

HOPE-TOO — czego uczy odległa obserwacja badania HOPE?

Krzysztof J. Filipiak

Zazwyczaj po przeprowadzeniu dużych, prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych z inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) są publikowane obserwacje odległe takiego badania [1]. Obserwacja zawsze przebiega według takiego samego schematu:

— badanie właściwe (np. SOLVD [*Studies Of Left Ventricular Dysfunction*]; HOPE [*Heart Outcomes Prevention Evaluation*]; AIRE [*Acute Infarction Ramipril Efficacy*]) kończy się w zaplanowanym (zgodnym z wcześniej uzgodnionym terminem obserwacji lub określoną liczbą punktów końcowych, które wystąpią w badaniu) lub niezaplanowanym czasie (np. przerwane przez Komisję Etyczną), następuje ujawnienie środka podawanego pacjentom — substancja aktywna lub placebo, ogłaszane są wyniki badania;

— w przypadku wyraźnych i potwierdzonych korzystnych dla leku wyników badania, wszystkim pacjentom włączonym do randomizowanego programu klinicznego proponuje się leczenie substancją aktywną — połowa chorych kontynuuje terapię, a druga połowa po raz pierwszy przyjmuje badany lek, po okresie stosowania placebo; nie wszyscy decydują się na kontynuowanie nadzorowanego leczenia, dlatego nigdy odsetek osób przyjmujących substancję aktywną nie wynosi 100%, ale jest równo rozłożony w obu grupach;

— badacze podejmują dalszą obserwację, w której obie uczestniczące w badaniu grupy — pomimo nazw: „placebo” i „substancja aktywna”, tak na prawdę stosują substancję aktywną, a nazwa grupy określa sposób poprzedniej terapii w podwójnie zaślepionej fazie właściwego badania. Po zaplanowanym czasie obserwacji ponownie analizuje się te same punkty końcowe badania klinicznego, a wyniki ogłasza się w postaci badania o akronimie sugerującym odległą obserwację badania pierwotnego (np. X-SOLVD [*eXtended Studies of Left Ventricular Dysfunction*], HOPE-TOO [*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study — The Ongoing Outcomes*], AIREX [*AIRE Extension*]).

Do czego przydaje się taki zabieg i czy wnosi on coś do wiedzy czerpanej z medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*)? Jakie korzyści daje porównanie wyników badania w fazie A (podwójnie ślepe, kontrolowane badanie kliniczne) w stosunku do fazy B (badanie otwarte, substancja aktywna w obu grupach) oraz w porównaniu z A+B (badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby oraz otwarta obserwacja odległa z aktywnym leczeniem w obu grupach)? Można podać co najmniej kilka argumentów na potwierdzenie przydatności takich badań:

— odległa obserwacja przedłużonego leczenia (B) znacznie przekracza średni 4–5-letni okres trwania najpopularniejszych badań kardiologicznych — odpierany jest zatem zarzut, że korzyści ze stosowania leków określono w kontrolowanych badaniach klinicznych jedynie w 4- lub 5-letniej perspektywie;

— okres A + B w porównaniu z czasem trwania A pozwala stwierdzić, czy korzystne tendencje widoczne w trakcie zaślepionej fazy badania się utrzymują, mimo że obie grupy stosują już leczenie aktywne; terapia ta w obu ramionach zmniejsza oczekiwaną różnicę incydentów sercowo-naczyniowych pomiędzy grupami, dlatego można *a contrario* wskazać te punkty końcowe, na które to zmniejszenie różnic oddziałuje w najmniejszym stopniu;

— okres B stanowi dość nietypowy etap w randomizowanych próbach klinicznych, w którym tak na prawdę porównuje się „to samo” z „tym samym”; jakiegokolwiek różnice pomiędzy grupami wiążą się z faktem uprzedniego podawania leku (faza aktywna leczenia) lub jego brakiem (grupa otrzymująca placebo); pozwala to na szczegółowe określanie tak zwanego efektu wcześniejszego leczenia (*pre-treatment*) — sformułowanie hipotez dotyczących znaczenia wczesnego zastosowania testowanej terapii.

Przy powyższej metodologii takich badań warto podkreślić kilka faktów i ich potencjalnych implikacji. Jak czytać takie badanie i na co zwracać szcze-

gólną uwagę? W komentowanym badaniu HOPE-TOO, którego wyniki ukazały się w 2005 roku, okres leczenia fazy A wyniósł 4,5 roku, a fazy B — średnio 2,6 roku. Czasookres A + B trwał nieco ponad 7,1 roku [2]. Im dłuższy czas A + B, tym bardziej „krzywe częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych” będą się schodzić (coraz dłużej przecież trwa faza B, a więc leczenie „tym samym” obu grup). Należy zauważyć, że w badaniu X-SOLVD — odległej obserwacji badania dotyczącego enalaprilu w niewydolności serca (SOLVD-Treatment), okres A+B wyniósł ponad 12 lat, z czego faza B trwała ponad 9 lat (badanie SOLVD-Treatment — ok. 3 lat). Podczas 12-letniej obserwacji badanych z grupy SOLVD wykazano przetrwały, korzystny efekt wcześniejszego włączenia enalaprilu (leczenia w fazie A), który trwał praktycznie przez cały okres przedłużonej obserwacji A + B, ale krzywe przeżywalności „stykały się” pod koniec tego okresu, pokazując, że dopiero 9-letnie leczenie enalaprilem (pacjenci, którzy stosowali przez 3 lata placebo w trakcie badania) „równało się” z 12-letnim leczeniem enalaprilem pod względem wpływu na przeżywalność. Jak wygląda to w badaniu HOPE-TOO, gdzie A + B wynosi ponad 7 lat, a faza B — średnio 2,6 roku?

Po ponad 7 latach krzywe takich punktów końcowych, jak: złożony punkt końcowy, zawał serca, udar mózgu, zgon, potrzeba rewaskularyzacji, cukrzyca *de novo* są nadal od siebie istotnie oddalone, chociaż krzywe dla punktu końcowego „zgon” zaczynają się „schodzić” w obu grupach, o czym świadczy różnica tych zdarzeń pozostająca na granicy istotności statystycznej ($p = 0,045$). Przyglądając się dokładanie wynikom fazy A oraz fazy A + B (tab. I), uderzający jest fakt, że leczenie ramipriem po 7 latach jest nadal wysoce sku-

teczne, nawet gdy komperatorem jest już nie grupa placebo, ale aktywne 2,6-letnie leczenie ramipriem w drugiej grupie (byłej grupie placebo). Względne współczynniki ryzyka poszczególnych punktów końcowych nie odbiegają od siebie istotnie, a dla takich punktów, jak: ryzyko zawału serca, cukrzyca *de novo* czy potrzeba rewaskularyzacji są praktycznie takie same [3]. Zatem we wszystkich głównych punktach końcowych badania HOPE korzystny efekt utrzymuje się w obserwacji odległej, nawet gdy jest „pomniejszany” o aktywne leczenie grupy przyjmującej placebo w przedłużonej 2,6-letniej obserwacji. Przyjmowanie 10 mg ramiprilu dziennie, po ponad 7 latach, istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko:

- zgonu sercowo-naczyniowego/udar mózgu i zawału serca (punkt złożony);
- zawału serca;
- udaru mózgu;
- potrzeby rewaskularyzacji;
- rozpoznania cukrzycy typu 2.

Jak przedstawiają się wyniki w fazie B (HOPE-TOO) — dotyczy to okresu badania, gdzie „to samo” porównuje się z „tym samym” — obie grupy przyjmują 10 mg ramiprilu dziennie.

W analizie fazy badania B odnotowano zmniejszenie ryzyka rozpoznania cukrzycy typu 2 o 34% i zmniejszenie potrzeby wykonywania procedur rewaskularyzacyjnych o 16%. Ujawnienie się tych wysoce istotnych statystycznie różnic w dwóch punktach końcowych w zaledwie 2,6-letnim okresie obserwacji wskazuje na niezaprzeczalne korzyści długoterminowego podawania 10 mg ramiprilu. Wiadomo, że co najmniej 7-letnie podawanie 10 mg ramiprilu w stosunku do 2,6-letniego zmniejsza ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 aż o jedną trzecią. W poło-

Tabela I. Zestawienie względnych współczynników ryzyka względnego (RR, *relative risk*) wystąpienia głównych punktów końcowych w aktywnie leczonej grupie badania HOPE oraz w grupie przyjmującej ponad 7 lat ramipril vs. grupa otrzymująca przez 2,6 roku ramipril w badaniu HOPE-TOO; zestawienie autora komentarza

Table I. Comparison of relative risk (RR) indices of main trial's endpoints in active group of HOPE programme and in the active group of HOPE-TOO programme (7-year-treated group vs. 2.6-year treated group); authors' own comparison

Punkt końcowy badania	Badanie HOPE (faza A)		Badanie HOPE-TOO (faza A+B)	
	RR (95% CI)	p (test <i>log-rank</i>)	RR (95% CI)	p (test <i>log-rank</i>)
Złożony punkt końcowy	0,78 (0,70–0,86)	< 0,05	0,83 (0,75–0,91)	< 0,05
Zawał serca	0,80 (0,70–0,90)	< 0,05	0,81 (0,72–0,92)	< 0,05
Udar mózgu	0,68 (0,56–0,84)	< 0,05	0,79 (0,65–0,97)	< 0,05
Zgon	0,84 (0,75–0,95)	< 0,05	0,86 (0,74–1,00)	0,045
Rewaskularyzacja	0,85 (0,77–0,94)	< 0,05	0,84 (0,76–0,92)	< 0,05
Cukrzyca <i>de novo</i>	0,66 (0,51–0,85)	< 0,05	0,69 (0,56–0,85)	< 0,05

CI (*confidence interval*) — przedział ufności

wie września 2006 roku, podczas Europejskiego Zjazdu Diabetologicznego w Kopenhadze zostaną zaprezentowane długoczekiwane wyniki badania *Diabetes reduction approaches with Ramipril and Rosiglitazone medications* (DREAM) — pierwszego na świecie badania klinicznego poświęconego prewencji cukrzycy wśród osób z nietolerancją węglowodanów za pomocą ramiprilu 15 mg/dobę i/lub rosiglitazonu.

Wykazana w fazie B badania tendencja w kierunku zmniejszenia ryzyka zawału serca (o 19%) i złożonego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca i udar mózgu o 9%) również potwierdza korzyści z długotrwałego stosowania inhibitorów ACE. Podkreślany przez autorów wniosek, że korzyści z podawania ramiprilu obserwowano we wszystkich trzech podgrupach pacjentów (niskiego, średniego i wysokiego stopnia ryzyka) jest również ważny, chociaż warto pamiętać, że grupy te wydzielono „w obrębie badania”, a więc wśród chorych, których można *a priori* zaliczyć do grupy wysokiego ryzyka.

Niezależnie od tych rozważań warto pamiętać, że publikacja wyników badania HOPE-TOO roz-

szerza wiedzę o inhibitorach ACE, a zwłaszcza o wieloletnim podawaniu ramiprilu w dawce 10 mg (dotychczas optymalnej dawki tego inhibitora). Choć obecnie zarejestrowano dwa inhibitory ACE do stosowania w chorobie wieńcowej (ramipril po badaniu HOPE oraz perindopril po badaniu EUROPA), tylko jeden z nich posiada opublikowaną, długoletnią obserwację chorych uczestniczących w badaniu klinicznym będącym podstawową decyzją władz rejestrujących takie wskazania terapeutyczne. Na wyniki analizy odległej pacjentów z badania EUROPA musimy jeszcze zaczekać.

Piśmiennictwo

1. Opolski G., Filipiak K.J. (red.). Leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron. Urban & Partner, Wrocław 2000.
2. HOPE/HOPE-TOO Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes — results of the HOPE study extension. *Circulation* 2005; 112: 1339–1346.
3. 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: 145–153.

Adres do korespondencji: dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak
I Katedra i Klinika Kardiologii AM w Warszawie
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa
e-mail: krzysztof.filipiak@amwaw.edu.pl