

Studie HOPE-3: statiny snižují kardiovaskulární příhody u pacientů s intermediárním rizikem ICHS

Komentář ke článku HOPE-3: Statins Lower CV Events in Intermediate-CHD-Risk Patients

Jiří Widimský

Klinika kardiologie IKEM, Praha

Souhrn

Předmětem studie HOPE-3 bylo zjištění významu polypillu a mini-polypillu v široké klinické praxi zahrnující osoby různého pohlaví bez kardiovaskulárních chorob s intermediárním rizikem kardiovaskulárních onemocnění. Autory studie zajímala otázka, zda osoby z různých antropologických skupin zahrnujících nejen bělochy, ale také osoby dalších antropologických skupin – černochoy, asiaty, osoby jihoamerického původu a další celkem z 6 kontinentů, budou reagovat obdobně. Studie se zabývala zejména významem mini-polypillu sestávajícího z použití antihypertenzní léčby (16 mg candesartanu denně + 12,5 mg hydrochlorothiazidu), dále léčby statiny (10 mg rosuvastatinu denně) a použití jejich kombinace. Studie představuje novou cestu v prevenci kardiovaskulárních chorob, ale má také svá úskalí, spočívající v nízké četnosti lékařských kontrol včetně laboratorních vyšetření. Koncept mini-polypillu je z uvedených důvodů přijímána zdrženlivě. Přináší však úspory v nákladech na zdravotnictví.

Klíčová sova: mini-polypill – prevence kardiovaskulárních chorob – význam statinů i v primární prevenci

HOPE-3 study: statins reduce cardiovascular events in patients with an intermediate risk of ISHD

Summary

The HOPE-3 study focused on identifying the significance of the polypill and mini-polypill in broad clinical practice, including individuals of different gender without cardiovascular diseases with an intermediate risk of cardiovascular diseases. The authors were interested in the question whether people from various anthropology groups including not only white people but also other anthropology groups – the blacks, people of Asian and South American origin and more covering 6 continents, would respond in a similar way. The study mainly examined the significance of the mini-polypill, comprising the use of antihypertensive treatment (16 mg candesartan per day + 12.5 mg hydrochlorothiazide), treatment with statins (10 mg rosuvastatin per day), and their combination. The study presents a new way forward in the prevention of cardiovascular diseases, but it also entails some weaknesses which consist in rather rare medical checkups including laboratory tests. Owing to that the concept of mini-polypill has met with some reservation. But it also brings with it reduction of healthcare costs.

Key words: mini-polypill – prevention of cardiovascular diseases – relevance of statins also to primary prevention

Studie HOPE-3 byla dvojité slepá, randomizovaná studie s placebovou skupinou 2 × 2 faktoriálního uspořádání.

Terapie *mini-polypill* sestává z 16 mg candesartanu, 12,5 mg hydrochlorothiazidu a 10 mg rosuvastatinu. Rozdíl oproti terapii *polypill* spočívá v tom, že neobsahuje betablokátor a aspirin.

Na vědecké části kongresu American College of Cardiology v roce 2016 byly předneseny 3 různé prezentace studie HOPE-3, která měla 2 × 2 faktoriální plán.

Studie zahrnovala 12 705 účastníků bez přítomné ischemické choroby srdeční (ICHS). Výsledky byly současně uveřejněny v N Engl J Med [1–4].

Prvé rameno studie HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3) zahrnovalo pacienty, kteří dostávali antihypertenzní terapii 16 mg candesartanu denně a 12,5 mg hydrochlorothiazidu denně. Tato léčba nevedla ke snížení kardiovaskulárních příhod včetně nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody v porovnání s placebem za 5,6 let později.

Analýza podskupin, která rozdělila systolický tlak na třetiny, však ukázala, že pacienti se systolickým tlakem > 143,5 mm Hg, kteří byli léčeni candesartanem/hydrochlorothiazidem, splňovali sledované parametry a došlo u nich ke snížení kardiovaskulárních příhod.

Ve **druhém rameni** studie byli pacienti léčeni 10 mg rosuvastatinu. V této skupině došlo ke snížení kardiovaskulárních příhod o 24 %.

Ve **třetím rameni** studie byli pacienti léčeni jak 10 mg rosuvastatinu vs placebo, tak kombinací candesartanu/hydrochlorothiazidu vs placebo. V tomto rameni tedy existovaly 2 placebové skupiny. V tomto rameni došlo ke snížení větších konečných příhod o 30 %.

Studie HOPE-3 zahrnovala 12 705 účastníků (54 % mužů průměrného věku 65,7 let) z 228 center v 21 zemích ze 6 kontinentů. Po účasti v 4týdenní vstupní fázi, v níž všichni dostávali jak antihypertenzní, tak cholesterol snižující terapii, byli všichni randomizováni buď na candesartan/hydrochlorothiazid ($n = 6\,356$) nebo placebové skupiny ($n = 6\,349$). Kontroly byly provedeny za 6 týdnů a 6 měsíců a poté pokračovaly každých 6 měsíců dále.

Populace účastníků studie byla heterogenní: 29 % v každé skupině tvořili Číňané, 27 % osoby hispánského původu, 20 % osob kavkazoidního/evropoidního původu, 20 % osoby z jižní Asie nebo jiní Asiáté, 2 % černoši a 2 % tvořili jiní. Navíc 37,9 % osob z celé studijní populace mělo hypertenzi a celkový průměrný TK činil 138,1/91,9 mm Hg. Průměrný celkový cholesterol činil 5,2 mmol/l a průměrný LDL-cholesterol 3,3 mmol/l.

V prvním rameni studie nebyly zjištěny žádné skupinové rozdíly ani ve výskytu kombinovaných příhod, nebyly zjištěny také žádné změny v celkové mortalitě ani v počtu kardiovaskulárních hospitalizací, pouze u účastníků se systolickým tlakem $> 143,5$ mm Hg (průměr 154,1 mm Hg) měli účastníci na aktivní léčbě RR 0,73 pro první ko-primární výsledek a RR 0,76 pro druhý spojený cíl.

Data studie ukazují, že v celkové populaci nevede anti-hypertenzní léčba u osob s krevním tlakem < 140 mm Hg k žádnému příznivému účinku a nemá smysl ji podávat.

Výsledky s rosuvastatinem byly jiné. Účastníci byli randomizováni k léčbě rosuvastatinem ($n = 6\,361$) nebo placebem ($n = 6\,344$).

Počty účastníků s kombinací kardiovaskulárního úmrtí, nefatální cévní mozkové příhody, nebo nefatálního infarktu myokardu byly významně nižší u osob léčených rosuvastatinem (RR = 0,76), stejně jako těch léčených rosuvastatinem pro kombinaci srdečního selhání, resuscitovanou srdeční zástavu a revaskularizaci (RR = 0,75). Účastníci léčení rosuvastatinem měli sice častěji operaci katarakty a častěji pociťovali svalové symptomy, ty byly ale většinou přechodné.

Ve třetí větvi analýzy RR pro první kombinovaný cíl činilo 0,71 oproti placebu. V této větvi bylo zjištěno snížení hlavních cílů o 30 %.

Zvýšení krevního tlaku a zvýšení LDL-cholesterolu zvyšují riziko kardiovaskulární choroby. Ve studii s 2×2 faktoriálním plánem bylo 12 705 účastníků s intermediárním rizikem, kteří neměli kardiovaskulární onemocnění, randomizováno k léčbě 10 mg rosuvastatinu nebo placeba a k léčbě 16 mg candesartanu + 12,5 mg hydrochlorothiazidu nebo placeba. Analýzy porovnály 3 180 účastníků na kombinované terapii (rosuvastatin +

2 antihypertenzní látky) s 3 168 účastníky léčenými placebem. Prvým spojeným primárním cílem byla kombinace kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody. Druhý spojený cíl zahrnoval srdeční selhání, srdeční zástavu nebo revaskularizaci. Medián sledování činil 5,6 let.

Pokles LDL-cholesterolu činil 0,87 mmol/l ve skupině léčené kombinovanou terapií oproti placebu a pokles krevního tlaku byl o 6,2 mm Hg větší ve skupině léčené kombinovanou léčbou oproti placebu.

První spojený cíl se vyskytl u 113 účastníků (3,6 %) ve skupině léčené kombinovanou terapií a u 157 účastníků (5,0 %) v duální placebové skupině (RR = 0,71; 95% CI 0,56–0,90; $p = 0,003$). Druhý spojený cíl se vyskytl u 136 účastníků (4,3 %) vs 187 účastníků (5,9 %), RR = 0,72; 95% CI 0,57–0,89; $p = 0,003$).

Svalová slabost a závratě byly častější ve skupině kombinované terapie oproti placebu. Celkový počet přerušení léčby byl však obdobný v obou skupinách.

Komponenta snižující cholesterol (10 mg rosuvastatinu) je ve shodě s výsledky randomizovaných studií léčby statiny, které ukazují, že snížení LDL-cholesterolu o 1 mmol/l je spojeno se snížením rizika kardiovaskulárních příhod o 25 % v primárně preventivních studiích.

Použití antihypertenzní léčby nevedlo k ovlivnění kardiovaskulárních příhod.

Je ovšem otázkou, zda by použití efektivnější anti-hypertenzivní léčby nevedlo k většímu poklesu krevního tlaku, než bylo zjištěno ve studii (-6,0/3,0 mm Hg). Použití chlortalidonu v dávce 25 mg denně by bylo stejně účinné jako použití amlodipinu. Tato úvaha vychází z úvahy, že autoři studie HOPE-3 měli ve své studii použít místo 12,5 mg hydrochlorothiazidu 25 mg denní dávky chlortalidonu.

Lze mít ovšem námitky proti uspořádání terapeutického režimu mini-polypill. Kontrola jaterních testů se provádí jen jednou za 6 měsíců. Postačuje to u osob dlouho používajících statiny?

Kontroly krevního tlaku se také zdají být nedostatečně časté. Co u pacienta, který pocítí během léčby „lehkost v hlavě“?

Není ohrožen náhlým pádem se zlomeninami?

Co u pacienta, který pocítí nežádoucí účinek? Jak rozliší, který z kombinace 3 léků je hlavní příčinou?

Autorka komentáře dr. Melissa Walton-Shirley uvádí, že si nenechala nabrat kapku krve v době, kdy začala užívat AT₁-blokátor. Pak ale zjistila, že má doma lednici plnou zmraženého potravy s velkým obsahem soli.

Uvádí dále, že si svůj vlastní krevní tlak kontrolovala po 3 měsíce. Jestliže si provedla ortostatický test ráno a její krevní tlak poklesl ze 112/70 mm Hg na 90/60 mm Hg během doby kratší nežli je 1 min, rychle se posadila a uvědomila si, že by nikdy své pacienty neléčila tak špatně.

Dr. Yusuf, který je patrně vedoucím odborníkem, jí odpověděl, že koncepce léčebného režimu polypill nebo mini-polypill svou jednoduchostí a snížením počtu návštěv u lékaře ušetří náklady na zdravotnictví.

Podle Dr. Fustera je základem primární prevence jen jednoduchost.

Literatura

1. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P et al. Blood pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374(21): 2009–2020. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1600175>>.
2. Yusuf S, Bosch J, Zhu J et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374(21): 2021–2031. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1600176>>.
3. Yusuf S, Lonn E, Prem P et al. Blood-pressure and cholesterol-lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;

374(21): 2032–2043. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1600177>>.

4. Cushman WC, Goff DC. More HOPE for prevention with statins. *N Engl J Med* 2016; 374(21):2085–2087. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe1603504>>.

prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, FESH, FCMA
✉ widimsky@seznam.cz

Klinika kardiologie IKEM, Praha
www.ikem.cz

Doručeno do redakce 3. 5. 2016

Přijato po recenzi 15. 5. 2016

