzin konvertaze (ACEI) u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih komplikacija u bolesnika s povišenim kardiovaskularnim rizikom. Ranija su ispitivanja dokazala učinkovitost primjene ACEI u smanjenju rizika od komplikacija infarkta miokarda (IM), u bolesnika sa smanjenom sistoličkom funkcijom srčanog mišića mjerenom ejekcijskom frakcijom (EF).^{2,3} No, ideja ispitivača pri kreiranju ispitivanja HOPE bila je da će primjena ACEI ramiprila kod osoba s povišenim kardiovaskularnim rizikom a s normalnom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke također postići bolje preživljenje i manji stupanj komplikacija i kar-

diovaskularne smrti, temeljeno na ranijim epidemiološkim praćenjima i opservacijama o povoljnim učincima blokade renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS).¹ U ispitivanju je praćena 9541 osoba koje su imale povišen kardiovaskularni rizik. Bile su liječene lijekovima za sniženje krvnog tlaka, lijekovima za sniženje masnoća u krvi te antiagregacijskim lijekovima (acetilsalicilna kiselina), ali u terapiji nisu imale lijekove iz skupine ACEI. Ispitivanje je imalo

* Klinika za unutarnje bolesti Kliničke bolnice »Mercur« (Darko Počanić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. D. Počanić, Klinika za unutarnje bolesti Kliničke bolnice »Mercur«, Zajčeva 19, 10000 Zagreb

Primljeno 11. siječnja 2010., prihvaćeno 19. listopada 2010.

još jedan cilj: utvrditi postoji li povoljan učinak svakodnevne primjene vitamina E na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet kod osoba s povišenim kardiovaskularnim rizikom. Ispitivanje je dizajnirano kao dva po dva faktorijalno, placebom kontrolirano, dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje u trajanju od četiri i pol godine. Ispitanici su slučajnim odabirom dobivali ramipril ili placebo te vitamin E ili placebo. Cilj ispitivanja nije bilo liječenje povišenoga krvnog tlaka. Ispitanici su imali dobro kontroliran krvni tlak i prije ulaska u ispitivanje, bilo da su uzimali beta-blokatore ili blokatore kalcijevih kanala. Primarni cilj ispitivanja bio je ustanoviti razliku u kombiniranom nastupu infarkta miokarda (IM), cerebrovaskularnog incidenta (CVI) i smrti uzrokovane kardiovaskularnim uzrokom između osoba koje su uzimale ramipril, vitamin E ili placebo. Sekundarni cilj bio je usporedba nastupa smrti bilo kojeg uzroka, potreba za revaskularizacijskim intervencijama, hospitalizacija zbog nestabilne angine pektoris ili zbog zatajenja srca te komplikacija vezanih za šećernu bolest. Također je praćena razlika u učestalosti zatajenja srca, u pogoršanju angine pektoris i u učestalosti novonastale šećerne bolesti – dijabetesa melitusa (DM). Rezultati ispitivanja nakon statističke analize bili su jednoznačni: osim pojave smrti bilo kojeg uzroka, svi drugi praćeni pokazatelji jasno su dokazali prednost primjene ramiprila kod osoba s povišenim kardiovaskularnim rizikom povrh standardne terapije. Statistička značajnost razlike u ishodu bilo kojeg praćenog parametra bila je očita u korist primjene ramiprila. Primarni cilj praćenja u ispitivanju – kombinacija učestalosti IM, CVI i kardiovaskularne smrtnosti, bila je niža u skupini liječenoj ramiprilom (14,0% prema 17,8%), što je smanjilo relativni rizik za 22% (0,78; CI 95% – 0,70 do 0,96, $p < 0,001$). Učinak je bio neovisan o uzimanju vitamina E ili placeba umjesto vitamina E. Istodobno vitamin E nije izazvao nikakvu promjenu učestalosti primarnog ili sekundarnoga kombiniranog ishoda. Kod osoba koje su dobivale ramipril uočena je niža učestalost kardiovaskularne smrtnosti: 6,1% prema 8,1% (RR 0,74, CI 95% – 0,64 do 0,87, $p < 0,001$), pojave IM: 9,8% prema 12,3% (RR 0,80, CI 95% – 0,70 do 0,90, $p < 0,001$) te CVI: 3,4% prema 4,9% (RR 0,68, CI 95% – 0,56 do 0,84, $p < 0,001$). Pri tome je kod osoba koje su dobivale ramipril izmjeren prosječno niži sistolički tlak za 3 mmHg. Svi povoljni učinci liječenja ramiprilom bili su neovisni o ostalim razlikama među ispitanicima: bilo da se radilo o ženama ili muškarcima, osobama s DM-om ili bez njega, dobi ispod ili iznad 65 godina, s koronarnom bolešću srca ili bez nje, s hipertenzijom na početku ispitivanja ili bez nje, s mikroalbuminurijom ili bez nje. Zaključak ispitivanja bio je jasan: primjena ramiprila s ciljanom dozom do 10 mg na dan smanjila je sve praćene kardiovaskularne komplikacije tijekom četiri i pol godine neovisno o profilu ispitanika pri početku liječenja. To je prvi put bio dokaz o korisnosti primjene ACEI u primarnoj prevenciji komplikacija kod osoba s povišenim kardiovaskularnim rizikom, neovisno o ranijoj terapiji. Tijekom ispitivanja izvršena je podanaliza podataka vezanih za sprječavanje moždanog udara (Heart Outcomes Prevention Evaluation – stroke sub-analysis).⁴ Cilj je bio proučiti utjecaj terapije ramiprilom na nastup moždanog udara. Sveukupni relativni rizik od CVI neovisno o njegovu ishodu bio je smanjen za 32% (156 prema 226), a rizik od fatalnog CVI bio je smanjen za 61% (17 prema 44) kod osoba liječenih ramiprilom. U skupini osoba liječenih ramiprilom opažen je niži sistolički krvni tlak za prosječno 3,8 mmHg te niži dijastolički krvni tlak za prosječno 2,8 mmHg u odnosu na osobe koje su primale placebo. Povoljni je učinak ostvaren bez obzira na početni krvni tlak i vrijedno-

sti tlaka tijekom praćenja te terapiju acetilsalicilnom kiselinom ili drugim antihipertenzivima. U podanalizi ispitanika sa zatajenjem srca (*heart failure sub-analysis*), uočena je manja učestalost novonastalog zatajenja srca (9,0% prema 11,5%), smanjenje relativnog rizika za 23%, $p < 0,0001$ kod osoba liječenih ramiprilom.⁵ Smanjenje incidencije zatajenja srca nije ovisilo o preboljelome koronarnom incidentu tijekom ispitivanja.

Nakon završetka ispitivanja HOPE nastavljeno je praćenje dijela ispitanika daljih 2,6 godina, kako bi se ustanovilo je li povoljan učinak ostvaren u prve četiri i pol godine trajao i dalje (Heart Outcomes Prevention Evaluation – The Ongoing Outcomes – HOPE-TOO).⁶ U nastavak praćenja uključeno je 4528 ispitanika u 174 centra koja su sudjelovala u ispitivanju HOPE. Ispitivanje je provedeno kao otvoreno, s podjednakim brojem ispitanika u obje ranije skupine na terapiji ramiprilom i placebom (72% u primarno ramiprilskoj i 68% u primarno placeboj skupini). Tijekom produljenog praćenja ispitanika uočeno je kod osoba koje su u ispitivanju HOPE dobivale ramipril dodatno smanjenje relativnog rizika od IM za 19%, rizika od revaskularizacije za 16% te rizika od novonastalog DM za 34%.⁴ Time se kardiovaskularni protektivni učinak ramiprila zamijećen u inicijalnom ispitivanju HOPE nastavio i dalje, dokazujući da rana primjena ACEI ramiprila kod visokorizičnih osoba smanjuje u duljem razdoblju nastup kardiovaskularnih komplikacija. Posebno je znakovit učinak ramiprila na metabolizam glukoze, jer dovodi do statistički značajno niže učestalosti dijabetesa uz terapiju ramiprilom.

Kliničke implikacije ispitivanja HOPE: utjecaj na stavove u smjernicama za liječenje kardiovaskularnih bolesnika

Spoznaje koje su proistekle iz ispitivanja HOPE i njegovih podispitivanja te produljenog praćenja (HOPE-TOO) učvrstile su mjesto terapije ACEI u preporukama mnogih službenih smjernica stručnih društava. Europsko kardiološko društvo i Europsko društvo za ispitivanje dijabetesa u svojim Smjernicama iz 2007. godine preporučuju dodatak ACEI drugim učinkovitim kardiološkim lijekovima, što smanjuje kardiovaskularni rizik u bolesnika s dijabetesom i dokazanom kardiovaskularnom bolešću (učinkovitost I, razina dokaza A).⁷ Za sprječavanje CVI iste smjernice navode da je najvažnije snižavanje krvnog tlaka. No, inhibicija RAAS-a može imati dodatne učinke povrh snižavanja krvnog tlaka *per se* (učinkovitost IIa, razina dokaza B).⁷ Također se može razmotriti inhibicija RAAS-a kod dijabetičnih bolesnika s normalnim vrijednostima krvnog tlaka (učinkovitost IIa, razina dokaza B).⁷ U članku »Expert consensus document on ACE inhibitors in cardiovascular disease«, koji je objavilo Europsko kardiološko društvo, navodi se da je ispitivanje HOPE pokazalo da ramipril smanjuje morbiditet i mortalitet kod bolesnika s povišenim kardiovaskularnim rizikom te da je ispitivanje HOPE podastrla dokaze učinkovitosti razine dokaza I A u prilog primjeni ACEI u sekundarnoj prevenciji kod visokorizičnih pacijenata s dokazanom kardiovaskularnom bolešću ili s DM-om i pridruženim barem jednim rizičnim čimbenikom.⁸ Dokazi o klinički značajnoj učinkovitosti ramiprila blokiranjem RAAS-a i u slučaju minimalnih vrijednosti sniženja krvnog tlaka i početne vrijednosti krvnog tlaka ispod graničnih vrijednosti za hipertenziju, citirani su u Europskim smjernicama za prevenciju kardiovaskularnih bolesti u kliničkoj praksi 2007.⁹ Smjernice Američkog društva za bolesti srca i Američkoga kardiološkog društva (AHA/ACC) za sprječavanje srčanog

udara i smrti u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima upućuje na činjenicu da je ispitivanje HOPE jasno pokazalo prednost terapije s ACEI kod visokorizičnih pacijenata s anamnezom kardiovaskularne bolesti bez koronarnog incidenta.¹⁰ Smjernice AHA/ACC za liječenje bolesnika s kroničnom stabilnom anginom pektoris:¹¹ rezultati ispitivanja HOPE u svim praćenim kategorijama bili su jasno povoljni u korist ramiprila, sa statističkom značajnošću; nadalje samo manji dio ostvarenoga povoljnog učinka može biti pripisan sniženju krvnog tlaka. Vaskuloprotektivni učinci ramiprila i nisu tako iznenadili kada se uzme u obzir proširenost i značenje ACE-mehanizma u vaskularnom sustavu. Smjernice AHA za primarnu prevenciju moždanog udara također se pozivaju na rezultate ispitivanja HOPE sa zaključkom da liječenje povišenoga krvnog tlaka kod dijabetičnih bolesnika i visokorizičnih bolesnika s ACEI ramiprilom sprječava nastup moždanog udara.¹²

Ispitivanje HOPE jasno je pokazalo na primjeru ramiprila da terapija s ACEI kod kardiovaskularnih bolesnika smanjuje učestalost komplikacija u smislu moždanog i srčanog udara, smanjuje smrtnost, ali i učestalost nastanka šećerne bolesti bez obzira na prethodno liječenje i stupanj regulacije krvnog tlaka. Time su u proteklih deset godina ACEI dobili središnje mjesto u kardiovaskularnih bolesnika bilo da se radi o primarnoj bilo sekundarnoj prevenciji sa širokim spektrom rizičnih čimbenika: hipertenzijom, zatajenjem srca, preboljelim infarktom miokarda, dijabetesom, preboljelim moždanim udarom te aritmijama.^{8,13,14}

LITERATURA

1. Yusuf S, Sleight P, Pogue J i sur. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–53.
2. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C i sur. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992;340:1173–8.
3. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA i sur. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327:669–77.
4. Bosch J, Yusuf S, Pogue J i sur. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *Br Med J* 2002;324:1–5.
5. Arnold JMO, Yusuf S, Young J i sur. Prevention of heart failure in patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. *Circulation* 2003;107:1284–90.
6. HOPE/HOPE-TOO Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes. Results of the HOPE study extension. *Circulation* 2005;112:1339–46.
7. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text. *Eur Heart J* 2007;28:88–136.
8. The Task Force on ACE inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004;25:1454–70.
9. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. *Eur Heart J* 2007;28:2375–414.
10. AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 Update. *Circulation* 2001;104:1577–9.
11. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K i sur. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina). 2002. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:159–68.
12. Pearson TA i sur. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update. Consensus Panel Guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. From the Population Science Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2002;106:388–91.
13. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008;29:2388–442.
14. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751–62.



Vijesti News

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT
KLINIKA ZA DJEČJE BOLESTI
KLINIKA ZA PLUĆNE BOLESTI

organiziraju

Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog
usavršavanja I kategorije

AKUTNA STANJA U PULMOLOGIJI

Komiža, 12.–14. svibnja 2011.

Informacije: Doc. dr. sc. Neven Pavlov,
Klinika za dječje bolesti, KBC Split
Tel. 021 556 286; 021 556 303;
Fax: 021 556 590
E-mail: npavlov@kbsplit.hr

Kotizacija: 500 kuna.

»SIRENA-ugostiteljstvo« d.o.o.
Šapjane 1
51214 ŠAPJANE

Iznajmljujemo oko 200 m² poslovnog prostora u samostojećem objektu na glavnoj cesti, 2 km udaljenom od graničnog prijelaza Pasjak, u sklopu restorana, s velikim parkiralištem, kao i mogućnošću smještaja, pogodnog za zubnu polikliniku ili sličnu djelatnost.

Kontakt telefoni: 091 612 45 46
091 612 45 45



HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA ATEROSKLEROZU

organizira

**OSMI HRVATSKI KONGRES O ATEROSKLEROZI
s međunarodnim sudjelovanjem**

u Dubrovniku, od 8. do 11. lipnja 2011. godine



Glavne teme Kongresa:

- Epidemiologija koronarne i cerebrovaskularne bolesti
- Hiperlipidemije i dislipidemije u odraslih i djece i njihovo liječenje
- Šećerna bolest, pretilost i metabolički sindrom
- Arterijska hipertenzija
- Upala i ateroskleroza
- Prehrana i rizik ateroskleroze
- Način života i kardiovaskularne bolesti
- Estrogeni, menopauza i hormonsko nadomjesno liječenje
- Zatajenje srca
- Angiografija, ultrazvuk, CT, MR u procjeni ateroskleroze
- Nuklearna kardiologija
- Perkutana angioplastika, stentovi itd.
- Antiagregacijsko i trombolitičko liječenje
- Kirurško liječenje ateroskleroze koronarnih arterija
- Kirurško liječenje ateroskleroze perifernih žila
- Ateroskleroza i cerebrovaskularna bolest

Krajnji rok za primitak sažetaka je 15. ožujak 2011. godine.

Sažeci se šalju na adresu: www.atherosclerosis-congress-croatia.org

Prijava i rezervacija hotela: O-TOURS d.o.o., 10000 Zagreb, Gajeva 6
tel. 01-4831-013, fax. 01-4813-013
e-mail: ateroskleroza@otours.hr

Sudjelovanje na Kongresu biti će vrednovano najvećim brojem bodova Hrvatske liječničke komore.

* * *



OBAVIJEST

STATUT HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA
I PRAVILNIK O RADU STRUČNIH DRUŠTAVA
NA ENGLISKOM JEZIKU
MOŽETE NAĆI NA NAŠIM WEB STRANICAMA:
www.hlz.hr

