

Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και μακροαγγειοπάθεια σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2

Σπ. Μπακατσέλος
Β. Τσάπας

Περίληψη

Στο άρθρο αυτό γίνεται ανασκόπηση των μελετών και της μετα-ανάλυσης αυτών που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα των α-MEA με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα στην έκβαση συμβαμάτων της καρδιαγγειακής νόσου σε υπερτασικούς ασθενείς με Σ.Δ. τύπου 2. Συνολικά τέσσερις μελέτες θεωρήθηκαν κατάλληλες: η ABCD, η FACET, η CAPPP και η U.K.P.D.S. Τα αθροιστικά αποτελέσματα των τριών πρώτων μελετών έδειξαν μια σημαντική υπεροχή των α-MEA συγκριτικά με την εναλλακτική θεραπεία σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης όγκος εμφράγματος μυοκαρδίου (OEM) (-63%, $p < 0,001$), καρδιαγγειακών επεισοδίων (-51%, $p < 0,001$) και ολικής θνησιμότητας (-62%, $p = 0,01$). Τα ευρήματα αυτά όμως δεν παρατηρήθηκαν στην μελέτη U.K.P.D.S. Οι α-MEA δεν έδειξαν να υπερέχουν συγκριτικά με τα άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα όσον αφορά τη συχνότητα εμφάνισης ΑΕΕ. Είναι εξίσου αποτελεσματικά αντιυπερτασικά φάρμακα και η υπεροχή τους δεν φαίνεται να εξηγείται από διαφορές στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Το ερώτημα αν η ατενολόλη είναι ισοδύναμη της καπτοπρίλης όσον αφορά την πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων στους ασθενείς με Σ.Δ. τύπου 2 παραμένει ανοικτό. Αδιαμφισβήτητες και καταλυτικές ενδείξεις σχετικά με την υπεροχή των α-MEA έναντι των άλλων φαρμάκων στην πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων αναμένονται από τις μεγάλες προοπτικές και τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, τα αποτελέσματα των οποίων αναμένεται να δημοσιευθούν μέσα στο έτος 2002.

Ο πρωταρχικός στόχος της αντιυπερτασικής θεραπείας είναι να προλάβει τις επιπλοκές και όχι απλώς να ελαττώσει την αρτηριακή πίεση. Στοιχεία από την πρόσφατη βιβλιογραφία δείχνουν ότι η θεραπεία της υπέρτασης συγκριτικά με εικονικό φάρμακο στους ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (Σ.Δ. 2), ελαττώνει τις κύριες κλινικές επιπλοκές της μακροαγγειοπάθειας^{1,2}.

Στοιχεία από δυο πρόσφατες μεγάλες μελέτες τόσο σε αριθμό ασθενών όσο και σε διάρκεια μας δείχνουν ότι όσο μεγαλύτερη είναι η πτώση της αρτηριακής πίεσης τόσο μεγαλύτερο είναι το όφελος^{3,4}. Επιπλέον στους διαβητικούς ασθενείς η περαιτέρω δραστική πτώση της αρτηριακής πίεσης, ακόμη και μέσα στα φυσιολογικά όρια αυτής, συνοδεύεται με περαιτέρω μείωση των επι-

Α' Παθολογική Κλινική
Γ.Ν.Ν. Δράμας

πλοκών⁴.

Το γεγονός ότι η δραστηκή μείωση της αρτηριακής πίεσης συνοδεύεται με μείωση των επιπλοκών στους ασθενείς με Σ.Δ. τύπου 2 είναι απ' όλους αποδεκτό, ωστόσο όμως το ερώτημα αν κάποιιο υποτασικό φάρμακο έχει επιπλέον προστατευτικές ιδιότητες πέραν της αντιυπερτασικής του δράσης, στους υπερτασικούς ασθενείς γενικά και ιδιαίτερα στους διαβητικούς υπερτασικούς, δεν έχει απαντηθεί πλήρως.

Πρόσφατες συγκριτικές κλινικές μελέτες προτείνουν ότι οι αναστολείς του Μεταρρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης II (α-MEA) μπορεί να υπερτερούν των άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων όσον αφορά την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους διαβητικούς ασθενείς^{5,6}.

Διπλές-τυφλές, τυχαιοποιημένες και προοπτικές μελέτες που συγκρίνουν τους α-MEA με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, στην επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε διαβητικούς ασθενείς, με το ίδιο πάντα υποτασικό αποτέλεσμα στις δυο συγκρίσιμες ομάδες, μας δίνουν αρκετές ενδείξεις για πιθανή υπεροχή των α-MEA. Οι μελέτες αυτές συγκρίνουν ομάδες με σχεδόν ίδιους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, περιλαμβάνουν ικανοποιητικό αριθμό ασθενών, είναι μακροχρόνιες (≥3 χρόνια) και εκτιμούν όλες την εμφάνιση οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου (OEM), αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), καρδιαγγειακού συμβάματος γενικά, την ολική θνησιμότητα και άλλα συμβάματα που σχετίζονται με την μακροαγγειοπάθεια.

Ο σχεδιασμός των μελετών αυτών βασίστηκε στην ιδέα ότι κάποιιοι αντιυπερτασικοί παράγοντες, παρά το παρόμοιο αντιυπερτασικό τους αποτέλεσμα, έχουν άλλες ωφέλιμες ή επιζήμιες επιδράσεις στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα ή θνητό-

τητα ή και στην ολική θνησιμότητα.

Οι μελέτες αυτές ανάλογα με την χρονική σειρά δημοσίευσής τους είναι οι εξής: Η Α.Β.С.С.С.С. (The Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes), η FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial), η UKPDS39 (United Kingdom Prospective Diabetes Study) και η μελέτη CAPPP (Captopril Prevention Project)⁷⁻¹⁰.

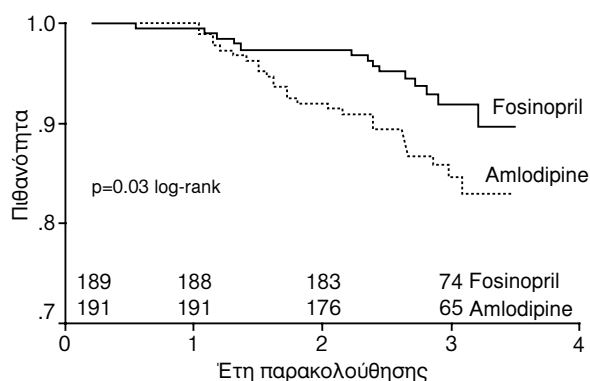
• Στην Α.Β.С.С.С.С. μελέτη έγινε σύγκριση μεταξύ εναλαπρίλης και νισολδιπίνης (παρταταμένης δράσης παράγωγο διυδροπυριδίνης). Σε κάθε ομάδα συμπεριλήφθησαν 235 υπερτασικοί ασθενείς με Σ.Δ. τύπου 2 χωρίς σημαντικές διαφορές στα βασικά τους χαρακτηριστικά, με διάρκεια διαβήτη 8,5 χρόνια και αρτηριακή πίεση στην αρχή της μελέτης 155/98 mmHg. Η ημερήσια δόση της εναλαπρίλης που χρησιμοποιήθηκε ήταν 5-40mg και της νισολδιπίνης 10-60 mg. Η μελέτη δεν ολοκληρώθηκε διότι διακόπηκε η χορήγηση της νισολδιπίνης μετά από 67 μήνες παρακολούθησης λόγω της σημαντικής διαφοράς στον ρυθμό εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων στις δυο ομάδες. Η εναλαπρίλη μείωσε σημαντικά την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων έναντι της νισολδιπίνης (p < 0,001) παρά την ύπαρξη ομοίων παραγόντων κινδύνου στις δυο ομάδες και την παρόμοια πτώση της αρτηριακής πίεσης. Στον πίνακα 1 φαίνονται οι διαφορές στα συμβάματα που μελετήθηκαν. Όσον αφορά το ρυθμό εμφάνισης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων δεν υπήρχε διαφορά στις δυο ομάδες.

• Στη μελέτη FACET έγινε σύγκριση μεταξύ φοσινοπρίλης και αμλοδιπίνης. Στην ομάδα της φοσινοπρίλης συμμετείχαν 189 ασθενείς ενώ της αμλοδιπίνης 191, η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 2,8 χρόνια, η μέση διάρκεια διαβήτη 10,5 χρόνια, η βασική αρτηριακή πίεση 170/95 ενώ δεν υπήρχαν διαφορές στα βασικά τους χαρακτηριστικά. Η ημερήσια δόση της φοσινοπρίλης ήταν 20 mg

Πίνακας 1. (ABCD)

ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ	Εναλαπρίλη n=235	Νισολδιπίνη n=235	Risk Ratio	Προσαρμοσμένο Risk Ratio
OEM	5	25	5,5	7
ΑΕΕ	7	11	1,6	2,2
ΣΚΑ	5	6	1,2	1,3
Καρδ/κός θάνατος	5	10	2	1,4
Συνολικοί θάνατοι	13	17	1,3	1

OEM: Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου, ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, ΣΚΑ: Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια, Προσαρμοσμένο Risk Ratio: λαμβάνοντας υπόψη στη στατιστική σύγκριση όλους τους παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την έκβαση, π.χ. ηλικία, φύλο, κάπνισμα, διάρκεια διαβήτη, τιμές υπέρτασης, κ.τ.λ.



Εικ. 1. Πιθανότητα παραμονής εκτός ΑΕΕ, ΟΕΜ ή σοβαρού ισχαιμικού επεισοδίου ανάλογα με τη θεραπεία. Οι αριθμοί δείχνουν τα άτομα στην αντίστοιχη χρονική στιγμή.

ενώ της αμλοδιπίνης 10 mg, χορηγούμενη άπαξ ημερησίως. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης η ομάδα της αμλοδιπίνης είχε χαμηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση από εκείνη της φοσινοπρίλης ($p < 0,01$). Οι ασθενείς της ομάδας φοσινοπρίλης είχαν πολύ λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν κάποιο σοβαρό καρδιαγγειακό επεισόδιο απ' ό,τι της ομάδας της αμλοδιπίνης (Hazard Ratio: 0,49, $p = 0,030$). Όταν εξετάστηκαν χωριστά τα επεισόδια του οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή της στηθάγχης που οδήγησε στο νοσοκομείο δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων. Η πιθανότητα να παραμείνουν οι ασθενείς ελεύθεροι συμβαμάτων ανάλογα με τη θεραπεία φαίνεται στην εικόνα 1 και οι διαφορές στα συμβάματα που μελετήθηκαν φαίνονται στον πίνακα 2. Παρά τη μεγαλύτερη πτώση της αρτηριακής πίεσης που παρατηρήθηκε στην ομάδα της αμλοδιπίνης οι ασθενείς της φοσι-

νοπρίλης είχαν περίπου 50% λιγότερες πιθανότητες να έχουν την εμπειρία κάποιου σοβαρού επεισοδίου.

• Στην μελέτη UKPDS συμμετείχαν 758 διαβητικοί ασθενείς. Καπτοπρίλη 25-50 mg δυο φορές την ημέρα δόθηκε σε 400 ασθενείς και ατενολόλη 50-100 mg μια φορά την ημέρα σε 358 ασθενείς, η διάρκεια της μελέτης ήταν 8,4 χρόνια, η μέση διάρκεια του διαβήτη 2,6 χρόνια και η βασική αρτηριακή πίεση 159/94 mmHg.

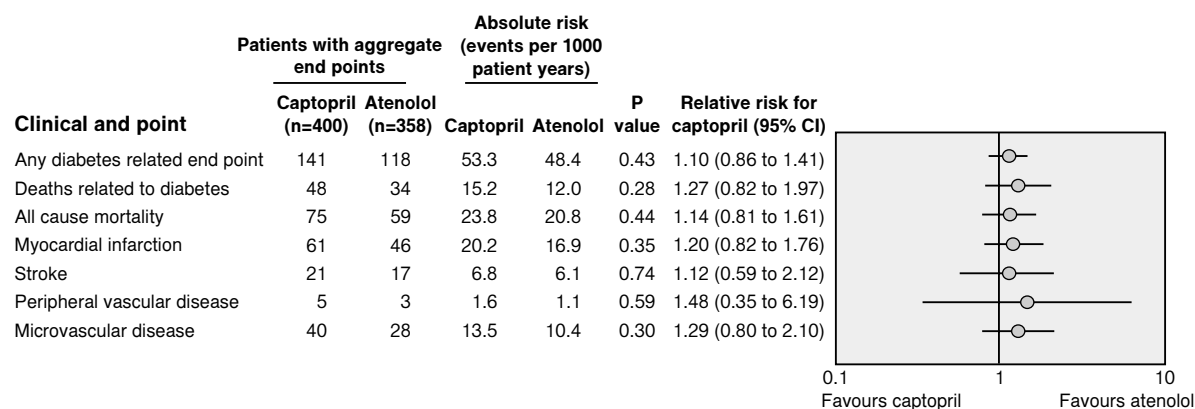
Είναι η μεγαλύτερη μελέτη τόσο όσον αφορά τη διάρκεια παρακολούθησης όσο και τον αριθμό των διαβητικών ασθενών που περιέλαβε. Η πτώση της αρτηριακής πίεσης ήταν σημαντική και στις δυο ομάδες και δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ τους. Δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων σε κανένα από τα εξεταζόμενα συμβάματα. Τα αποτελέσματα της μελέτης φαίνονται στον πίνακα 3 και στην εικόνα 2. Το τελικό συμπέρασμα της μελέτης είναι ότι και τα δυο φάρμακα είναι εξίσου αποτελεσματικά στη μείωση του κινδύνου από θανατηφόρες και μη διαβητικές επιπλοκές (μικροαγγειοπάθειας και μακροαγγειοπάθειας), καρδιακή ανεπάρκεια και τον κίνδυνο της εξέλιξης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Είναι εξίσου αποτελεσματικά αντιυπερτασικά φάρμακα και η άποψη ότι οι α-MEA έχουν ειδική προστατευτική νεφρική επίδραση και ειδική ευεργετική επίδραση στη μακροαγγειοπάθεια του Σ.Δ. τύπου 2 δεν στηρίζεται από τα ευρήματα της μελέτης. Ωστόσο σχετικά με τα αποτελέσματα της μελέτης ασκήθηκε κριτική σε ό,τι αφορά το σχεδιασμό και την ανομοιογένεια του πληθυσμού. Πάντως τα αποτελέσματα προτείνουν ότι χρειάζεται σαφώς περαιτέρω έρευνα για να ξεκαθαρίσει το σχετικό όφελος των εκλεκτικών β-blockers έναντι των α-MEA.

Πίνακας 2. (FACET)

ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ	Φοσινοπρίλη (n=189)	Αμλοδιπίνη (n=191)	Hazard Ratio	p
1. Ολική θνησιμότητα	0,7	0,9	—	—
2. ΑΕΕ	0,7	1,9	—	—
3. ΟΕΜ	1,8	2,4	0,39	>0,1
4. Σοβαρή στηθάγχη	0	0,7	—	—
5. 2 ή 3 ή 4	2,6	5	0,49	0,030
6. Bypass	0,5	0,4	—	—
7. PTCA	0	0,2	B	—
8. 5 ή 6 ή 7	2,6	5	0,49	0,030
9. Θάνατος ή 5 ή 6 ή 7	3,6	6,3	0,56	0,036
10. Νεόπλασμα	1,5	2	0,64	>0,1
11. Οτιδήποτε από τα παραπάνω	4,9	7,8	0,59	0,035

Πίνακας 3. (UKPDS)

Συμβάματα:	Καπτοπρίλη (n=400)	Ατενολόλη (n=358)	Απόλυτος κίνδυνος		p	Σχετικός κίνδυνος για καπτοπρίλη
			Καπτοπρίλη	Ατενολόλη		
Κάθε συμβάν σχετικό με διαβήτη	141	118	53,3	48,4	0,43	1,10
Θάνατοι σχετιζόμενοι με διαβήτη	48	34	15,2	12	0,28	1,27
Ολική θνησιμότητα	75	59	23,6	20,8	0,44	1,14
OEM	61	46	20,2	16,9	0,35	1,20
AEE	21	17	6,8	6,1	0,74	1,12
Περιφερική αγγειακή νόσος	6	3	1,6	1,1	0,59	1,48
Μικροαγγειοπάθεια	40	28	13,5	10,4	0,30	1,29



Εικ. 2. Αριθμός ασθενών που είχε ένα ή περισσότερα κλινικά επεισόδια και ο σχετικός κίνδυνος καπτοπρίλης έναντι ατενολόλης.

• Στη μελέτη UKPDS 39 συμμετείχαν 572 ασθενείς από τους οποίους οι 309 πήραν ημερησίως καπτοπρίλη 50-100 mg σε μια ή δυο δόσεις και 263 συμβατική θεραπεία με β-blocker (ατενολόλη ή μετοπρολόλη 50-100 mg) ή και διουρητικό (υδροχλωροθειαζίδη 25 mg ή βενδροθειαζίδη 2,5 mg) σε μια δόση. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 6,1 χρόνια, η βασική αρτηριακή πίεση 163/97, η δε διάρκεια του Σακχαρώδη Διαβήτη δεν είναι γνωστή από τα διαθέσιμα στοιχεία της μελέτης. Η αρτηριακή πίεση ελαττώθηκε το ίδιο και στις δυο ομάδες και δεν υπήρχε διαφορά κατά τη διάρκεια της μελέτης. Τα κλινικά συμβάματα που μελετήθηκαν ήταν θανατηφόρο ή μη οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, άλλοι καρδιαγγειακοί θάνατοι και τέλος γενικά όλοι οι θάνατοι. Τα συγκριτικά αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 4. Στην ομάδα της καπτοπρίλης υπήρχε σημαντικά μικρότερος αριθμός συμβαμάτων ($p < 0,05$) συγκριτικά με την ομάδα της συμβατικής θεραπείας εκτός από τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ($p = 0,95$).

• Σε μια μετα-ανάλυση και των τεσσάρων με-

λετών μαζί η σχέση κινδύνου (Risk Ratio) για τους α-MEA έναντι των άλλων φαρμάκων για οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιαγγειακά επεισόδια και για την ολική θνησιμότητα ήταν 0,73 (μείωση 27%), 0,86 (μείωση 14%), 0,77 (μείωση 23%) και 0,85 (μείωση 15%) αντίστοιχα, διαφορές μη στατιστικά σημαντικές¹¹. Όμως ο στατιστικός έλεγχος έδειξε ότι για το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και για τα καρδιαγγειακά επεισόδια υπήρχε στατιστικά σημαντική ετερογένεια ($p < 0,001$) όταν τα αποτελέσματα της U.K.P.D.S. συνδυάστηκαν με εκείνα των τριών άλλων μελετών. Όταν όμως ελήφθησαν υπ' όψιν τα αποτελέσματα μόνο των τριών άλλων μελετών μαζί (ABCD, FACET & CAPPP) δεν υπήρχε ετερογένεια. Όταν δε συνδυάστηκαν τα αποτελέσματα μόνο των τριών μελετών (χωρίς την UKPDS) υπήρχε σημαντικά χαμηλότερος κίνδυνος για όλα τα συμβάματα εκτός από το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και συγκεκριμένα για το οξύ έμφραγμα $p < 0,001$, για τα καρδιαγγειακά επεισόδια ($p < 0,001$) και για την ολική θνησιμότητα ($p = 0,01$). Τα

Πίνακας 4. (CAPP)

	Σχετικός κίνδυνος	p
Πρωτεύοντα συμβάματα	0,59	0,019
Θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια	0,48	0,085
ΑΕΕ (θανατηφόρο και μη)	1,02	0,95
OEM (θανατηφόρο και μη)	0,34	0,002
Ολικοί θάνατοι	0,54	0,034
Κάθε καρδιακό επεισόδιο	0,67	0,030

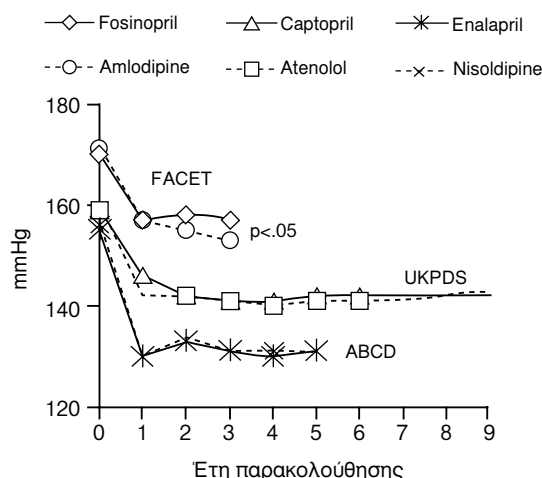
Σχετικός κίνδυνος διαβητικών ασθενών σε καπτοπρίλη έναντι ασθενών με συμβατική θεραπεία στη μελέτη CAPP (n=572).

αποτελέσματα της μετά – ανάλυσης των τεσσάρων μελετών σχετικά με τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης και της ελάττωσης του ρυθμού κινδύνου για επεισόδια μακροαγγειοπάθειας φαίνονται στις εικόνες 3 και 4 αντίστοιχα.

Σε καμιά από τις τέσσερις μελέτες δεν βρέθηκε διαφορά για το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μεταξύ των θεραπειών που χρησιμοποιήθηκαν.

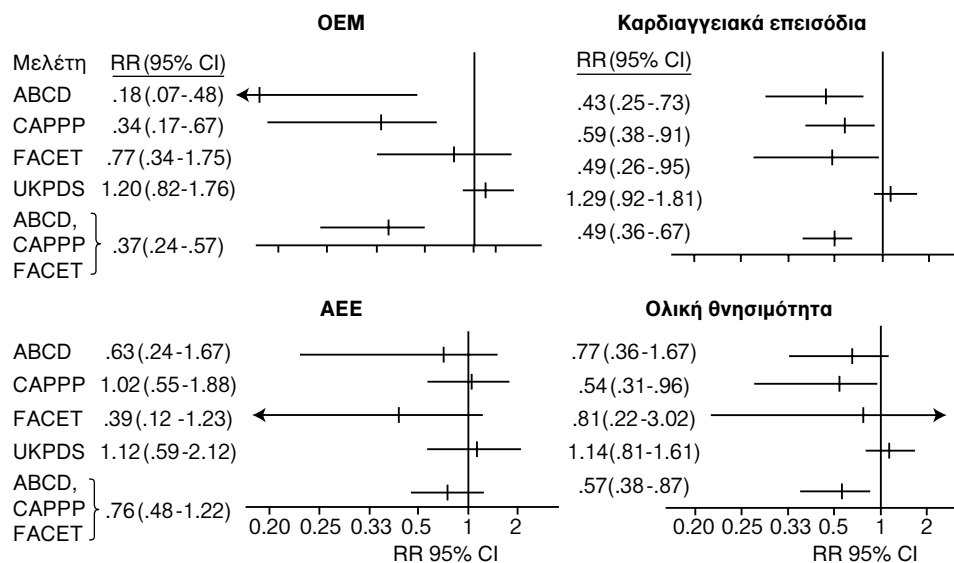
Τα συνολικά αποτελέσματα των τριών μελετών έδειξαν ένα σημαντικό όφελος των α-MEA στην μακροαγγειοπάθεια διαβητικών ασθενών έναντι των άλλων φαρμάκων. Αυτό όμως δεν επιβεβαιώθηκε από τα αποτελέσματα της U.K.P.D.S. γεγονός που δείχνει ότι οι ενδείξεις για επί πλέον ευεργετικές επιδράσεις των α-MEA στην μακροαγγειοπάθεια δεν είναι προς το παρόν αδιαμφισβήτητες.

- Από τα υπάρχοντα στοιχεία των μελετών οι

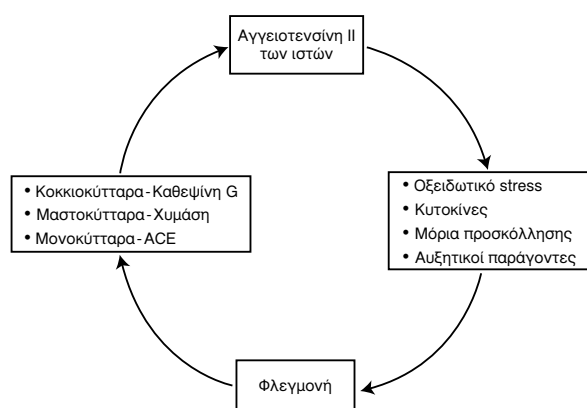


Εικ. 3. Μεταβολές της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια θεραπείας στις: ABCD, FACET, UKPDS. Για την CAPP δεν υπάρχουν στοιχεία.

διαφορές στα κύρια καρδιαγγειακά συμβάματα δεν μπορούν να εξηγηθούν από τις διαφορές στην αρτηριακή πίεση, στον μεταβολικό έλεγχο ή σε άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου. Πιθανόν άλλοι μηχανισμοί που δεν μελετήθηκαν στις προαναφερθείσες μελέτες να ευθύνονται για το επιπλέον, πέραν της πτώσης της αρτηριακής πίεσης, θεραπευτικό όφελος των α-MEA. Ως γνωστό οι α-MEA δρουν τόσο στο κυκλοφορούν όσο και στο ιστικό σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης με αποτέλεσμα την ελάττωση των επιπέδων της Αγγειοτενσίνης II (AgII). Επίσης αναστέλλουν τη διάσπαση της βραδυκινίνης με συνέπεια αύξη-



Εικ. 4. Κλινικά επεισόδια διαβητικών ασθενών με ACE inhibitors συγκριτικά με άλλα φάρμακα.



Εικ. 5. Θετικός μηχανισμός παλινδρόμησης ρύθμισης ενεργοποίησης του ιστικού ACE για παραγωγή αγγειοτενσίνης II στους ιστούς (ενδοθήλιο-αγγεία).

ση των επιπέδων της τόσο στην κυκλοφορία όσο και στο επίπεδο των ιστών. Η ελάττωση των επιπέδων της AgII και η αύξηση της βραδυκινίνης βελτιώνει την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, μια δυσλειτουργία που διαδραματίζει σοβαρό ρόλο στην δημιουργία και εξέλιξη της αθηρωμάτωσης¹². Είναι γνωστό ότι η AgII προκαλεί αγγειοσύσπαση, ελαττώνει τα επίπεδα του NO (Νιτρικό Οξείδιο), αυξάνει τα επίπεδα της ενδοθηλίνης, προκαλεί και αυξάνει το οξειδωτικό stress, επάγει τη δημιουργία μορίων προσκόλλησης και ενεργοποιεί τα μονοκύτταρα και μακροφάγα. Επίσης παίζει πρωτεύοντα ρόλο στη διαδικασία του remodeling (αναδιαμόρφωση) και προάγει τη θρόμβωση¹³. Η ιστική ενεργοποίηση της AgII προκαλεί οξειδωτικό stress με συνέπεια δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και φλεγμονή. Από την περιοχή της φλεγμονής αυξάνει η παραγωγή του μετατρεπτικού ενζύμου της

Ag, της χιμάσης και της καθεψίνης G, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της AgII. Έτσι δημιουργείται ένας θετικός παλίνδρομος μηχανισμός (Feedback) (Εικ. 5). Οι δράσεις της AgII πάνω στα αγγεία φαίνονται στον πίνακα 5.

Όλοι οι παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση (υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, διαβήτης και κάπνισμα) προκαλούν οξειδωτικό stress με συνέπεια δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η οποία συνεπάγεται αυξημένα επίπεδα AgII, αύξηση μεσολαβητικών παραγόντων φλεγμονής και ελάττωση του NO. Όλα αυτά έχουν ως αποτέλεσμα την έναρξη και διαιώνιση της διαδικασίας της αθηρωμάτωσης. Στην εικόνα 6 φαίνεται σχηματικά το σύμπλεγμα της παθολογικής διεργασίας που λαμβάνει χώρα στη δημιουργία και πρόοδο της αγγειακής νόσου.

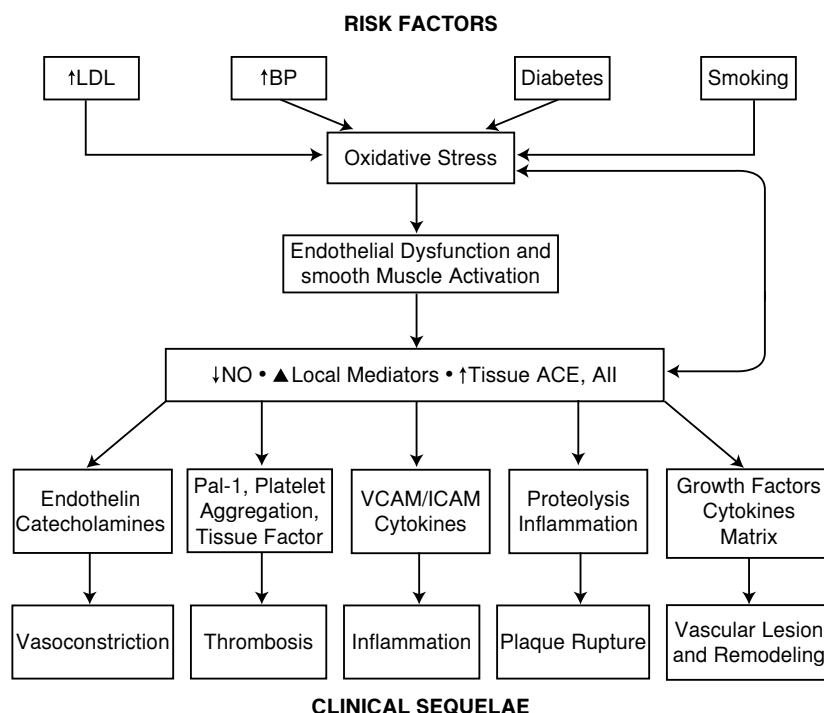
Σύμφωνα με τα παραπάνω οι α-MEA βελτιώνουν τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, ελαττώνουν τη διεργασία της φλεγμονής, ελαττώνουν το remodeling των αγγείων και της καρδιάς και προάγουν την ινωδόλυση, γεγονότα που αναστέλλουν την αθηρωμάτωση.

• Επειδή αυτές οι δράσεις των α-MEA είναι πιθανόν πολύ ασθενέστερες εκείνης της πτώσεως της πίεσης από μόνη της, απαιτούνται μελέτες σε ασθενείς με πάνω από το μέσο κίνδυνο για αθηρωμάτωση και μελέτες με πολύ μεγάλο αριθμό ασθενών. Μια τέτοια μελέτη είναι η HOPE με μια υπομελέτη αυτής, τη MICRO-HOPE^{14,15}. Οι δυο αυτές μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση α-MEA σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για αθηρωμάτωση, διαβητικούς και μη, ελάττωσε σημαντικά τα καρδιαγγειακά επεισόδια σε βαθμό πολύ μεγαλύτερο απ' ότι αναμενόταν από τη μικρή πτώση της αρτη-

Πίνακας 5. Άμεσες αγγειακές δράσεις της αγγειοτενσίνης

Αγγειακές δράσεις	Εκδηλώσεις
Αγγειοσύσπαση	Απελευθέρωση επιθηλίνης και νοραδρεναλίνης Ελάττωση NO
Φλεγμονή	Ενεργοποίηση NADH/NADPH οξειδάσης και παραγωγή ανιόντων υπεροξειδίου Επάγει την έκφραση της MCP-1, VCAM, TNFα, IL6 Ενεργοποίηση μονοκυττάρων / μακροφάγων
Remodeling	Διεγείρει μετανάστευση λείων μυϊκών ινών, υπερχολερυθρία και αναπαραγωγή Επάγει την παραγωγή PDGF, bFGF, IGF-1, TGF-β
Θρόμβωση	Διεγείρει την παραγωγή γλυκοπρωτεϊνών θεμέλιας ουσίας και μεταλλοπρωτεϊνών Διεγείρει τη σύνθεση PAI-1 και αλλάζει τη σχέση tPA/PAI-1 Ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια και αυξάνει τη συνάθροιση και προσκόλλησή τους

MCP-1: Χημειοτακτική πρωτεΐνη 1 των μονοκυττάρων, PDGF: Αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων
bFGF: Βασικός αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών, IGF-1: Αυξητικός παράγοντας προσομοιάζων της ινσουλίνης
TGF-β: Αυξητικός παράγοντας β μετατροπής, NO: Νιτρικό οξείδιο



Εικ. 6. Προτεινόμενο μοντέλο που ενσωματώνει το ρόλο της αγγειοτενσίνης II στις σύμπλοκες παθολογικές διεργασίες που συμβαίνουν στην ανάπτυξη και πρόοδο της αγγειακής νόσου. Κεντρικό ρόλο στην παθογένεση της αγγειακής νόσου παίζει το οξειδωτικό stress και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.

ριακής πίεσης που παρατηρήθηκε (~3/2 mmHg). Η μελέτη HOPE έγινε σε 9.297 ασθενείς και διήρκησε 5 χρόνια. Διακόπηκε ενωρίτερα απ’ ότι είχε σχεδιασθεί λόγω των ευεργετικών αποτελεσμάτων στην ομάδα που ελάμβανε α-MEA (Ραμιπρίλη 10 mg ημερησίως). Η άλλη ομάδα έπαιρνε εικονικό φάρμακο. Η υπομελέτη αυτής, MICRO-HOPE, είχε 3.577 διαβητικούς ασθενείς υπέρτασικούς και μη. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής φαίνονται στον πίνακα 6. Επίσης η μελέτη PROGRESS (16) έγινε σε μεγάλο αριθμό ασθενών με αυξημένο κίνδυνο για αθηρωμάτωση, υπέρτασικούς και μη. Έγινε σε 6.105 ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και διήρκησε 4 χρόνια. Η χορήγηση 4 mg περινδοπρίλης με και χωρίς ινδαπαμίδα 2,5 mg ελάττωσε πολύ περισσότερο τα επεισόδια μειζόνων αγγειακών συμβαμάτων (OEM, AEE, Καρδιαγγειακός θάνατος) απ’ ότι αναμενόταν από την πτώση της αρτηριακής πίεσης. Τα αποτελέσματα της μελέτης PROGRESS φαίνονται στην εικόνα 6. Από τις δυο αυτές μεγάλες μελέτες φαίνεται ότι οι α-MEA έχουν επιπρόσθετους μηχανισμούς δράσης που συμβάλουν στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Αναμένοντας τα αποτελέσματα των δυο

άλλων παρόμοιων μεγάλων μελετών – της EURO-PA (περινδοπρίλη σε σταθερή στεφανιαία νόσο) και PEACE (τραντολαπρίλη σε ισχαιμική καρδιακή νόσο) πιθανόν να μπορούμε με βεβαιότητα να πούμε ότι οι α-MEA έχουν αντιαθηρωματώδη δράση (όλοι ή κάποιοι απ’ αυτούς)^{17,18}.

• Τα μέχρι τώρα δεδομένα στηρίζουν την άποψη, ότι οι α-MEA συγκριτικά με τα άλλα φάρμα-

Πίνακας 6. Φαίνεται η σημαντική ελάττωση στην ομάδα της ραμιπρίλης στα πρωτοπαθή και δευτεροπαθή συμβαματα συγκριτικά με την ομάδα placebo

Έκβαση	Ελάττωση σχετικού κινδύνου	p
<i>Κύρια έκβαση</i>		
Συνδυασμένες	25%	0,0004
OEM	22%	0,01
AEE	33%	0,0074
Καρδιαγγειακός θάνατος	37%	0,0001
<i>Δευτεροπαθείς εκβάσεις</i>		
Ολική θνησιμότητα	24%	0,004
Ασταθής στηθάγχη	0%	0,99
Καρδ. ανεπάρκεια	1%	0,93
Επαναγγείωση	17%	0,031
Κλιν. νεφροπάθεια	24%	0,027

κα που μελετήθηκαν, φαίνεται να έχουν ειδικά πλεονεκτήματα επιπλέον του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης. Το ερώτημα αν η ατενολόλη είναι ισοδύναμη με την καπτοπρίλη παραμένει ανοικτό. Μετά από τα παραπάνω προκύπτει ότι οι α-MEA θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως πρώτης γραμμής αντιυπερτασικά φάρμακα σε όλους τους διαβητικούς ασθενείς. Καταλυτικές ενδείξεις σχετικά με την επί πλέον ευεργετική δράση των α-MEA συγκριτικά με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα στην αθηρωμάτωση θα έχουμε μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της πολύ μεγάλης μελέτης ALLHAT (40.000 ασθενείς – διάρκεια μελέτης 6 χρόνια)¹⁹.

Summary

Bakatselos S, Tsapas B. A.C.E. inhibitors and macrovascular disease in patients with N.I.D.D.M. Hellen Diabet 2002; 1: 36-44.

This review identified 4 trials in which patients with type 2 diabetes and hypertension were randomized to either an A.C.E. inhibitor or to an alternative antihypertensive treatment and were followed for > 2,5 years. The cumulative results of 3 trials (the ABCD trial, the FACET trial and the CAPPP) showed a significant benefit of A.C.E. inhibitors compared with alternative treatments on the outcomes of acute myocardial infarction (63% reduction, $p < 0,001$), cardiovascular events (51% reduction, $p < 0,001$), and all-cause mortality (62% reduction, $p = 0,01$). These findings were not observed in the U.K.P.D.S., which compared captopril with atenolol. The A.C.E. inhibitors did not appear to be superior to other agents for the outcome of stroke in any of the trials. The differences in blood pressure control, metabolic control, or other measured risk factors are unlikely to explain the substantial difference in major cardiovascular events. Several other mechanisms, which were not taken into consideration in the reviewed trials may account for a greater therapeutic benefit of A.C.E. inhibitors. A.C.E. inhibitors may reduce cardiovascular risk by improving endothelial dysfunction, by reducing inflammation, and by promoting fibrinolysis through inhibition of plasminogen activator inhibitor. The evidence from the present review and meta-analysis of comparative trials in patients with hypertension and diabetes should not be considered conclusive. The available data support the view that A.C.E. inhibitors appear to provide a special advantage in addition to blood pressure control. The question of whether atenolol is equivalent to captopril remains open. Based on available data, using A.C.E. inhibitors may be prudent as first – line agent for the treatment of hypertension in patients with type 2 diabetes.

Βιβλιογραφία

1. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhaefer W, et al. Effects of Calcium-Channel Blockade in older patients with Diabetes and Systolic Hypertension. *N. Eng. J. Med.* 1999; 40: 677-684.
2. Curb J, Pressel S, Culter J, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension (SHEP2). *JAMA* 1996; 23: 1886-1892.
3. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-712.
4. Hansson L, Zanchetti Al, Carruthers G, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
5. Pahor M, Psaty BM, Furberg GD. Treatment of hypertensive patients with diabetes. *Lancet* 1998; 351: 689-690.
6. Pahor M, Psaty BM, Furberg GD. New evidence on the prevention of cardiovascular events in hypertensive patients with type 2 diabetes. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 32 (Suppl 2): S18-S23.
7. Estacio R, Jeffers B, Hiatt W, et al. The effect of Misoldipine as Compared with Enalapril on Cardiovascular Outcomes in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes and Hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 645-652.
8. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diab Care* 1998; 21: 597-603.
9. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *bmj* 1998; 317: 715-720.
10. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 611-616.
11. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH et al. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 888-892.
12. Lonn EM, Yusuf S, Jha P et al. Emerging role of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Cardiac and Vascular Protection. *Circulation* 1994; 90: 2057-2069.
13. Dzau V. Tissue Angiotensin and Pathobiology of Vascular Disease. A Unifying Hypothesis. *Hypertension* 2001; 37: 1047-1052
14. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *NEJM* 2000; 342: 145-153.
15. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of

- the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
16. *Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack.* PROGRESS Collaborative Group. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
 17. *Fox KM, Henderson JR, Bertrand ME, et al.* The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease (EUROPA). *Eur Heart J* 1998; 19 (suppl J): J52-J55.
 18. *Pfeffer MA, Domanski M, Rosenberg Y, et al.* Prevention of events with Angiotensin-Converting-Enzyme inhibition (the PEACE study design). *Am J Cardiol* 1998; 82(3A): 25H-30H.
 19. *Davis B, Cutler J, Gordon D, et al.* Rationale and Design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Hypertens* 1996; 9: 342-360.

Λέξεις κλειδιά:

α-MEA
Μακροαγγειοπάθεια
Σακχαρώδης διαβήτης

Key Words:

A.C.E. inhibitor
Macroangiopathy
Diabetes mellitus