

HOPE-3 – „nowa nadzieja” dla polypill?

HOPE-3: trully a ‘new hope’ for polypill?

Barbara Uznańska-Loch, Jarosław D. Kasprzak

Klinika i Katedra Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Opisano wyniki ważnego badania HOPE-3 (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*), w którym testowano efekty leczenia stałą dawką leku hipolipemizującego (rosuwastatyna 10 mg) i połączenia kandesartanu i hydrochlorotiazidu o działaniu hipotensyjnym w grupie pacjentów cechujących się średnim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wyniki potwierdzają bezpieczeństwo i skuteczność obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL statyną, a korzyści z terapii hipotensyjnej, zgodnie z oczekiwaniami, były zawężone do jedynie 1/3 pacjentów z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego.

Słowa kluczowe: farmakoterapia

Folia Cardiologica 2016; 11, 4: 359–362

Wstęp

Jednym z najważniejszych cykli w kardiologii prewencyjnej są badania HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*). Poczynając od pierwszego HOPE, które zrewolucjonizowało prewencję wtórną powikłań krążeniowych, gdyż dowiedziano w nim korzyści ze stosowania ramiprilu [1], poprzez drugie z badań, w którym wykluczono celowość korekty stężenia homocysteiny przy użyciu suplementów kwasu foliowego i witamin z grupy B (HOPE-2) [2], do trzeciego (HOPE-3), przeprowadzonego pod kierownictwem Salima Yusufa w 228 ośrodkach z 21 krajów, którego wyniki ogłoszono niedawno [3]. Podstawowym celem tego badania była ocena możliwości obniżenia ryzyka powikłań krążeniowych u pacjentów z grupy pośredniego ryzyka przy użyciu stałej dawki leku hipotensyjnego oraz statyny, w dwuczynnikowym systemie randomizacji 2 × 2.

Podwyższone wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) oraz stężenia cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) przekładają się na wzrastające ryzyko wystąpienia choroby układu sercowo-naczyniowego, a oba te czynniki razem odpowiadają za 2/3 ryzyka uwarunkowanego charakterystyką populacji. Dlatego potencjalnie jednoczesne działanie na oba czynniki

ryzyka mogłoby przynieść lepszy rezultat niż leczenie ograniczone do jednego z nich. Wiadomo, że większość zdarzeń sercowo-naczyniowych (rozpatrując liczbę bezwzględną) zachodzi w licznej populacji osób cechujących się średnim ryzykiem, u których jest to pierwsza manifestacja problemu. Dlatego w ujęciu populacyjnym działania ukierunkowane na takie osoby mogłyby wyeliminować większą liczbę incydentów sercowo-naczyniowych niż leczenie wyłącznie osób obciążonych wysokim ryzykiem. Przedstawiane badanie wpisuje się w koncepcję wdrożenia do stosowania w populacji ogólnej *polypill* – stanowiącej połączenie stałej dawki różnych leków prewencyjnych uniwersalnej tabletki dla osób w średnim i starszym wieku.

Do badania HOPE-3 włączono 12 705 osób cechujących się pośrednim ryzykiem rozumianym jako roczne ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych na poziomie 1%. Stosowano kryterium wieku 55 i więcej lat u mężczyzn oraz 65 i więcej lat u kobiet, jeśli występował jeden dodatkowy czynnik ryzyka; włączano również kobiety od 60. roku życia, jeżeli występowały u nich dwa dodatkowe czynniki ryzyka. Uwzględniono następujące czynniki ryzyka: podwyższony wskaźnik talia-biodra, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*), wywiad palenia tytoniu, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, obciążenie ro-

dzinne, niewielka niewydolność nerek. Średnia wieku wyniosła 65,7 roku, a 46,2% uczestników stanowiły kobiety. Wykluczano osoby z potwierdzoną chorobą układu sercowo-naczyniowego, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek albo przeciwwskazaniami do zastosowania badanych leków. Nie ustalano żadnego wymaganego progu wartości ciśnienia ani stężenia cholesterolu.

W celu oceny tolerancji preparatów oraz współpracy badanego, osoby kwalifikowane do udziału w badaniu przez pierwsze 4 tygodnie otrzymywały aktywną terapię podwójną opisaną poniżej. Dopiero po tym okresie wstępnym następowało losowanie docelowej terapii długoterminowej, obejmującej:

- dwie tabletki placebo (podwójne placebo, n = 3168);
- tabletkę 10 mg rosuwastatyny oraz tabletkę złożoną zawierającą 16 mg kandesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu (aktywna terapia podwójna, n = 3180);
- tabletkę placebo oraz tabletkę złożoną zawierającą 16 mg kandesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu (pojedyncza terapia przeciwnadciśnieniowa, n = 3176);
- tabletkę 10 mg rosuwastatyny oraz tabletkę placebo (pojedyncza terapia hipolipemizująca, n = 3181).

Osoby z nadciśnieniem tętniczym przyjmujące leki z innych grup niż stosowane w badaniu także mogły być włączone. Jeżeli uczestnik badania otrzymał statynę od lekarza prowadzącego, to tabletkę rosuwastatyny lub jej placebo wycofywano.

W kilkuletniej obserwacji (mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 5,6 roku) zaplanowano następujące dwa pierwszorzędowe punkty końcowe:

- 1) złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu;
- 2) zdarzenia z punktu 1) oraz dodatkowo niewydolność serca, nagłe zatrzymanie krążenia, rewaskularyzacja wieńcowa.

Drugorzędowy punkt końcowy obejmował zdarzenia z punktu pierwszorzędowego 2) poszerzone o dławicę piersiową z udokumentowanym niedokrwieniem miokardium.

Porównanie aktywnej terapii podwójnej z podwójnym placebo [4]

Pierwszy pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 113 uczestników (3,6%) w porównaniu ze 157 osobami (5%), co oznacza względną redukcję ryzyka o 29% i bezwzględną o 1,4 punktu procentowego (hazard względny [HR, *hazard ratio*] 0,71, 95-procentowy przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,56–0,9; p = 0,005). Natomiast drugi punkt końcowy wystąpił u 136 osób (4,3%) w porównaniu ze 187 badanymi (5,9%), zatem względna redukcja ryzyka wyniosła 28%, a bezwzględna – o 1,6 punktu procentowego (HR 0,72, 95% CI 0,57–0,89; p = 0,003). Były też inne istotne różnice. Drugorzędowy punkt końcowymi wystąpił u 147 osób aktywnie leczonych (4,6%) w porównaniu z 205 (6,5%)

otrzymującymi placebo (HR 0,71). Udar mózgu (wszystkich typów) stwierdzono u 31 (1%) w porównaniu z 55 (1,7%) osobami (HR 0,56). Zawał serca także występował rzadziej w grupie leczonej aktywnie – 21 (0,7%) porównaniu z 38 (1,2%) uczestnikami (HR 0,55). Nie zaobserwowano natomiast istotnego obniżenia ryzyka zgonu ogółem (163 v. 178) ani zgonów z przyczyn krążeniowych (75 v. 91).

Oslabienie mięśni oraz zawroty głowy były częstsze w grupie aktywnie leczonej, ale odwracalne po czasowym odstawieniu tabletek. Zanotowano jeden przypadek rhabdomyolizy u osoby przyjmującej rosuwastatynę plus placebo. Ogólna częstość zaniechania przyjmowania tabletek była podobna. Po 2 latach w grupie aktywnej terapii podwójnej 83,6% osób nadal przyjmowało obie tabletki, w grupie otrzymującej podwójne placebo – 83,3%. Podobnie pod koniec badania odsetek ten wyniósł 74,6% w porównaniu z 71,8%.

Aktywna terapia hipolipemizująca a placebo [5]

W tych analizach zebrano dane z grupy aktywnego podwójnego i pojedynczego leczenia, zatem porównanie objęło 6361 osób otrzymujących rosuwastatynę w dawce 10 mg/dobę oraz 6344 osób przyjmujących zamiast niej placebo. W całej populacji wyjściowo średnie stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło 201,4 mg/dl, a cholesterolu frakcji LDL – 127,8 mg/dl. W grupie leczonej aktywnie uzyskano niższe niż w grupie otrzymującej placebo stężenie cholesterolu frakcji LDL, odpowiednio, o 39,6 mg/dl po roku, 34,7 mg/dl po 3 latach i 29,5 mg/dl na koniec badania. Zanotowano też istotnie niższe stężenia triglicerydów, apolipoproteiny B i białka C-reaktywnego oznaczanego metodą wysokoczułą (hsCRP, *high-sensitivity C-reactive protein*).

Pierwszy pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 235 uczestników otrzymujących statynę (3,7%) w porównaniu z 304 osobami z grupy przyjmującej placebo (4,8%); uzyskano względne obniżenie ryzyka o 24%, czyli leczenie 91 osób zapobiegało jednemu powikłaniu. Drugi pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 277 (4,4%) w porównaniu z 363 osobami (5,7%), a względne zmniejszenie ryzyka wyniosło 25%, zatem leczenie 73 osób zapobiegało wystąpieniu jednego zdarzenia. Drugorzędowy punkt końcowy wystąpił u 306 osób aktywnie leczonych (4,8%) w porównaniu z 393 (6,2%) otrzymującymi placebo (HR 0,77).

Udar mózgu (wszystkich typów) stwierdzano rzadziej w grupie otrzymującej statynę – u 70 (1,1%) w porównaniu z 99 (1,6%), co oznacza 30-procentowe zmniejszenie ryzyka. Zawał serca także występował rzadziej w grupie leczonej aktywnie – 45 (0,7%) w porównaniu z 69 (1,1%) uczestnikami, co oznacza 35-procentowe obniżenie ryzyka. Nie zaobserwowano znamienego statystycznie zmniejszenia całkowitej liczby zgonów ogółem (334 v. 357) ani zgonów z przyczyn krążeniowych (154 v. 171).

Aktywna terapia przeciwnadciśnieniowa a placebo [6]

W tych analizach zebrano dane z grupy aktywnego podwójnego i pojedynczego leczenia, zatem porównanie objęło 6356 osób otrzymujących kandesartan z hydrochlortiazidem w porównaniu z 6349 osobami otrzymującymi zamiast wyżej wymienionych leków placebo. W całej populacji ciśnienie tętnicze wynosiło średnio 138,1/81,9 mm Hg. Ciśnienie tętnicze miało wartość 138,2/82 mm Hg w grupach aktywnie leczonych przeciwnadciśnieniowo i 137,9/81,8 mm Hg w grupie przyjmującej placebo. Podczas obserwacji uzyskano jego obniżenie o, odpowiednio, 10/5,7 mm Hg i 4/2,7 mm Hg (aktywne leczenie przełożyło się zatem na dodatkowy spadek o 6/3 mm Hg).

Nie zanotowano istotnej różnicy w zakresie częstości wystąpienia pierwszorzędowych ani drugorzędowych punktów końcowych (uwzględniając drugi złożony drugorzędowy punkt końcowy — obniżenie ciśnienia tętniczego i udar mózgu). Natomiast korzyść z aktywnego leczenia zanotowano w podgrupie uczestników z SBP w najwyższej 1/3 zmierzonego zakresu. Wśród osób z SBP ponad 143,5 mm Hg (średnio 154 mm Hg) poddanych aktywnej terapii przeciwnadciśnieniowej w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo rzadziej wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy pierwszy (HR 0,73) i drugi (HR 0,76), a także pierwszy z punktów drugorzędowych (HR 0,72).

Wnioski z całego badania

Opisywane badanie ma przełomowe znaczenie dla strategii pierwotnego zapobiegania powikłaniom krążeniowym w bardzo licznej populacji osób cechujących się średnim ryzykiem. Wykazano jednoznacznie korzyści ze stosowania małej dawki silnej statyny, zapewniającej obniżenie cholesterolu frakcji LDL poniżej progu 100 mg/dl. Efekt dotyczył homogenicznie całej badanej grupy i potwierdza stosowaną dotychczas regułę *lower is better*, wspierając europejskie

podejście do terapii hipolipemizującej. Odmienne ułożyły się korzyści z leczenia hipotensyjnego opartego na kandesartanie i tiazydzie. Tylko osoby z SBP w najwyższej 1/3 zakresu (SBP > 143,5 mm Hg) odnosiły istotną korzyść z aktywnej terapii przeciwnadciśnieniowej. Włączanie leczenia przeciwnadciśnieniowego u osób cechujących się pośrednim ryzykiem sercowo-naczyniowym nie przynosi korzyści, jeśli SBP nie przekracza 140 mm Hg, co w pewien sposób potwierdza trafność obecnie stosowanej definicji nadciśnienia tętniczego. Nie jest znana odpowiedź na pytanie, jakie byłyby wyniki w przypadku terapii hipotensyjnej opartej na lekach silniej wpływających na zapobieganie chorobie wieńcowej (inhibitor konwertazy angiotensyny w połączeniu np. z antagonistą wapnia). Przedstawione wyniki potwierdzają jednak inny profil korzyści z aktywnej terapii hipolipemizującej, który — podobnie jak we wcześniejszych badaniach — był niezależny od wyjściowych wartości ciśnienia czy stężenia cholesterolu frakcji LDL. Opisane rezultaty stosowania podwójnej terapii aktywnej właściwie duplikują wnioski z analizy wpływu rosuvastatyny, która w dominującej mierze warunkowała korzystne efekty leczenia (z wyjątkiem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym). Wprawdzie w opisanym czasie obserwacji nie wykazano znamiennej zmniejszenia śmiertelności, ale akumulacja powikłań w grupie przyjmującej placebo może spowodować, że takie dane się pojawią w wyniku wydłużonej obserwacji uczestników badania. Jak zatem odnieść wyniki HOPE-3 do promowanej przez prof. Salima Yusufa koncepcji *polypill* — uniwersalnej tabletki prewencyjnej do stosowania populacyjnego? Z pewnością potwierdza się dobre bezpieczeństwo współczesnych leków kandydatów oraz korzyści przynajmniej z komponenty hipolipemizującej. Określenie optymalnej populacji docelowej dla takiej koncepcji prewencji wymaga jednak dalszych badań.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Abstract

This report describes the outcomes of a significant trial HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation), which was testing the effects of fixed-dose therapy using a strong statin (rosuvastatin 10 mg) and a combination antihypertensive pill containing candesartan and hydrochlorothiazide in a large cohort of medium level cardiovascular risk individuals. The results confirm the safety and benefits from LDL-cholesterol lowering using a strong statin but hypotensive therapy was, expectedly, effective only in the top blood pressure tercile of the study participants.

Key words: pharmacotherapy

Folia Cardiologica 2016; 11, 4: 359–362

Piśmiennictwo

1. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. i wsp. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
2. Lonn E., Yusuf S., Arnold M.J. i wsp.; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1567–1577.
3. Lonn E., Bosch J., Pogue J. i wsp.; HOPE-3 Investigators. Novel approaches in primary cardiovascular disease prevention: the HOPE-3 trial rationale, design, and participants' baseline characteristics. *Can. J. Cardiol.* 2016; 32: 311–318.
4. Yusuf S., Lonn E., Pais P. i wsp.; HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 2032–2043.
5. Yusuf S., Bosch J., Dagenais G. i wsp.; HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 2021–2031.
6. Lonn E.M., Bosch J., López-Jaramillo P. i wsp.; HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 2009–2020.