

Dr. Móczár Csaba

# Az EUROPA vizsgálat üzenetének megvalósulása a háziiorvosi gyakorlatban

## Összefoglalás

A szerző cikkében az EUROPA tanulmány eredményeinek összefoglalását követően a tanulmány üzenetének a háziiorvosi gyakorlatban történő megvalósulását kívánja bemutatni. Kiemeli, hogy a kardiovaszkuláris betegségek primer és szekunder prevenciója elsődlegesen családorvosi feladat. Ebben a munkában a veszélyeztetett csoportok szűrésén felül fontos a rizikófaktorok mielőbbi felismerése, kezelése. A koszorúérbetegek követése során mindazokat a terápiás lépéseket alkalmaznunk kell, mellyel a beteg állapotrosszabbodását megelőzhetjük. Ezek közé a béta-blokkolók, thrombocita aggregáció-gátlók és a statinok mellé az ACE gátló perindopril is bekerült.

Az EUROPA tanulmány bizonyítékai alapján a perindoprillal egy jól tolerálható, hatékony, napi egyszer alkalmazható és gazdaságos (közgyógylistán is szereplő) gyógyszerrel egészül ki az eddigi prevenció stratégia.

## Bevezetés

Közismert tény, hogy hazánkban a szív-érrendszeri betegségek okozák a halálesetek legnagyobb számát. Ennek hátterében az atherosclerosis okozta szervi szövődmények állnak. Legjelentősebbek ezek közül a koszorúerek atherosclerotikus betegsége és ennek a klinikai következményei: a hirtelen szívhalál, acut myocardialis infarctus, angina pectoris syndroma, iszkémiás bal-szívfél-elégtelenség.

A nagy népességen végzett epidemiológiai vizsgálatok feltárták az atherosclerosis rizikófaktorait. Az obezitás, dohányzás, mozgásszegény életmód, hypertonia betegség, diabetes mellitus, hyperlipideamia, hyperuricaemia, magas fibrinogen-

szint, illetve az újabb ajánlások szerint a magas szenzitivitású C-reaktív protein szint előfordulása fokozottabb kockázatot jelent a betegség kialakulása szempontjából.

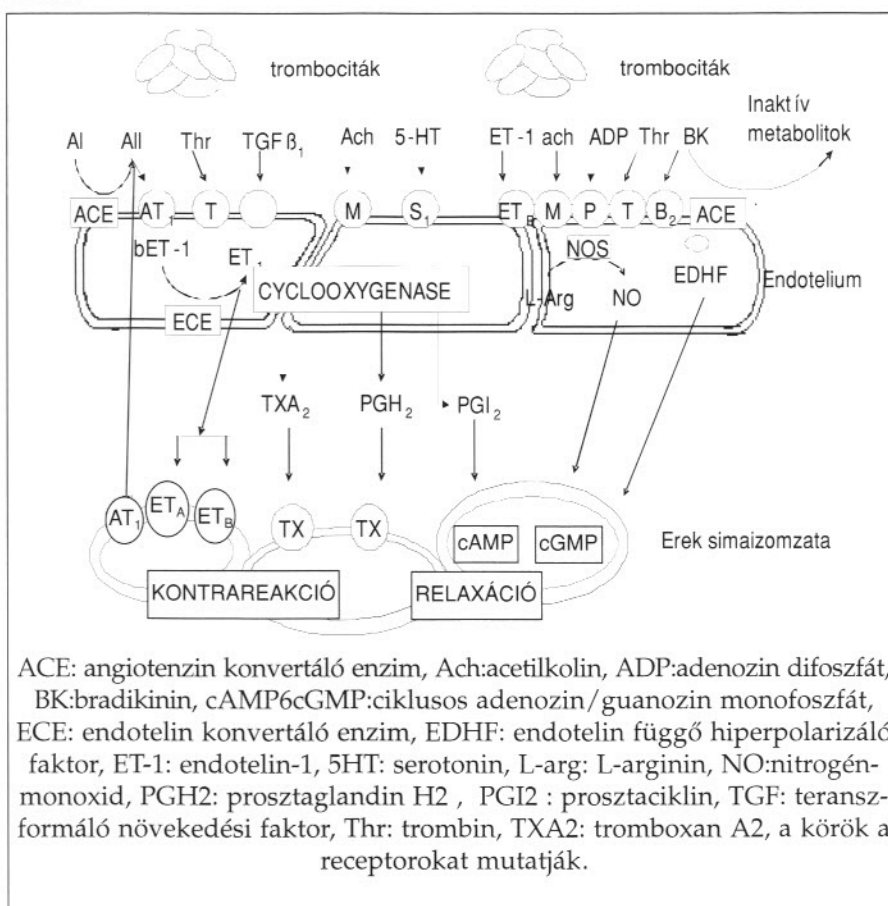
A primer prevenció lépései: az egészséges életmódra nevelés, a lakosság szűrése és az észlelt rizikófaktorok erélyes kezelése jelentősen csökkenti az atherosclerosis és szövődményeinek kialakulásának a valószínűségét.

A manifeszt koronária betegség progresszióját a szekunder prevenció csak kevés betegben tudja eredményesen lassítani.

Az epidemiológiai vizsgálatok mellett egyre több kutatás tárja fel az atherosclerosis molekuláris mechanizmusát, mely további gyógyszer-csoportok bevonását eredményezheti a szekunder prevencióba.

Furchgott és Zavadzki 1980-ban közzölték le a Nature-ben megfigyeléseiket, mi szerint az intakt endotelbélésű ér acetilkolin hatására dilatál, míg a károsodott endotel esetén vasoconstrictio következett be.<sup>2</sup> A megfigyelték hátterét kutatva nemcsak a vasoreguláció eddig ismert legfontosabb vasodilatátor anyagához, a nitrogén-monoxidhoz jutottak el, de bebizonyosodott az is, hogy az endotel egy élénk anyagcseréjű, a környezetével igen szoros kapcsolatban lévő „szerv”. (1. ábra) Különböző károsító hatások ennek a finoman szabályozott egységnek a felborulását eredményezhetik: makrofágok tapadnak ki az endotelre és kerülnek a szubendoteliális térbe, magukkal szállítva az oxidált LDL molekulákat. A makrofágok aktiválódnak, növekedési faktorok, kemotaktikus anyagok

1. ábra



Az endotelhez kapcsolódó vasoaktív anyagok

Dr. Móczár Csaba  
Háziiorvosi Szolgálat  
6000 Kecskemét, Irinyi utcai 22.

2. ábra

1. Magas a szöveti ACE - affinitása
2. Helyreállítja az angiotenzin II / bradykinin egyensúlyt és jelentős hatása van a bradykinin képződésre
3. Csökkenti a neointima-proliferációt a koszorúerekben
4. Meggátolja az atherosclerosis előrehaladását
5. Növeli a cNOS expresszióját a koszorúerekben
6. Mérsékli az endothel diszfunkciót
7. Fokozza a fibrinolízist
8. Befolyásolja a bradykinin függő cardioprotectiv hatást

**A perindopril kedvező biokémiai hatásai**

termelődnek. A lipid depozíció fokozódik, majd a sérült endothelen thrombociták csapódnak ki. Ez a mechanizmus az atherosclerotikus plaque kialakulását eredményezi.

Ezek az elméleti alapok jogosan irányítják a figyelmet az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) inhibitorokra. Ezek a gyógyszerek hatékonyan csökkentik a mortalitást és a morbiditást szívelégtelenségben, bal-kamra diszfunkcióban, szívinfarktust követően és magasvérnyomás-betegségben, valamint egyéb magas kockázatú betegek körében.<sup>3-5</sup> Az ACE gátlás anti-atherosclerotikus hatású, csökkenti a neointima képződését, javítja az endothel-funkciót, plakk-stabilizáló és fibrinolitikus hatású. Állatkísérletekben az ACE-inhibitorok lassítják az atherosclerosis kialakulását.<sup>6-8</sup>

Az ACE-gátlók ezen multifaktoriális anti-atherosclerotikus hatása miatt merült fel, hogy alkalmazásukat minden bizonyított koronáriabetegségben szenvedő páciensre ki kellene terjeszteni. Ez a gondolat volt a European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease (EUROPA) vizsgálatnak.<sup>9</sup>

A vizsgálatban alkalmazott ACE inhibitor perindopril több tanulmányban bizonyította kedvező klinikai tulajdonságait, jól tolerálható és jó vérnyomáscsökkentő hatású készítmény. Emellett rendelkezik azokkal a biokémiai tulajdonságokkal, mely alapján feltételezhető volt az atherosclerosis progresszióját pozitívan befolyásoló hatás (2. ábra).

**Az EUROPA tanulmány eredményei**

A EUROPA tanulmány tervezői arra kerestek választ, hogy az ACE gátlás stabil koszorúér betegekben –

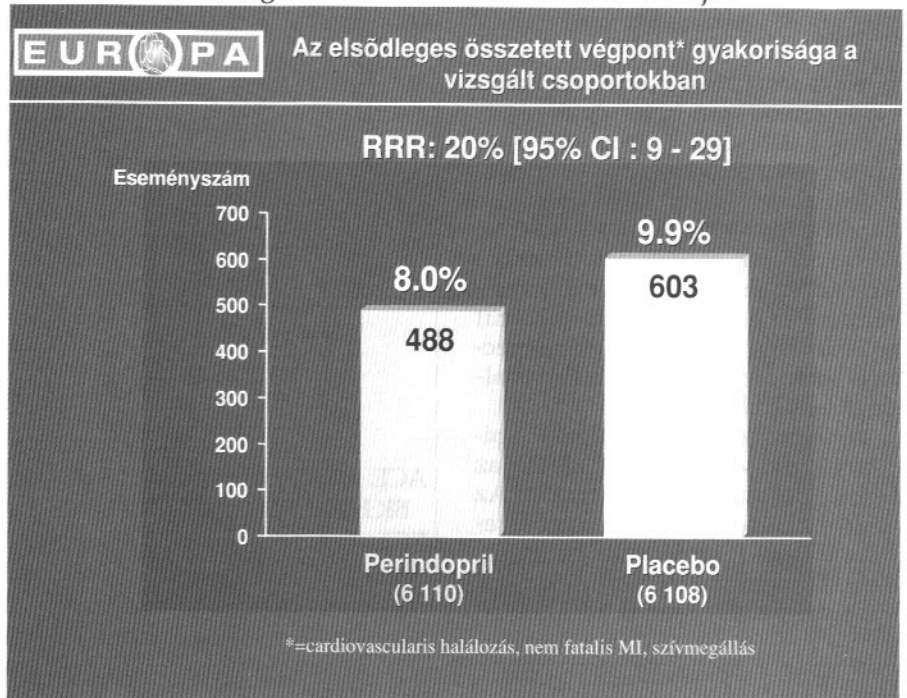
akik nem mutatták a szívelégtelenség klinikai tüneteit – milyen mértékben előzi meg a kardiovaszkuláris halálozást, a nem halálos miokardiális infarktust és a sikeres újraélesztéssel végződő szívmegeállás együttes kockázatát.

A vizsgálat elrendezése randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált, multicentrikus tanulmány.

A vizsgálatba 1997. októbere és 2000. júniusa között 18 évnél idősebb nőket és férfiakat vontak be, akiknek nem volt tünetekkel járó szívelégtelenségük és a koszorúér-betegségük bizonyított volt: 3 hónapnál régebben zajlott le acut myocardialis infarctus, legalább hat hónapja perkután vagy sebészeti koszorúsér revaszkularizá-

3. ábra

**A perindopril kezelés szignifikánsan, 20%-kal csökkentette a major kardiovaszkuláris történések (CV halálozás, nem halálos MI, szívmegeállás) kialakulásának relatív rizikóját.**



**Az elsődleges összetett végpont előfordulásának gyakorisága (perindopril vs. placebo)**

ción estek át, vagy angiográfiával igazolt, minimum 70%-os koszorúér-szűkület legalább egy fő koszorúér-ágon. A férfiak mellkasi fájdalom és pozitív EKG, echo- vagy izotópos terheléses vizsgálat együttese esetén is bevonhatók voltak.

A betegeket egy nyílt (4 hétig tartó) bevezető periódust követően két csoportba randomizálták. Az egyik csoport 8 mg perindopril-t kapott, a másik csoport placebót.

A betegeket 3, 6 és 12 hónap, majd ezt követően 6 havonta ellenőrizték.

*Az elsődleges kombinált végpont összetevői:*

- kardiovaszkuláris eredetű halál,
- nem halálos myocardialis infarctus,
- sikeres újraélesztéssel végződő szívmegeállás.

*Másodlagos végpontok:*

- összhálaozás, nem halálos myocardialis infarctus, instabil angina pectoris, szívmegeállás,
- kardiovaszkuláris eredetű halálozás,
- nem halálos myocardialis infarctus,
- halálos és nem halálos myocardialis infarctus,

- sikeres újraélesztéssel végződő szívmegállás,
- revaszkularizációs beavatkozások,
- stroke,
- szívelégtelenség jelentkezése miatti hospitalizáció.

A bevezető periódust követően 12 218 beteget randomizáltak. Az átlagos követési idő 4,2 év volt. Az átlagéletkor 60 év volt.

A randomizáció időpontjában a betegek 92%-a szedett thrombocita aggregáció-gátló gyógyszert, 62% beta-blokkolót, 58% részesült lipidcsökkentő kezelésben.

A run-in periódusban, amikor mindenki kapott perindopril, az átlagos vérnyomás 137/82 Hgmm-ről 128/78 Hgmm-re csökkent, a randomizáció után a vérnyomás átlagosan 5/2 Hgmm-rel volt alacsonyabb a perindopril szedőkénél a placebo csoporthoz képest.

A perindopril szedő csoport legnagyobb része (93%) végig 8 mg/nap adagban szedte a gyógyszert.

A perindopril kezelés szignifikánsan, 20%-kal csökkentette az elsődleges összetett végpont relatív kockázatát ( $p=0,0003$ ) (488 esemény szemben a 603 beteggel a placebo csoportban) (3. ábra). A perindopril előnyös hatása már az első év végén megmutatkozott 10%-os relatív kockázatcsökkenéssel, ami fokozatosan növekedett a vizsgálat folyamán. A legtöbb alcsoportban is hasonló módon és életkortól függetlenül jelentkezett ez a pozitív változás. Hasonlóan a diabéteszes és a hipertóniás betegekben is.

A másodlagos végpontok tekintetében az eredeti primer végpontnak tekintett összes halálozás, nem halálos myocardialis infarctus, instabil angina pectoris és a szívmegállást követő sikeres reszuszcitáció összessége tekintetében 14%-os kockázatcsökkenés volt kimutatható.

A szívelégtelenség miatti hospitalizációt a perindopril jelentősen, szignifikánsan, 39%-kal csökkentette ( $p=0,002$ ).

A perindopril jótékony hatása minden másodlagos végponton és előre meghatározott alcsoportban is következetesen megmutatkozott, azaz a perindopril kezelés – szemben a placebóval – minden másodlagos végponton rizikócsökkenést okozott, habár egyes végpontok tekintetében ez a csökkenés nem volt statisztikailag szignifikáns mértékű.

## Kommentár

A szív-érrendszeri betegségek kiszűrése, kezelése, gondozása elsődlegesen háziiorvosi feladat, célszerv károsodás esetén együttműködve kardiológus szakorvossal.

A praxisban folyó prevenció munkája során holisztikus szemléletre törekszünk.

Ennek a munkának a bevezető lépése a *szűrés*. A kardiovaszkuláris betegségeket a korcsoport szerinti kötelező vizsgálatok, illetve a panaszai miatt családorvosukhoz forduló betegeknek diagnosztizálhatjuk. A szűrési tevékenység hatékonyságát fokozza, ha veszélyeztetett csoportokat célzunk meg. A szív-érrendszeri betegségek szempontjából ide tartozik az orvosi vizsgálaton régen nem járt, obez, dohányos, 40 év feletti populáció.

A kiszűrt betegeket előírt protokoll szerint *kivizsgáljuk*, mely során az aktuális állapot felmérése, a másodlagos kiváltó okok keresése mellett fontos az esetleges egyéb rizikófaktorok korai felismerésére is. A betegek *kezelését* ezzel párhuzamosan megkezdjük a betegségük stádiumának megfelelően. Már ebben a lépcsőben is az antihipertenzív terápia egyik fontos eszközei az ACE-inhibitorok, köztük a *perindopril*.

A már kialakult koszorúér-betegség további progressziójának megállításában, a *másodlagos prevenció* során a fenti lépések kiegészülnek az elfogadott és nagy tanulmányok által alátámasztottan jó hatékonyságú terápiai lépésekkel: beta-blokkoló, statin, thrombocita aggregáció gátló és ACE-gátló alkalmazásával (4. ábra).

Az EUROPA tanulmány az iszkémiás szívbetegség széles körét vizsgálta. Ezek azok a betegek, akik-

kel a háziiorvosi munkánk során nap mint nap találkozunk.

Saját 1500 kártyás praxisunkat vizsgálva, a kardiovaszkuláris szempontból fontos betegségekben a betegek számának megoszlását mutatja az 5. ábra. Az ábrából látszik, hogy jelentős azoknak a betegeknek az aránya, akik veszélyeztetettek vagy már szekunder prevencióra szorulnak.

Az EUROPA tanulmány a kardiovaszkuláris halálozás mellett az újabb akut koszorúér-betegség okozta események előfordulását is vizsgálta. Ez a praxis tevékenysége során legalább olyan fontos tényező. A koszorúér-betegség kialakulása a mai kezelési stratégiák mellett (gyógyszer-fibrinolízis-revascularisatio) sokszor a beteg teljes vagy részleges rehabilitációját teszi lehetővé. Egy következő akut beavatkozást igénylő koronária esemény már a beteg rokkantságához vezethet. Ezért is fontos, hogy a másodlagos prevenció legyen erőteljes és következetes. Próbáljuk meg minél több oldalról védeni az endotelt és helyreállítani a működését, melyhez az eddigi terápiai lépések mellett az EUROPA tanulmány tanúsága szerint a 8 mg-ban alkalmazott perindopril is hozzájárul.

A mindennapi gyakorlatban célszerű a vizsgálatban is alkalmazott protokollt követni, mely a gyógyszer dózist fokozatosan emeli. Hetven évnél fiatalabbaknál két lépcsőben kéthetes időközben 4 mg-mal kezdve, majd 8 mg-ra emelve. Hetven év felett három lépcsőben: két hétig 2 mg-mal, majd két hétig 4 mg-mal és két hét után 8 mg-mal.

Az EUROPA tanulmány egy olyan gyógyszer hatékonyságát bizonyította ebben a betegcsoportban, mely korábbi tanulmányok alapján több előnyös tulajdonsággal is bír:

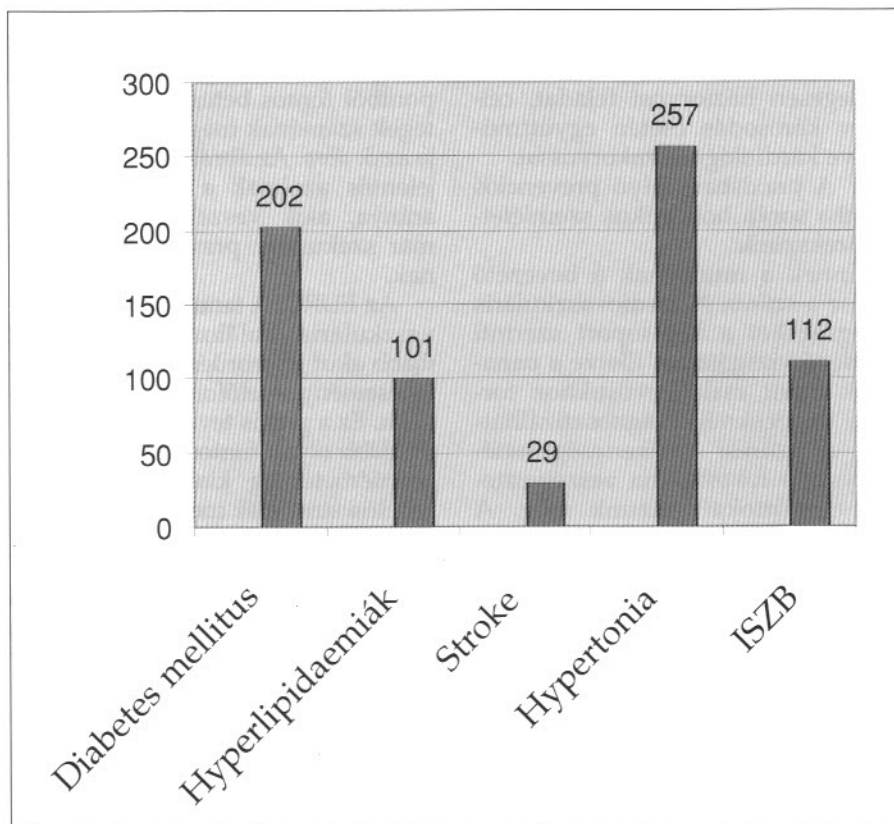
- hatékonyan befolyásolja a fennálló magas vérnyomást,

4. ábra

	A gyógyszert szedő betegek százalékos megoszlása
Beta-blokkoló	57%
Thrombocita-aggregáció gátlók	77%
Lipidszintcsökkentők	47%
Perindopril	37%

A koszorúér-betegeinknél alkalmazott gyógyszeres kezelés megoszlása

5. ábra



#### Magas kardiovaszkuláris rizikójú betegek megoszlása praxisunkban

– védi a vesét,  
– előnyös a stroke prevencióban is,  
– csökkenti a szívelégtelenség kialakulásának valószínűségét is.

Ehhez társulnak további pozitív ismeretek, melyek egy modern kardiovaszkuláris gyógyszerrel elvárhatóak<sup>10</sup>:  
– napi egyszeri adagolás mellett is hatékony,

– nem okoz first-dose hypotóniát,  
– jól tolerálható még stroke-on átesett vagy idős vagy szívelégtelen betegekben is,  
– jól kombinálható más gyógyszerrel,  
– kevés a mellékhatás,  
– a beteg számára elérhető áron beszerezhető és a közgyógylistán is szerepel.

#### Irodalomjegyzék:

- Lloyd-Jones DM et al. *Lifetime risk of developing coronary heart disease.* Lancet 1999;353:89-92
- Furchgott R.F. et al.: *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine.* Nature 288:373,1980
- The SOLVD Investigators. *Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions.* N Engl J Med 1992; 327: 685-91.
- Krber L. et al.: for the Tranorapril Cradiac Evaluation ( TRACE ) Study Group. *A clinical trial of the angiotension-converting enzyme inhibitor tranorapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction.* N Engl J Med 1995; 333: 1670-76.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients.* N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
- Matsumoto K et al.: *Inhibition of neointima by angiotensin-converting enzyme inhibitor in porcine coronary artery balloon-injury model.* Hypertension 2001; 37:270-74
- Hornig B et al.: *Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in human.* Circulation 1997; 95: 1115-18
- Brown N.J. et al.: *Effects of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1.* Hypertension 1998; 32:1225-32
- 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).* THE LANCET, Vol.: 362, Sept. 6, 2003: 782-88
- szerk. Farsang Csaba: *A hypertonia kézikönyve.* Medintel Könyvkiadó, Budapest 2002.

A hamarosan megjelenő **Magyar Elhízástudományi Bibliográfia** véglegesítése céljából kérjük azokat az elhízástudomány és határterületein dolgozó orvosokat, dietetikusokat, gyógytornászokat, akik ebben a témakörben könyvet, tanulmányt, szakmai cikket vagy absztraktot jelentettek meg, küldjék el közleményük listáját a következő címekre:

Email: [halmy@bm.gov.hu](mailto:halmy@bm.gov.hu)

Email: [laszlo@halmy.hu](mailto:laszlo@halmy.hu)

Fax: 1/ 462-57-83

Postai cím: Prof. Dr. Halmy László,  
1121 Budapest, Budakeszi u. 48/B  
/Kiadványunk hazai és külföldi terjesztésre kerül./

#### Angol nyelvű előadást szándékozik tartani?

Kívánja angol nyelvkészségét, kiejtését, hangsúlyozását javítani?

Amennyiben előadása angol nyelvű szövegét rendelkezésünkre bocsátja, azt kijavítva, hangban rögzítve egy héten belül visszajuttatjuk Önhöz.

A szöveg hangban rögzítése lehetővé teszi a hangsúlyozás és kiejtés gyakorlását.

A szolgáltatást nyújtja Dr. Böröcz István, USA-ban képzett magyar orvos. A szolgáltatás díja 1200 szóig (kb. 10 perc) 15.000 Ft. Ezen felül szavanként 10 Ft.

Szójegyzék és a szavak egyenkénti kiejtése külön díjazással jár.

Az anyagot Word.doc formátumban kérjük eljuttatni e-mailhez csatolt okmányként a következő címre: [IBorocz@medlist.com](mailto:IBorocz@medlist.com)

Teljes diszkréció garántálva.