

Badanie HOPE-TOO — wpływ ramiprilu na częstość epizodów naczyniowo-wieńcowych i nowych przypadków cukrzycy w obserwacji odległej populacji badania HOPE

Ludwina Szczepaniak-Chicheł

Opracowano na podstawie:

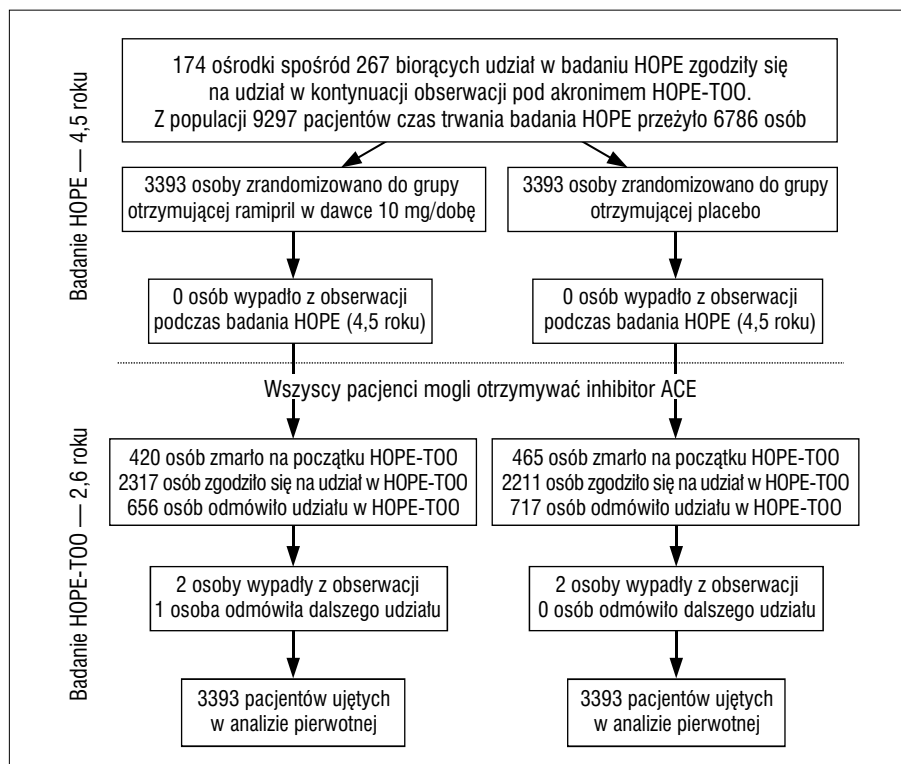
HOPE/HOPE-TOO Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes — results of the HOPE study extension. *Circulation* 2005; 112: 1339–1346.

Cel badania

Wpływ inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) na redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienia zawału serca lub udaru mózgu u pacjentów z upośledzoną funkcją skurczową serca, niewydolnością serca lub chorobą tętnic bez towarzyszących zaburzeń kurczliwości mięśnia sercowego potwierdzono w wielu badaniach klinicznych. Do prób tych należy również badanie *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study* (HOPE), w którym udowodniono, że stosowanie ramiprilu przez 4,5 roku w dawce 10 mg/dobę u osób z grupy dużego ryzyka bez cech niewydolności lewokomorowej zmniejsza częstość występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, zgonów i nowych przypadków cukrzycy. W celu stwierdzenia czy przewaga stosowania ramiprilu przez 4,5 roku w porównaniu z przyjmowaniem przez ten czas placebo utrzymuje się również po zakończeniu badania HOPE, przedłużono czas obserwacji badanej populacji o kolejne 2,6 roku. Ocenie poddano również wyniki leczenia w poszczególnych podgrupach — w zależności od stopnia ryzyka sercowo-naczyniowego i od stosowania innych, dodatkowych grup leków o udowodnionym korzystnym wpływie na układ krążenia. Wyniki tych obserwacji przedstawiono pod akronimem *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study — The Ongoing Outcomes* (HOPE-TOO).

Metodyka badania

Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby badanie HOPE przeprowadzono wśród 9297 pacjentów z chorobą naczyń i/lub cukrzycą bez towarzyszącej niewydolności serca lub zaburzeń funkcji lewej komory włączonych do badania w 267 ośrodkach od grudnia 1993 roku do czerwca 1995 roku. Chorych przydzielano losowo do grupy otrzymującej ramipril lub placebo, a następnie na podstawie randomizacji tworzono podgrupy — przyjmujące dodatkowo witaminę E w dawce 400 j.m./dobę lub placebo. Ramię badania ramipril/placebo zakończono wcześniej niż zaplanowano ze względu na wyraźną przewagę stosowania ramiprilu nad placebo. Pacjentów poinformowano o wynikach badania i zalecono im przyjmowanie inhibitora konwertazy angiotensyny niezależnie od wcześniejszej randomizacji, podczas gdy nadal stosowano witaminę E według ustalonego wcześniej protokołu. Po zakończeniu badania HOPE wszystkie 267 ośrodków biorących w nim udział zaproszono do kontynuacji w badaniu HOPE-TOO. Zgodę uzyskano od 174 ośrodków. Na rycinie 1 przedstawiono rozkład liczby uczestników na poszczególnych etapach badania.



Rycina 1. Algorytm badania HOPE-TOO
Figure 1. Design of the HOPE-TOO study

Z 9297 uczestników 6786 wyraziło zgodę na udział w badaniu HOPE-TOO, które polegało na biernej obserwacji populacji badania HOPE metodą próby otwartej — bez ingerencji farmaceutycznej w terapię zalecaną przez lekarza prowadzącego. Wszyscy pacjenci — grupa otrzymująca placebo lub ramipril — mogli stosować dowolny inhibitor ACE. Na wizytach kontrolnych co 6 miesięcy zbierano dane dotyczące rodzaju przyjmowanych leków, wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych lub cukrzycy. Po zakończeniu badania żyło 4528 spośród badanych, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu HOPE-TOO (2317 z grupy leczonej ramiprilem, 2211 z grupy przyjmującej placebo).

Głównym punktem końcowym było wystąpienie któregośkolwiek z incydentów: zawału serca, udaru mózgu lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Do dodatkowych punktów końcowych ocenianych w badaniu należą: wystąpienie poszczególnych elementów głównego, złożonego punktu końcowego, rozwój cukrzycy, konieczność rewaskularyzacji i hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub niewydolności serca.

Badaną populację podzielono na podgrupy w zależności od podawania innych grup leków korzystnie wpływających na układ krążenia (β -adrenolityki, kwas acetylosalicylowy, leki obniżające stężenie

cholesterolu) oraz na podgrupy o wysokim, średnim i niskim ryzyku sercowo-naczyniowym w zależności od liczby czynników ryzyka (wiek, płeć, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, udar mózgu w wywiadzie, choroba niedokrwienna serca, cechy przerostu lewej komory serca w EKG i mikroalbuminuria).

Pierwotną analizę statystyczną przeprowadzono w całej populacji 6786 pacjentów, którzy przeżyli czas trwania badania HOPE z uwzględnieniem różnego okresu obserwacji dla poszczególnych osób, na który składały się w tej analizie czas obserwacji w trakcie badania HOPE i po jego zakończeniu. Średni czas trwania obserwacji to 7,2 roku (łącznie czas trwania badania HOPE i HOPE-TOO). Oddzielnie oceniano grupę 4528 pacjentów, którzy zgodzili się uczestniczyć w badaniu HOPE-TOO, gdzie uwzględniano tylko okres obserwacji po zakończeniu badania HOPE (średni czas trwania obserwacji — 2,6 roku). Do oszacowania krzywych przeżycia zastosowano metodę Kaplana-Meiera, a grupy badane porównywano za pomocą testu *log-rank*. Wyliczenia przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT (*intention-to-treat analysis*) zgodnie z pierwotną randomizacją ramipril/placebo. Nie odnotowano wpływu witaminy E na częstość występowania któregośkolwiek z analizowanych w bada-

niu HOPE-TOO punktów końcowych ani na skuteczność działania ramiprilu, dlatego nie ujęto ich w poniższym omówieniu.

Wyniki

Skróconą wyjściową charakterystykę badanej populacji 6786 pacjentów włączonych do badania HOPE-TOO umieszczono w tabeli I. Nie różniła się ona w sposób istotny od wyjściowej charakterystyki całej populacji badania HOPE obejmującej 9297 pacjentów ani jego podgrup — pacjentów otrzymujących ramipril lub placebo.

Odsetek osób przyjmujących inhibitor ACE podczas badania HOPE-TOO był w obu grupach podobny (na początku obserwacji — 68% ramipril *vs.* 67% placebo; po roku badania odpowiednio — 73% *vs.* 68%; na końcu badania — 72% *vs.* 68%). Do przyczyn nie stosowania tego leku najczęściej należały: porada lekarza (11,2% — ramipril; 10,8% — placebo); kaszel (6,7% — ramipril; 7,3% — placebo); odmowa przyjmowania leku przez pacjenta (7,0% — ramiprilu; 6,9% — place-

Tabela I. Wyjściowa charakterystyka populacji badania HOPE-TOO

Table I. Baseline characteristics of patients in HOPE-TOO study

Wiek	66 lat
Ciepłota tętnicza	139/79 mm Hg
Tętno	68,2/min
BMI	28 kg/m ²
Kobiety/mężczyźni	25,9%/74,1%
Dławica piersiowa	80,3%
Zawał serca	52,9%
Udar mózgu	11,2%
Choroba tętnic obwodowych	41,8%
Nadciśnienie tętnicze	46,0%
Cukrzyca	38,4 %
Hipercholesterolemia	65,5%
Palenie tytoniu	13,8%
Przyjmowane leki	
β-adrenolityki	40,0%
Kwas acetylosalicylowy/inne leki przeciwplatekcyjne	75,9%
Leki obniżające stężenie cholesterolu	28,9%
Diuretyki	15,4%
Antagoniści wapnia	46,7%
Cechy przerostu lewej komory serca w EKG	8,0%
Mikroalbuminuria	19,8%

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

bo). Najczęściej podawanym inhibitorem ACE był ramipril (> 90%). Leki blokujące receptor angiotensyny AT1 zalecano 3,3% osób z grupy otrzymującej ramipril i 5,4% osób z grupy stosującej placebo.

Średnie wartości ciśnienia tętniczego na koniec badania HOPE wynosiły 136/76 mm Hg (ramipril) i 139/77 mm Hg (placebo). Po kolejnych 2,6 roku obserwacji w ramach HOPE-TOO średnie wartości ciśnienia tętniczego wynosiły 136/74 mm Hg i nie różniły się istotnie pomiędzy badanymi grupami.

Podczas całego okresu obserwacji (7,2 roku) od momentu randomizacji stwierdzono w grupie otrzymującej ramipril względem grupy stosującej placebo:

- istotną redukcję częstości występowania zawału serca, udaru mózgu, konieczności rewaskularyzacji, ryzyka rozwoju cukrzycy oraz złożonego punktu końcowego (zawał serca, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i udar mózgu analizowane łącznie);

- redukcję częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (na granicy istotności statystycznej) (ryc. 2, tab. II).

Podczas 2,6 roku kontynuacji badania HOPE zaobserwowano w grupie ramiprilu względem grupy placebo:

- tendencję w kierunku dalszej redukcji częstości występowania złożonego punktu końcowego i zawałów serca analizowanych oddzielnie oraz konieczności rewaskularyzacji;

- mniejsze ryzyko wystąpienia cukrzycy i jej rozwoju;

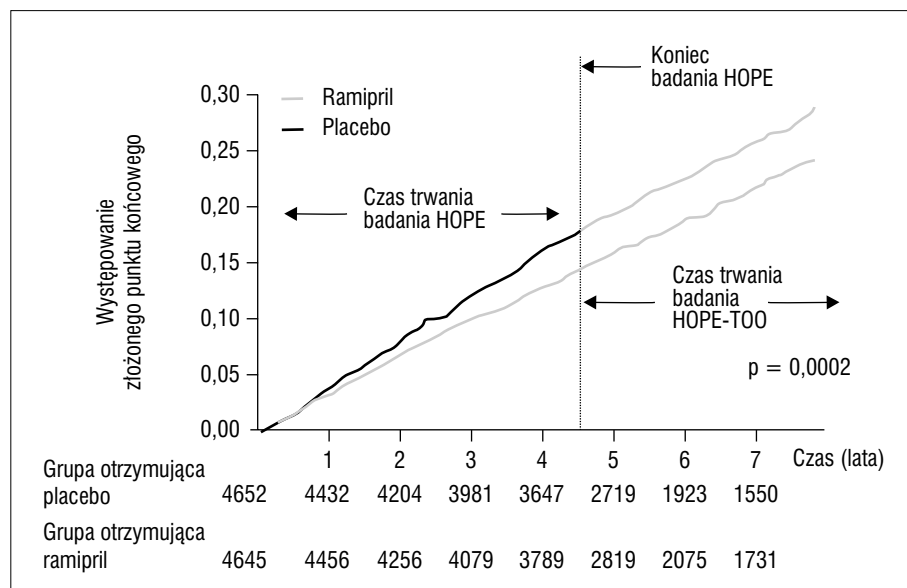
- udar mózgu oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych występowały z podobną częstością w obu grupach (tab. III).

Uzyskano redukcję względnego ryzyka (RR, *relative risk*) przypadków wystąpienia cukrzycy *de novo* o 31% podczas obserwacji po zakończeniu badania HOPE w porównaniu z liczbą przypadków w czasie trwania tego badania (tab. II, ryc. 3).

Częstość hospitalizacji podczas przedłużonej obserwacji (2,6 roku od zakończenia badania HOPE) z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (grupa stosująca ramipril — n = 385; 16,6% *vs.* placebo — n = 375; 17,0%) lub z powodu niewydolności serca (grupa przyjmująca ramipril — n = 94, 4,1% *vs.* placebo — n = 98, 4,4%) była podobna w obu grupach.

Korzystny wpływ ramiprilu na częstość występowania złożonego punktu końcowego stwierdzono również przy podziale populacji badanej na podgrupy w zależności od stopnia wystąpienia ryzyka sercowo-naczyniowego i w zależności od rodzaju przyjmowanych leków w terapii skojarzonej innych niż inhibitory ACE, zarówno w trakcie badania HOPE, jak i podczas jego kontynuacji, w ramach badania HOPE-TOO.

Częstość występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych wynosiła 1,9%, 3,8%, i 6,0%



Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla złożonego punktu końcowego
Figure 2. Kaplan-Meier estimates of the composite outcome

Tabela II. Ramipril vs. placebo — obserwacja 7,2 roku (badania HOPE i HOPE-TOO łącznie)
Table II. Ramipril vs. placebo — 7.2 years of follow-up (HOPE and HOPE-TOO combined)

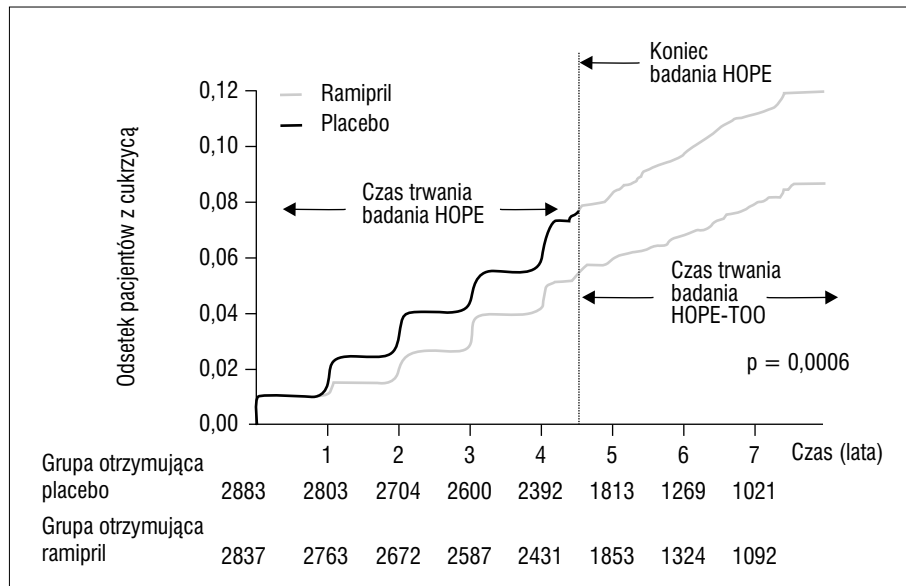
Punkt końcowy badania	Liczba pacjentów (%)		RR (95% CI)	p (test log-rank)
	Ramipril (n = 3393)	Placebo (n = 3393)		
Złożony punkt końcowy	699 (20,6)	820 (24,2)	0,83 (0,75–0,91)	0,0002
Zawał serca	485 (14,3)	581 (17,1)	0,81 (0,72–0,92)	0,0007
Udar mózgu	174 (5,1)	215 (6,3)	0,79 (0,65–0,97)	0,023
Zgon	327 (9,6)	375 (11,0)	0,86 (0,74–1,00)	0,045
Rewaskularyzacja	767 (22,6)	880 (25,9)	0,84 (0,76–0,92)	0,0003
Cukrzyca <i>de novo</i>	152 (7,3)	216 (10,3)	0,69 (0,56–0,85)	0,0006

RR (relative risk) — ryzyko względne; CI (confidence interval) — przedział ufności

Tabela III. Ramipril vs. placebo — obserwacja 2,6 roku po zakończeniu badania HOPE (badanie HOPE-TOO)
Table III. Ramipril vs. placebo — the 2.6 years of post-trial follow-up (HOPE-TOO only)

Punkt końcowy badania	Liczba pacjentów (%)		RR (95% CI)
	Ramipril (n = 2317)	Placebo (n = 2211)	
Złożony punkt końcowy	220 (7,9)	225 (8,4)	0,91 (0,76–1,10)
Zawał serca	146 (5,1)	169 (6,1)	0,81 (0,65–1,01)
Udar mózgu	59 (2,0)	56 (1,9)	1,01 (0,70–1,45)
Zgon	133 (4,4)	126 (4,2)	1,02 (0,80–1,30)
Rewaskularyzacja	235 (9,1)	259 (10,5)	0,84 (0,70–0,99)
Cukrzyca <i>de novo</i>	48 (2,7)	70 (4,0)	0,66 (0,46–0,95)

RR (relative risk) — ryzyko względne; CI (confidence interval) — przedział ufności



Rycina 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla wystąpienia cukrzycy *de novo* w grupach stosującej ramipril lub placebo w badaniu HOPE i po jego zakończeniu — w ośrodkach kontynuujących obserwację
Figure 3. Kaplan-Meier estimates for the outcome of development of diabetes in the ramipril and placebo groups meanwhile and after the HOPE study — in the centers continuing the study extension

na rok odpowiednio dla podgrup o niskim, średnim i wysokim ryzyku. Według autorów badania wartość $p = 0,67$ dla różnorodności sugeruje, że korzyści ze stosowania leku były podobne we wszystkich tych podgrupach. Podobne rezultaty otrzymano podczas analizy częstości przypadków występowania cukrzycy *de novo* (grupa o niskim stopniu ryzyka: RR = 0,67; grupa o średnim stopniu ryzyka: RR = 0,87; grupa o dużym stopniu ryzyka: RR = 0,54). Istotne korzyści ze stosowania ramiprilu odnotowano również u pacjentów stosujących go łącznie z innymi grupami leków — kwasem acetylosalicylowym (RR = 0,85), β -adrenolitykami (RR = 0,76) i lekami obniżającymi stężenie cholesterolu (RR = 0,84). Dotyczy to zarówno podawania leków tylko z jednej grupy, jak i z kilku równocześnie, a także osób nie stosujących innych leków poza ramiprilem (ryc. 4).

Dyskusja i wnioski

Z badania HOPE-TOO wyciągnięto trzy podstawowe wnioski.

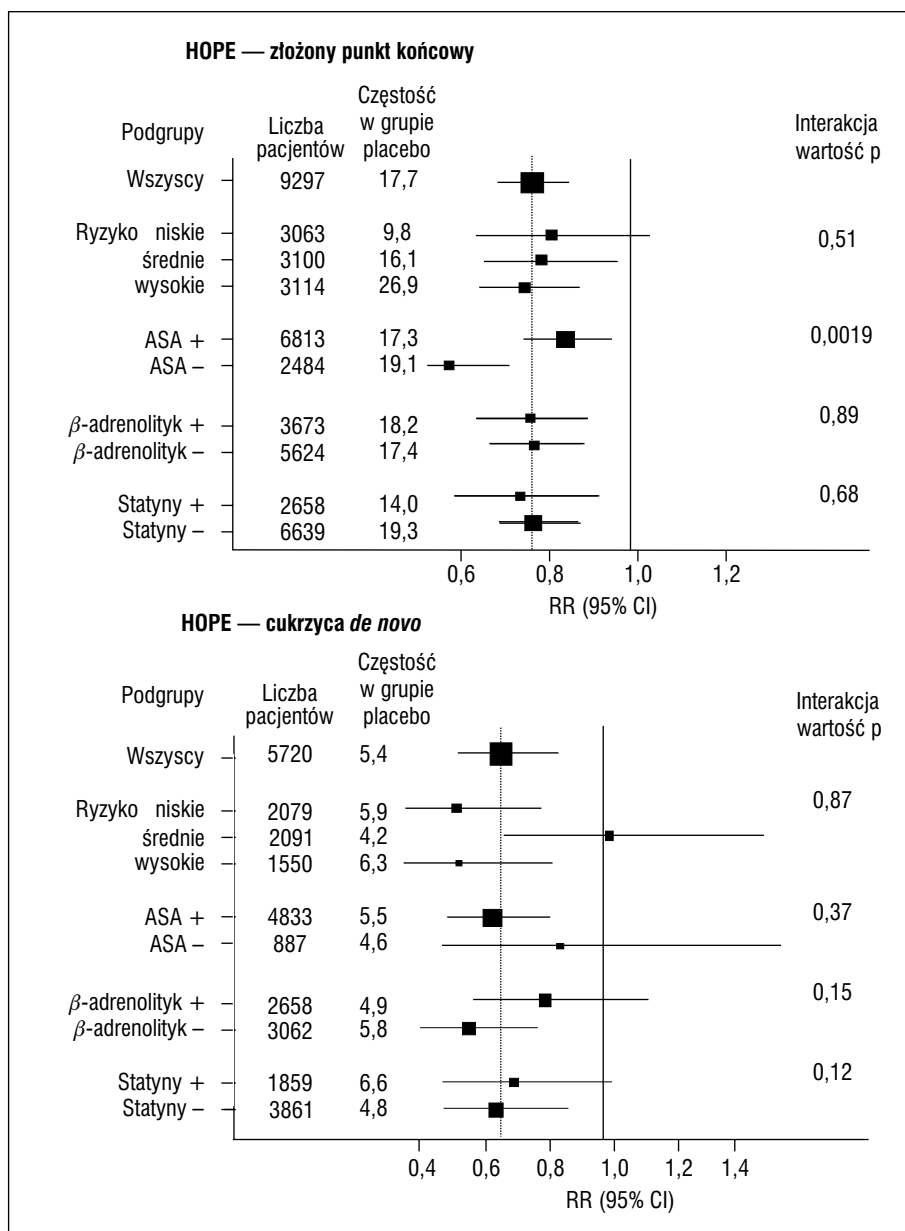
Po pierwsze, autorzy badania stwierdzili, że korzystny wpływ stosowania ramiprilu względem placebo obserwowany w trakcie badania HOPE utrzymuje się również po jego zakończeniu — różnica pomiędzy grupami w redukcji ryzyka rozwoju cukrzycy, a także wystąpienia zawału serca i konieczności rewaskularyzacji nadal wzrastała (na korzyść

grupy przyjmującej ramipril), mimo że po zakończeniu badania HOPE w obu grupach podobny odsetek chorych przyjmował leki z grupy inhibitorów ACE i obserwowano podobne wartości ciśnienia tętniczego. Wydaje się, że ramipril korzystnie wpływa na funkcję i strukturę naczyń oraz samego śródbłonka, który utrzymuje się dłużej niż czas podawania leku i wzrasta wraz z długością czasu trwania terapii.

W badaniu HOPE-TOO nie wykazano dalszej redukcji ryzyka udaru mózgu podczas kontynuacji obserwacji populacji badania HOPE. Być może ryzyko wystąpienia udaru wiąże się przede wszystkim z wartością ciśnienia tętniczego, które było porównywalne pomiędzy grupami w trakcie badania HOPE-TOO, natomiast na etapie badania HOPE odnotowano różnicę rzędu 3/2 mm Hg pomiędzy grupą stosującą ramipril lub placebo.

Według autorów, dzięki przyjętemu algorytmowi, w badaniu HOPE-TOO wykazano korzystniejszy wpływ wczesnego wdrożenia terapii ramiprilem, a do pełnej oceny jego działania konieczna jest długoterminowa obserwacja. Na tej podstawie stwierdzono, że należy rozważyć celowość zastosowania wczesnej prewencji farmakologicznej z użyciem inhibitora ACE u osób z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, którą należy prowadzić do końca ich życia.

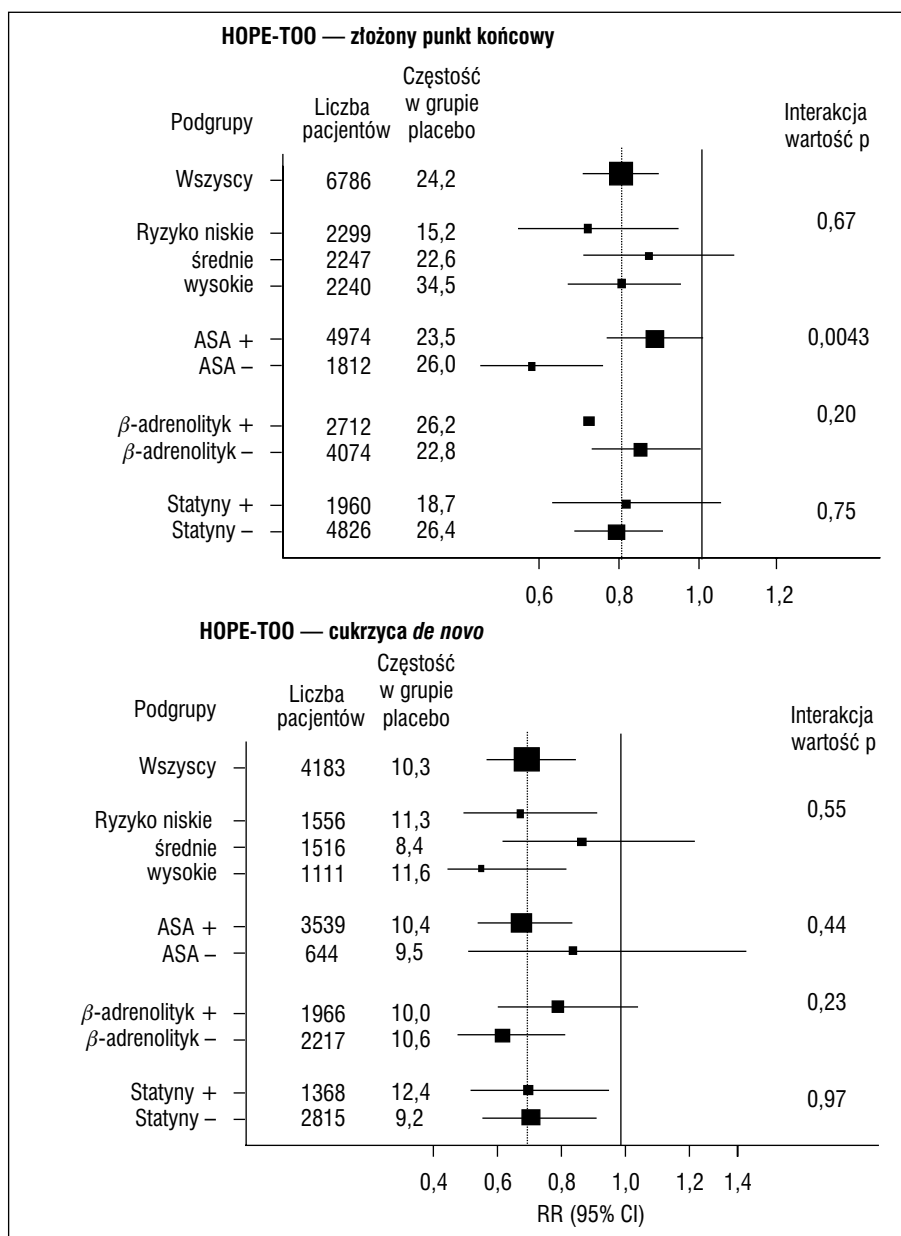
Po drugie, autorzy wskazują, że poprzednie badania: *Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)*, *Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE)*, *Survival of Myocardial Infarction Long-term*



Rycina 4A. Ramipryl vs. placebo w podgrupach badania HOPE; RR (*relative risk*) — ryzyko względne; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy
Figure 4A. Ramipril vs placebo in subgroups of HOPE study

Evaluation (SMILE), *Tirapazamine-Radiation And Cisplatin Evaluation* (TRACE) czy *Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study* (CONSENSUS) dotyczyły działania inhibitorów ACE u chorych z upośledzoną funkcją lewej komory serca lub uszkodzeniem mięśnia sercowego. Badanie HOPE z jego kontynuacją jest pierwszą próbą, w której odnotowano redukcję ryzyka wystąpienia poważnych incydentów naczyniowych u pacjentów bez dysfunkcji lewej komory serca. Według autorów przyczyną takiego działania ramiprylu jest pozytywny wpływ blokady układu renina-angiotensyna-al-

dosteron na procesy miażdżycowe i gospodarkę węglowodanową. W badaniu HOPE i innych próbach zaobserwowano utrzymujący się korzystny wpływ inhibitorów ACE na remodeling zarówno mięśnia sercowego, jak i naczyń. Wcześniejsze doniesienia o pozytywnym wpływie tych inhibitorów na funkcję śródbłonna pochodzą z badania *PERindopril Thrombosis Inflammation, Endothelial dysfunction and neurohormonal activation Trial* (PERTINENT) w ramach badania *EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease* (EUROPA).



Rycina 4B. Ramipryl vs. placebo w podgrupach badania HOPE-TOO; RR (*relative risk*) — ryzyko względne; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy
Figure 4B. Ramipril vs placebo in subgroups of HOPE-TOO study

Korzystne działanie ramiprylu na gospodarkę węglowodanową potwierdzono w badaniu HOPE-TOO w postaci istotnej redukcji ryzyka rozwoju cukrzycy w grupie przyjmującej ten lek.

Trzecią istotną konkluzją jest stwierdzenie, że korzystny wpływ ramiprylu w długoterminowej obserwacji utrzymuje się niezależnie od stopnia ryzyka sercowo-naczyniowego i stosowania innych grup leków w terapii skojarzonej. Bezwzględna redukcja ryzyka u pacjentów z grupy niskiego ryzyka sercowo-naczyniowego wydaje się być niewielka, lecz nadal istotna, chociaż dotyczy ona stosunkowo krótkiej obserwacji.

Jedyna istotna statystycznie interakcja lekowa wiązała się z łącznym stosowaniem ramiprylu z kwasem acetylosalicylowym. Korzyści z tej terapii okazały się być mniejsze ($RR = 0,85$) niż u osób nieprzyjmujących tego leku przeciwpłytkowego ($RR = 0,62$), jednak wciąż były obecne i istotne statystycznie oraz klinicznie. Skuteczność stosowania ramiprylu w terapii skojarzonej i sumowania się korzystnych efektów poszczególnych leków potwierdzono w próbie EUROPA.

Podsumowując, według autorów wyniki badania HOPE-TOO dowodzą utrzymywania się korzystnego wpływu terapii ramiprylem na funkcję i strukturę

tętnic oraz metabolizm węglowodanów. Uzyskana na koniec badania HOPE redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego jest najprawdopodobniej mniejsza niż w rzeczywistości. W celu pełnego określenia wpływu ramiprilu na dalsze losy badanej populacji konieczne jest przeprowadzenie długoterminowej obserwacji. W analizie podgrup wykazano, że korzyści związane ze stosowaniem ramiprilu nie zależą od stosowania innych leków o udowodnionym wpływie

na układ sercowo-naczyniowy, ani od wyjściowego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów. Z klinicznego punktu widzenia, biorąc pod uwagę niewielką liczbę działań niepożądanych takiej terapii i wysoką efektywność względem generowanych przez nią kosztów, inhibitory ACE należy stosować u wszystkich pacjentów z chorobą naczyń, cukrzycą lub innymi dodatkowymi czynnikami ryzyka przy braku przeciwwskazań.

Adres do korespondencji: lek. Ludwina Szczepaniak-Chichel
Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych AM im. Karola Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel.: (061) 854-91-59, faks: (061) 854-90-86
e-mail: szczepaniak-chichel@o2.pl