

Komentář ke studii HOPE-3

Vladimír Soška^{1,2}

¹ Oddělení klinické biochemie, ICRC – oddělení kardiovaskulárních chorob FN u sv. Anny v Brně

² Katedra laboratorních metod LF MU Brno a II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Studie HOPE-3 si kladla za cíl zjistit, zda necílená léčba statinem a léčba antihypertenzivy (kandesartan a hydrochlorthiazid) v běžné klinické praxi u osob v primární prevenci (muži ve věku nad 55 let, ženy nad 65 let) povede ke snížení kardiovaskulárních onemocnění. Dalším cílem bylo zodpovězení otázky, zda účinek výše uvedené léčby bude stejný u různých etnických (antropologických) skupin populace. Léky byly podávány ve formě tzv. polypills. Studie prokázala, že použitá antihypertenzní léčba nesnižuje u této populace výskyt kardiovaskulárních příhod. Naproti tomu léčba statinem snížila kardiovaskulární příhody statisticky vysoce významně ($p = 0,002$). Efekt léčby byl stejný u všech do studie zařazených antropologických skupin populace (celkem z 6 kontinentů).

Klíčová slova: antihypertenziva – dyslipidemie – hypertenze – kardiovaskulární prevence – statiny

Notes on the HOPE-3 study

Summary

The study HOPE-3 aimed to determine whether treatment with statin and with antihypertensive drugs (candesartan and hydrochlorothiazide) in routine clinical practice in people without cardiovascular diseases (men aged over 55, women over 65 years) will reduce cardiovascular events. Another objective was to answer whether the effect of the above-mentioned treatment will be the same in different ethnic (anthropometric) populations. All drugs were administered as an "polypills". The study demonstrated that use of antihypertensive medication in this population does not reduce the incidence of cardiovascular events. In contrast, statin treatment reduced cardiovascular events statistically highly significant ($p = 0.002$). The effect of treatment was the same for all ethnic groups included to the study (total of 6 continents).

Key words: antihypertensive drugs – cardiovascular prevention – dyslipidemia – hypertension – statins

Úvod

V letošním roce byly publikovány výsledky Studie HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [1]. Studie si kladla za cíl zjistit vliv antihypertenzní a hypolipidemické léčby na kardiovaskulární příhody, a to (podle autorů studie) v běžné populaci s intermediárním rizikem, u osob bez ischemické choroby srdeční, a to u různých etnických skupin (centra byla na 6 kontinentech). Studie byla koncipována jako studie placebem kontrolovaná, 2×2 faktoriálního uspořádání, jako hypolipidemikum byl zvolen rosuvastatin 10 mg /den, jako antihypertenzivum fixní kombinace kandesartanu 16 mg/den a hydrochlorthiazidu 12,5 mg/den. Účastníci studie byli randomizováni v poměru 1 : 1 buď k podávání kombinace kandesartanu a hydrochlorthiazidu v jedné tbl/den vs placebo, nebo k medikaci rosuvastatin vs placebo; čtvrtina osob tak dostávala současně antihypertenzní i hypolipidemickou terapii a čtvrtina „dvojitě placebo“. Léčba byla podávána ve formě tzv. polypills. Pro vstup do studie nebyla dána žádná striktní kritéria stran hodnoty krevních lipidů ani krevního tlaku.

Hlavním zařazovacím kritériem byl věk (> 55 let u mužů a > 65 let u žen) a přítomnost alespoň jednoho dalšího rizikového faktoru (kouření, rodinná anamnéza předčasné ICHS, snížený HDL-cholesterol (HDL-C), prediabetes, zvýšený poměr pas-boky, renální dysfunkce středního stupně). Vyřazovacím kritériem byla jasná indikace nebo kontraindikace k léčbě hypolipidemiky nebo antihypertenzivy dle úvahy ošetřujícího lékaře.

Zařazeno bylo celkem 12 705 osob (46 % žen, 56 % mužů, průměrného věku 66 let), medián doby sledování byl 5,6 roků. Protože výsledky každé studie lze aplikovat pouze na takovou populaci, jaká byla do studie zařazena, je vždy velmi důležité podívat se na základní charakteristiku souboru (tab. 1).

Již z této tabulky je zřejmé, že šlo o populaci ve vysokém riziku KV příhod: téměř polovina osob (47 %) měla dva, jedna čtvrtina (24 %) měla tři a více aditivních rizikových faktorů, mimo věk a mužské pohlaví. V názvu i v textu publikací, které jsou výstupy tohoto klinického hodnocení, i ve všech komentářích k této studii je opa-

kovaně uváděno, že šlo o populaci s intermediárním rizikem (uvedeno konkrétně 1% riziko velké kardiovaskulární příhody ve výhledu 1 roku). Metodika kategorizace rizika však nikde není uvedena. Podíváme-li se ale do tabulek SCORE, které jsou používány v Evropě (odhad rizika fatální kardiovaskulární příhody ve výhledu 10 let) [2], zjistíme, že zkoumaná populace spadala do vysokého (nad 5 %), a velmi vysokého (nad 10 %) rizika fatální kardiovaskulární (KV) příhody: do kategorie vysokého/velmi vysokého rizika kvalifikuje zkoumanou populaci už jen věk sám o sobě (průměrný věk účastníků studie byl 66 let u mužů i žen), riziko je nutné dále navýšit o přítomnost dalších aditivních rizikových faktorů. Podle kategorizace rizika SCORE jde tedy o populaci nikoliv s intermediárním, ale s vysokým až velmi vysokým rizikem v primární prevenci KV onemocnění. A z tohoto pohledu je také třeba výsledky celé studie hodnotit, chceme-li jejich výsledky aplikovat pro eventuální obdobnou léčebnou strategii v České republice.

Co se týče etnicity zkoumané populace, největší zastoupení měli Číňané (29 %), dále pak v sestupném pořadí Hispánci (27 %), běloši (20 %), osoby z oblastí jižní Asie (15 %), jiných částí Asie (5 %), negroidní populace (2 %) a „jiní“ (2 %). Z pohledu etnicity je tedy obtížné projektovat výsledky do populace ČR. Výsledky studie HOPE-3 pak byly publikovány ve formě 3 samostatných prací, které hodnotily vliv snížení krevního tlaku [3], vliv hypolipidemické léčby [4] a konečně vliv kombinace antihypertenzní a hypolipidemické léčby [5] na výskyt KV příhod. Hlavním cílem byl součet úmrtí na KV příhodu, nefatální IM, nefatální CMP, srdeční selhání, revaskularizace, resuscitace pro KV příhodu. Sekundárním cílem byl součet revaskularizace, srdečního selhání, resuscitace pro KV příhodu a anginy pectoris.

Vliv antihypertenzní léčby na výskyt KV příhod

K léčbě kombinací kandesartanu 16 mg/den a hydrochlorotiazidu 12,5 mg/den bylo randomizováno 6 356 osob, do skupiny placebové 6 349 osob. Výchozí průměrná hodnota krevního tlaku v aktivně léčené i v placebové skupině byla prakticky stejná – po zaokrouhlení na celá čísla to bylo

138/82 mm Hg. Pokles systolického krevního tlaku v aktivně léčené skupině byl 10 mm Hg (v placebové skupině 4 mm Hg), pokles diastolického tlaku byl necelých 6 mm Hg v aktivně léčené skupině (necelé 3 mm Hg ve skupině placebové). Toto snížení krevního tlaku nevedlo ke snížení výskytu hlavních ani vedlejších cílů – KV příhod, nezměnila se ani celková mortalita ani výskyt diabetu. Antihypertenzní léčba vedla k statisticky významnému poklesu KV příhod pouze v jedné z předem specifikovaných podskupin, a to podskupiny v nejvyšším tercilu krevního tlaku, ve kterém byla průměrná hodnota systolického tlaku 154 mm Hg. Lze tedy uzavřít, že antihypertenzní léčba (kombinací kandesartanu 16 mg/den a hydrochlorotiazidu 12,5 mg/den) v neselektované populaci ve věku > 55 let u mužů a > 65 let u žen, nevede ke snížení KV příhod.

Vliv hypolipidemické léčby na výskyt KV příhod

K léčbě rosuvastatinem 10 mg/den bylo randomizováno 6 361 osob, do skupiny placebové 6 344 osob. Průměrná výchozí hodnota krevních lipidů byla v aktivně léčené i placebové skupině stejná: celkový cholesterol 5,2 mmol/l, LDL-C 3,3 mmol/l, HDL-C 1,15 mmol/l, apolipoprotein B 1,0 g/l. Medián hodnoty triglyceridů byl 1,46 mmol/l. V prvním roce léčby byla v aktivně léčené větvi hodnota LDL-C nižší než ve větvi placebové o 1,0 mmol/l, ve 3. roce o 0,90 mmol/l a na konci studie o 0,76 mmol/l (průměrný rozdíl za celý průběh studie byl 0,9 mmol/l). Průměrný rozdíl v hladině triglyceridů byl 0,24 mmol/l a v hladině apolipoproteinu B 0,23 g/l. Léčba rosuvastatinem vedla k vysoce signifikantnímu poklesu výskytu hlavních cílů o 24 % ($p = 0,002$, 95% CI 0,64–0,91), počet léčených osob nutný k zabránění 1 příhodě byl 91. Vysoce signifikantní byl i 25% pokles sekundárních cílů ($p < 0,001$, 95% CI 0,64–0,88), počet léčených osob nutný k zabránění 1 příhodě byl 73. Celkový pokles všech KV příhod ve větvi léčené rosuvastatinem byl 23 % ($p < 0,001$, 95% CI 0,66–0,89). Léčba rosuvastatinem vedla ke snížení výskytu ischemických CMP (41 ve skupině léčené rosuvastatinem, 77 ve větvi placebové), měla ale o něco více příhod hemoragických, i když jde o velmi malá čísla (11 vs 8). Celkový počet úmrtí z jakékoliv příčiny byl 334 ve větvi s rosuvastatinem a 357 ve větvi placebové (rozdíl nesignifikantní, $p = 0,32$). Obě větve se nelišily v incidenci nového diabetu. Svalové bolesti nebo slabost udávalo 5,8 % osob užívajících rosuvastatin a 4,7 % osob užívajících placebo ($p = 0,005$). Mezi oběma větvemi nebyl signifikantní rozdíl v počtu osob, které léčbu přerušily pro svalové bolesti či myopatii, rozdíl nebyl ani v počtu nádorů (267 rosuvastatin, 286 placebo). Více osob užívajících rosuvastatin podstoupilo operace katarakty (3,8 %; 3,1 %, $p = 0,02$), na druhé straně méně osob užívajících rosuvastatin mělo hlubokou žilní trombózu či plicní embolii (14; 31 osob, $p = 0,01$). Lze tedy uzavřít, že hypolipidemická terapie rosuvastatinem 10 mg/den v neselektované populaci ve věku > 55 let u mužů a > 65 let u žen vedla ke statisticky vysoce signifikantnímu snížení KV příhod.

Tab. 1. Rizikové faktory souboru ve studii HOPE-3

průměrný věk (roky)	66 roků
muži	54 %
kuřáci, exkuřáci (%)	28 %
snížený HDL-C	35 %
hypertenze	38 %
prediabetes	13 %
diabetes	6 %
rodinná anamnéza předčasné ICHS	26 %
zvýšený poměr pas/boky	87 %
renální dysfunkce	3 %

Vliv kombinace antihypertenzivní a hypolipidemické léčby na výskyt KV příhod

V této analýze byl hodnocen vliv současné antihypertenzní a hypolipidemické léčby oproti „dvojitému“ placebo. Výchozí hodnoty krevního tlaku i krevních lipidů byly totožné s těmi, uvedenými v předchozích odstavcích. Kombinovaná léčba vedla k 29% poklesu primárního cíle ($p = 0,005$, 95% CI 0,56–0,90) a počet osob, které bylo nutno léčit k zabránění jedné KV příhody, byl 72, výskyt sekundárního cíle se snížil o 29 % ($p = 0,001$, 95% CI 0,57–0,87) a počet osob, které bylo nutné léčit k zabránění jedné příhody, byl 63. Incidence cévních mozkových příhod klesla o 44 % ($p = 0,009$, 95% CI 0,36–0,87). V aktivně léčené skupině byl také statisticky významně nižší počet recidiv KV příhod: o 32 % pro primární cíl ($p = 0,002$) a o 34 % pro sekundární cíl ($p = 0,001$). Co se týče úmrtí na KV příhody a úmrtí z jakékoliv příčiny, v aktivně léčené skupině byl o něco nižší počet než ve skupině placebové, rozdíl ale nebyl statisticky významný (75 vs 91 kardiovaskulární příčiny, 163 vs 178 úmrtí z jakékoliv příčiny). Počet úmrtí z nekardiovaskulárních příčin byl v obou skupinách stejný (88 aktivní léčba, 87 placebo). Lze tedy uzavřít, že účinek kombinované antihypertenzní a hypolipidemické terapie na snížení KV příhod byl velmi blízký tomu, jaký byl při samotné hypolipidemické terapii. Co se týče vedlejších účinků kombinované terapie, incidence svalové slabosti nebo bolesti byl obdobný jako ve větvi hypolipidemické léčby, výskyt závratí, hypotenze a „lehkosti v hlavě“ podobný jako ve větvi antihypertenzní léčby.

Jak tedy lze uzavřít základní výsledky studie HOPE-3?

Z výsledků jednoznačně vyplývá, že v populaci osob starších 65 let (ženy) a 55 let (muži) je hypolipidemická terapie statiny (v tomto případě rosuvastatin 10 mg) velmi efektivním postupem k prevenci KV onemocnění. Výsledky této větve studie potvrzují již předchozími studiemi zjištěnou skutečnost, že snížení LDL-C o 1 mmol/l vede ke snížení kardiovaskulárních příhod o asi 25 %, a znovu se tak potvrzuje pravidlo pro snižování LDL-C „čím níže, tím lépe“. Výsledky mohou vést i k tomu, že se znovu otevře diskuse na téma necílené („paušální“) terapie statiny v takovémto segmentu populace. Výsledky studie HOPE-3 naproti tomu nepodporují myšlenku necílené intervence pomocí antihypertenziv. Studie ukázala, že necílená antihypertenzní léčba v populaci osob starších 65 let (ženy) a 55 let (muži) nepřináší prakticky žádný benefit co se týče incidence KV příhod.

Kromě těchto dvou, poměrně jasných sdělení, však studie HIOPE-3 přináší i řadu otázek a nejasností, vyplývajících jak konceptu a provedení této studie, tak i z některých jejích výsledků:

- Co se týče použitých antihypertenziv, je otázkou, zda by účinnější kombinace jiných léků, která by více snížila krevní tlak, nevedla i k většímu ovlivnění KV cílů. Na druhé straně by se ale mohlo zvýšit i riziko nežádoucích účinků takovéto léčby.

- Při hodnocení výsledků větve s antihypertenzivy je třeba vzít v potaz skutečnost, že výchozí průměrná hodnota krevního tlaku před zahájením studie ve sledované populaci byla na hranici fyziologických hodnot (138/82 mm Hg), a také to může být důvodem, proč dalším snižováním krevního tlaku již nedošlo k poklesu KV příhod. Tento argument podporuje i skutečnost, že v předdefinované podskupině osob ve 3. tercilu hodnot krevního tlaku s průměrným systolickým tlakem 154 mm Hg, vedla zkoumaná antihypertenzní terapie k signifikantnímu snížení primárního cíle o 27 % ($p = 0,02$) a sekundárního cíle o 24 % ($p = 0,005$), i když počet CMP se signifikantně nezměnil. Nebo se lze ptát ještě jinak: může antihypertenzní léčba u osob, které hypertenzi nemají, vést ke snížení jejich KV rizika?
- Velmi efektivní terapie rosuvastatinem se zásadním snížením kardiovaskulárních příhod může mít jednoduché a logické vysvětlení: průměrná hodnota LDL-C u zkoumané populace byla relativně vysoká (3,3 mmol/l), přitom šlo o populaci s vysokým (nikoliv intermedialním) rizikem KV příhod. Z jiných intervenčních studií se statiny víme, že optimální/cílové hodnoty LDL-C jsou pro osoby ve vysokém/velmi vysokém riziku podstatně nižší (2,5 a 1,8 mmol/l), a navíc že každé další snižování LDL-C i pod současně platné optimální/cílové hodnoty přináší další snížení KV rizika a KV příhod (pravidlo čím níže, tím lépe). Ostatně tzv. cílové/optimální hodnoty LDL-C se postupně stále snižují.
- To co je na studii HOPE-3 velmi problematické, a také (dle mého názoru) velmi zavádějící, je opakované tvrzení autorů, že šlo o studii u neselektované populace s intermedialním rizikem KV onemocnění. Přitom způsob kategorizace rizika není nikde popsán. To, že jedním z kritérií pro zařazení do studie byl názor ošetřujících lékařů zařazovaných pacientů, že léčba statiny či antihypertenzivy nebyla ani indikovaná ani kontraindikovaná, ještě vůbec neznamená, že šlo o populaci s intermedialním rizikem. Šlo o populaci se zjevně zvýšenou hladinou LDL-C ve velmi rizikovém věku (> 65 let ženy, > 55 let muži) s přítomností dalších rizikových faktorů, a také populaci velmi heterogenní co se týká její etnicity. Převažovali Číňané, dále stran četnosti následovali v sestupném pořadí Hispánci, běloši, osoby z oblasti jižní Asie, jiných částí Asie, příslušníci negroidní populace a „jiní“. Je nepochybné, že odhad kardiovaskulárního rizika by měl vzít v potaz i etnicitu/národnost zkoumané populace (viz jen různé tabulky SCORE pro různé Evropské populace) [2], a proto je pravděpodobné nemožné u takto heterogenní skupiny populace kategorizovat riziko KV onemocnění podle stejného „metru“ (který navíc není nikde uveden). Pokud ale budeme chtít výsledky této studie aplikovat na českou (resp. evropskou) populaci, musíme k tomu použít odhad rizika podle tabulek SCORE. Vezmeme-li v úvahu zcela základní rizikové faktory zkoumané populace, kterými jsou věk a pohlaví, tak podle tabulek SCORE pro ČR již jen tyto 2 hlavní rizikové faktory kvalifikují účastníky

studie HOPE-3 do kategorie vysokého, resp. velmi vysokého rizika fatální KV příhody ve výhledu 10 let [6]. Do kategorie vysokého rizika „spadne“ většina osob zařazených do studii HOPE-3 dokonce i podle tabulek SCORE pro evropské země s nízkým rizikem KV onemocnění [2], zvláště když k tomu připočteme další navýšení rizika vlivem dalších přítomných rizikových faktorů: kouření, nízký HDL-C, prediabetes, pozitivní rodinná anamnéza předčasné ICHS, zvýšený poměr pas/boky (většina osob měla 2 a více těchto rizikových faktorů). Cílové hodnoty LDL-C pro kategorii vysokého, resp. velmi vysokého rizika, jsou pod 2,5 (resp. pod 1,8) mmol/l [2], a není tedy nic překvapivého, že u osob v primární prevenci s vysokým/velmi vysokým rizikem se zvýšenou hladinou LDL-C vedla léčba statiny (a tedy snížení LDL-C) ke snížení výskytu KV příhod.

- Otázka bezpečnosti léčby: jednou z otázek, na kterou měla studie HOPE-3 odpovědět, byla také možnost použití polypills pro primární prevenci KVO. Kromě účinnosti takové léčby je ale třeba zabývat se i otázkou bezpečnosti použití polypills v neselektované populaci. Výsledky studie HOPE-3 týkající se bezpečnosti (resp. výskytu nežádoucích účinků léčby) z tohoto pohledu ale nelze brát prakticky vůbec v potaz. Uspořádání studie (resp. její první fáze) totiž vyloučilo vstup do studie těm osobám, u kterých se již na počátku léčby projeví nějaké známky intolerance ať již anti-hypertenzní, nebo hypolipidemické léčby. V první fázi, ještě před randomizací do některé z léčebných větví, totiž proběhla fáze nazvaná „run-in“: v této fázi dostaly všechny osoby, které byly navrženy k randomizaci, aktivní léčbu, a to kombinaci současně kandesartanu 16 mg/den a hydrochlorthiazidu 12,5 mg/den a 10 mg rosuvastatinu na dobu 4 týdnů. Pokud se u někoho projeví známky intolerance kteréhokoliv z uvedených léků, byl vyřazen, nedostal se k randomizaci, a tedy ani nebyl do vlastní studie HOPE-3 zařazen [1]. Z hlediska bezpečnosti tedy nešlo o neselektovanou populaci, ale o selektovanou populaci osob, u kterých 4 týdny léčby nevedly k žádným vedlejším/nežádoucím účinkům. Otázka bezpečnosti takovéto polypills proto zůstává nadále nezodpovězena.

Závěr

Zjednodušeně a pragmaticky bychom mohli říci, že:

- studie HOPE-3 potvrdila pravidlo týkající se snižování LDL-C „čím níže, tím lépe“, potvrdila také, že toto

pravidlo neplatí pro snižování krevního tlaku, nic z toho není nikterak překvapivé

- studie HOPE-3 není tím, čím se tváří být a jak je svými autory prezentována – tedy studií u neselektované populace s intermediálním rizikem kardiovaskulárních onemocnění: zkoumaná populace byla selektovaná jak z hlediska tolerance použité léčby, tak z hlediska výše KV rizika: šlo o studii u osob s vysokým/velmi vysokým rizikem KV komplikací, u kterých aktivní léčba některým z použitých preparátů nevyvolala po 4 týdnech léčby nějaké vedlejší/nežádoucí účinky

Tato dvě konstatování nejsou kritikou studie HOPE-3, ale skutečností, kterou je dobré si při interpretaci výsledků této studie uvědomit.

Literatura

1. Lonn E, Bosch J, Pogue J et al. Novel Approaches in Primary Cardiovascular Disease Prevention: The HOPE-3 Trial Rationale, Design, and Participants' Baseline Characteristics. *Can J Cardiol* 2016; 32(3): 311–318. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2015.07.001>>.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016. pii: ehv272. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv272>>.
3. 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>>.
4. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G 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>>.
5. Yusuf S, Lonn E, Pais 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>>.
6. Vavřková H, Soška V, Rosolová H et al. Czech Atherosclerosis Society Guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemias in adults. *Vnitř Lék* 2007; 53(2): 181–187.

prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

✉ vladimir.soska@fnusa.cz

Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny v Brně
www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 6. 10. 2016

Přijato po recenzi 1. 11. 2016