

# JSOU ROZDÍLY V ÚČINKU INHIBITORŮ ACE KLINICKY VÝZNAMNÉ? CO ŘÍKAJÍ VÝSLEDKY STUDIÍ ONTARIO

J. Bultas

Za významný pokrok, který pozorujeme v klinické medicíně, z velké části vděčíme respektování principu vyžadujícího doložení důkazů o efektu. Zvykli jsme si, že tyto důkazy jsou podávány zpravidla formou prospektivních kontrolovaných klinických studií. Nicméně přítomnost řady vstupních a limitujících kritérií vede k omezení platnosti výsledků na obecnou populaci. Studie, byť často retrospektivní, avšak zahrnující celou populaci, pak takové omezení nemívají a mohou mnoho říci léčebné praxi. Zdánlivá nevýhoda retrospektivní analýzy pak může být naopak výhodou.

Takovými velmi zajímavými studii, které retrospektivně sledují obecnou populaci, jsou dvě kanadské studie srovnávající různé inhibitory ACE (ACE-I) navzájem, jedna byla provedena u nemocných po infarktu myokardu, druhá u nemocných se srdečním selháním. Tyto práce prof. Luise Pilotea bývají neoficiálně označovány jako studie ONTARIO I a ONTARIO II.

Studie ONTARIO I zabývající se prognózou nemocných po infarktu myokardu v souvislosti s léčbou různými inhibitory ACE byla publikována již v roce 2004 [1]. Do studie bylo zahrnuto téměř 8 tis. nemocných po překonaném infarktu myokardu starších 64 let léčených od prvního měsíce po příhodě některým z dostupných inhibitorů ACE (captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril a ramipril), doba sledování byla nejméně 1 rok, v průměru 2,3 roky. Adherence k léčbě byla nad 80 % a průměrné dávky jednotlivých inhibitorů ACE se od sebe zásadně nelišily a pohybovaly se mezi 53 a 88 % doporučené dávky cílové. Skutečnost, že studie vycházela z analýzy dat zdravotní pojišťovny, zaručovala dokonalý přehled o léčbě a prognóze probandů a byla zárukou nezávislosti (tab. 1).

Mortalitní data u jednotlivých inhibitorů ACE byla porovnáována s mortalitou při léčbě ramipilem. Výsledky ukazují, že prognóza nemocných léčených většinou jiných inhibitorů ACE byla horší než prognóza nemocných léčených ramipilem (obr. 1 a 2). Relativní riziko (RR) a interval spolehlivosti (CI 95 %) byly pro fosinopril 1,71 (1,29–2,25), pro quinapril 1,58 (1,1–2,86), pro kaptopril 1,56 (1,13–2,15), pro enalapril 1,47 (1,14–1,89) a pro lisinopril 1,28 (0,98–1,67). Tedy u všech uvedených inhibitorů ACE byla mortalita významně, tedy asi o polovinu, vyšší než při léčbě ramipilem, u lisinoprilu byl pozorován pouze trend ke zvýšení úmrtnosti, statisticky však byl rozdíl na hranici významnosti. Čestnou výjimkou byl perindopril, jehož dopad na prognózu byl zcela srovnatelný s ramipilem: RR – 0,98 (CI 0,6–1,6).

Druhá – obdobně koncipovaná studie ONTARIO II – byla zveřejněna v roce 2008. Ta sledovala rozdíly v prognóze u nemocných léčených různými inhibitory ACE v indikaci chronického srdečního selhání [2]. I tato práce prof. Luise Pilotea retrospektivně analyzovala data zdravotních pojišťoven z Ontaria, Quebecu a Britské Kolumbie. Ve studii bylo zahrnuto více než 43 tisíc nemocných ve věku od 65 let hospitalizovaných pro chronické srdeční selhání, jimž byly indikovány inhibitory ACE. I v této studii se nelišila demografická, klinická ani preskripční charakteristika mezi jednotlivými skupinami nemocných léčených různými inhibitory ACE. Výše dávky se pohybovala u více než 80 % léčených na doporučené cílové dávce. I ve studii ONTARIO II byla během sledování (ø 2,1 roku) porovnáována prognóza při léčbě referenčním ramipilem (tab. 2).

**Tab. 1. Studie ONTARIO I.**

- cíl: porovnání ACE-I v sekundární prevenci
- nezávislá retrospektivní studie, databáze zdrav. pojišťoven – 109 nemocnic – Ontario, Kanada
- design – ACE-I nasazen do 30 dnů,  $\geq 1$  rok  
– 7 512 nemocných po AMI, Ø sledování 2,3 roku
- ramipril, perindopril, lisinopril, enalapril, quinapril, fosinopril, kaptopril
- Ø dávky ACE-I mezi 53 % a 88 % dávky cílové

**Tab. 2. Studie ONTARIO II.**

- cíl: porovnání ACE-I v indikaci srdečního selhání
- nezávislá retrospektivní studie zdrav. pojišťoven – Ontario, Quebec, Britská Kolumbie, Kanada
- design – ACE-I do 30 dnů, stáří  $\geq 65$  let  
– 43 316 nemocných, Ø sledování 2,1 roku
- ramipril, perindopril, lisinopril, enalapril, cilazapril, quinapril, fosinopril, kaptopril
- srovnatelná komedikace (diuretika, betablokátory, statiny, digoxin, ...)
- srovnatelné dávky ACE-I (> 80 % pacientů na doporučených cílových dávkách)
- srovnatelná adherence k léčbě (72–81 %)

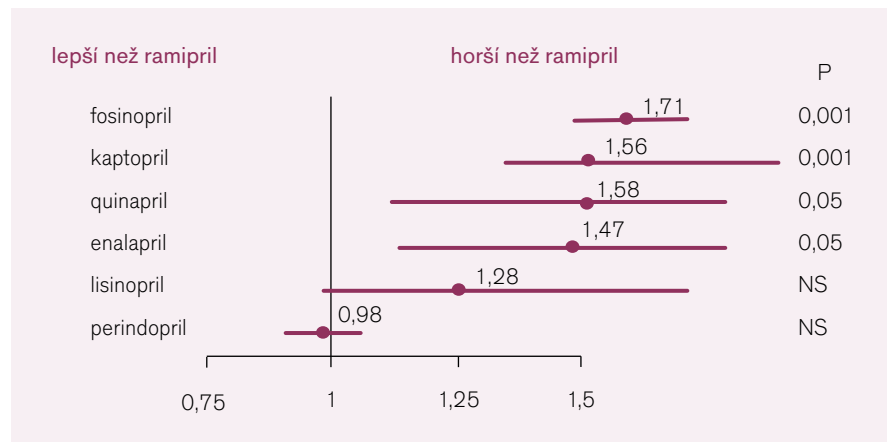
Obdobně jsou prezentovány i výsledky zde. Z grafu založeném na fixním modelu dávky vyplývá, že až na perindopril a cilazapril byla léčba

ostatními sledovanými inhibitory ACE spojena s horší prognózou (obr. 3). Vzestup mortalitativy proti ramiprilu se pohyboval mezi 10 a

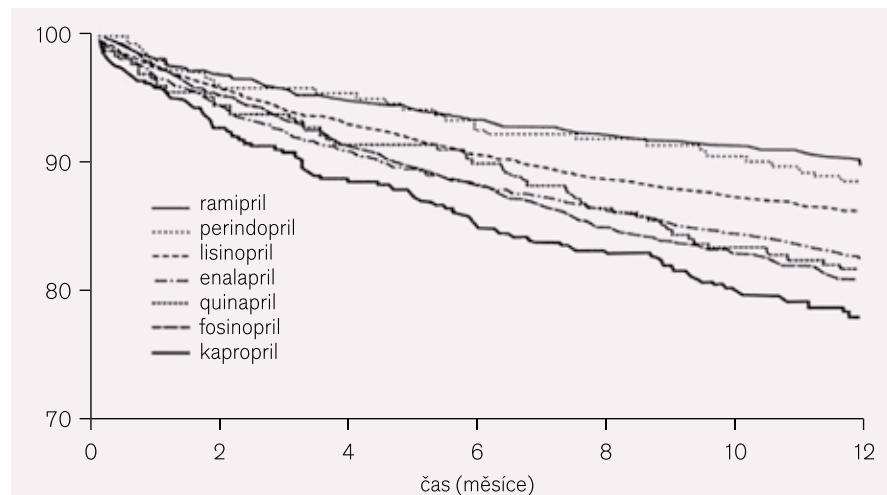
60 %. Relativní riziko a interval spolehlivosti byl pro kaptopril 1,61 (1,5–1,74), enalapril 1,36 (1,3–1,41), fosinopril 1,22 (1,15–1,29), lisinopril 1,20 (1,14–1,26), quinapril 1,1 (1,02–1,19), cilazapril 1,08 (0,93–1,26) či perindopril 1,06 (0,95–1,20).

Shrneme-li výše uvedené, pak máme před sebou koncizní výsledky obou studií. Jak studie ONTARIO I, tak studie ONTARIO II našla významné rozdíly dopadu léčby jednotlivými inhibitory ACE na ovlivnění prognózy. Pro ramipril a perindopril tak máme nejen doklady o účinku v řadě indikací (sekundární prevence – stav po infarktu myokardu či iktu, hypertenze, srdeční selhání či nefropatie), ale jejich užití je velmi pravděpodobně výhodnější než volba starších přípravků typu kaptoprilu, enalaprilu a některých dalších.

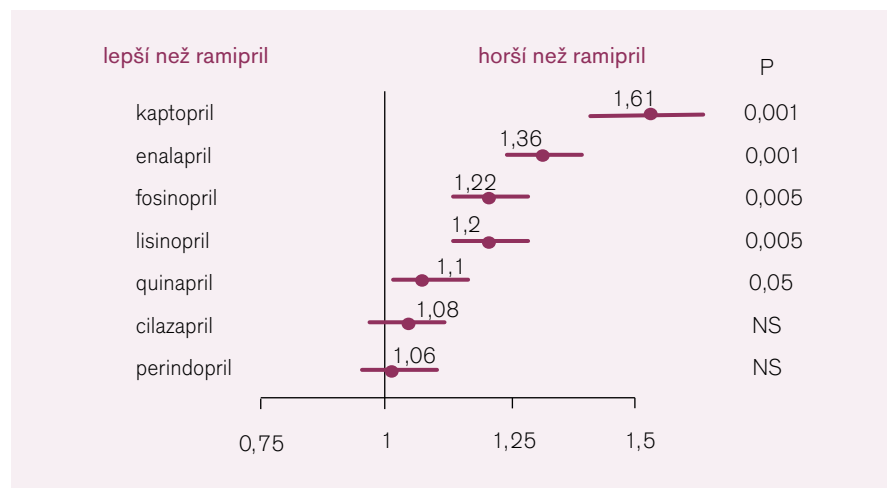
Určitou nevýhodou obou studií je skutečnost, že nebyly testovány všechny běžně užívané inhibitory ACE, zejména trandolapril, spirapril či moexipril, které se svými vlastnostmi, zejména délkou působení, významně neliší od perindoprilu a ramiprilu. Důvodem je skutečnost, že v době analýzy nebyly v Kanadě užívány. Mohla by být vznesena další námitka, že mohly existovat rozdíly mezi lékaři indikujícími na jedné straně starší inhibitory ACE (kaptopril či enalapril) a na straně druhé užívající moderní perindopril a ramipril, tedy že i ostatní léčba nemusela odpovídat optimální praxi. Nicméně, jak již bylo uvedeno, preskripční analýza, která byla ve studii ONTARIO II provedena velmi důkladně, tyto rozdíly nenašla. Jediným rozdílem bylo, že nemocní léčení perindopriem či ramipriem byli častěji v péči odborných lékařů proti lékařům praktickým. Rozdíl však nebyl velký a nemohl významněji ovlivnit výsledek.



Obr. 1. Srovnání efektu ramiprilu s ostatními ACE-I na prognózu nemocných po IM (ONTARIO I) [1].



Obr. 2. Srovnání efektu ramiprilu s ostatními ACE-I na prognózu v prvním roce po IM (ONTARIO I).



Obr. 3. Srovnání efektu ramiprilu s ostatními ACE-I na prognózu nemocných se srdečním selháním (ONTARIO II) [2].

### Literatura

1. Pilote L, Abrahamowicz M, Rodrigues E et al. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? *Ann Intern Med* 2004; 141: 102–112.
2. Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M et al. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ* 2008; 178: 1303–1311.

**prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.**  
Ústav farmakologie, 3. LF UK Praha  
Jan.Bultas@lf3.cuni.cz