Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)

ВЫПОЛНИЛ: АЛИМЖАН СЕРЖАН (ОМ 39-02)

HOPE

- Цель исследования HOPE состояла в том, чтобы доказать, что включение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) рамиприла и/или витамина Е в терапию больных высокого риска ССО без сердечной недостаточности (СН) или дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ) снизит сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность

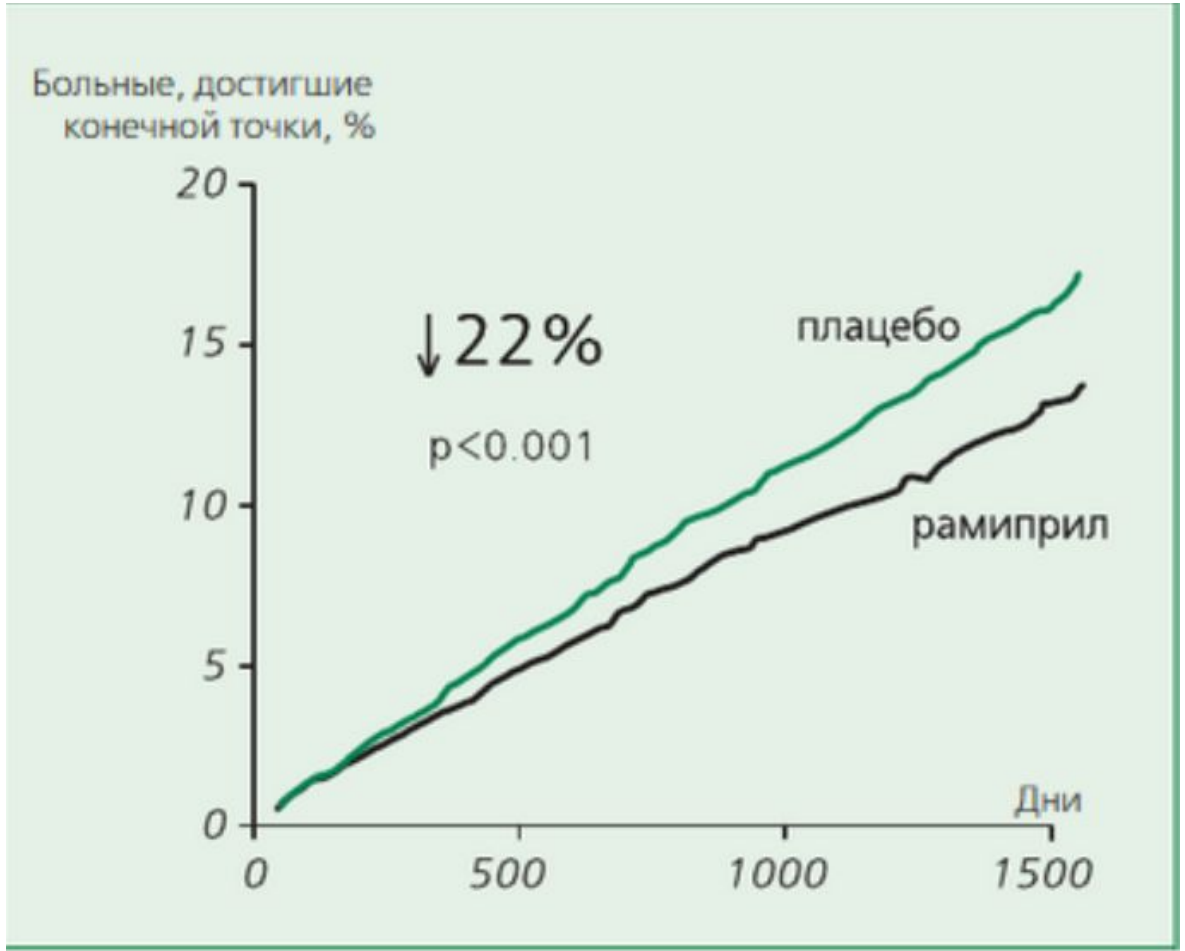
Метод

- В двойное слепое, плацебоконтролируемое рандомизированное клиническое испытание (РКИ) HOPE были включены 9 297 пациентов в возрасте ≥ 55 лет, имевших в анамнезе ИБС, перенесенный инсульт, атеросклероз периферических артерий, сахарный диабет (СД) в сочетании хотя бы еще с одним фактором риска (артериальная гипертония - АГ, повышенный уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности или микроальбуминурия - МАУ).
- После рандомизации лечение рамиприлом начинали с 2,5 мг 1 раз в сутки, через неделю суточную дозу препарата увеличивали до 5 мг, а через 3 нед – до 10 мг/сут. Витамин Е назначали в дозе 400 МЕ. Контрольные осмотры осуществляли через 1 и 6 мес, а затем каждые 6 мес. Длительность терапии составила 5 лет.

- В качестве первичной конечной точки была обозначена комбинация инфаркта миокарда (ИМ), инсульта или смерти от сердечно-сосудистой причины. При этом каждый из этих исходов анализировали отдельно. Вторичными и другими конечными точками были смерть от любых причин, случаи реваскуляризации миокарда, нестабильной стенокардии (включая госпитализации), СН (включая госпитализации) остановки сердца, а также новые случаи сахарного диабета и его осложнения.

- Основными причинами прекращения лечения в группе больных высокого риска, принимавших рамиприл, стали кашель (7,3% против 1,8% в контроле), гипотония или головокружение (1,9% против 1,5% в контроле). В свою очередь, плацебо чаще отменяли вследствие неконтролируемой АГ (3,9% против 2,3% в группе рамиприла).
- Отметим, что доля больных, продолжавших прием рамиприла в дозе 10 мг/сут, через 1 год составила 82,9%, через 2, 3 и 4 года - 74,6%, 70,9%, 62,4%, соответственно, а в конце исследования – 65%. Значение дозы иАПФ рамиприла, равной 10 мг/сут для лечения больных с высоким риском ССО было продемонстрировано в ряде дополнительных исследований, выполненных в рамках РКИ НОРЕ.

Снижение риска развития первичной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин) в исследовании HOPE



Результаты

- Было установлено, что у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений прием иАПФ рамиприла приводил к снижению риска развития ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти на 22% (14,0% событий в группе рамиприла и 17,8% в группе плацебо; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,70 до 0,86; p<0.001) (рис. 1). Более того, по каждому анализируемому показателю (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт) было продемонстрировано положительное действие рамиприла: снижение риска составило 26, 20 и 32% (для всех показателей по сравнению с плацебо, p<0,001). Риск смерти от всех причин при лечении рамиприлом снизился на 26% (95% ДИ 0,75-0,95, p=0,005).
- Следует отметить, что иАПФ рамиприл у больных с высоким риском ССО вызывал достоверное снижение потребности в процедурах по реваскуляризации миокарда (на 15%, p=0,002), частоты случаев остановки сердца (на 38%, p=0,02), прогрессирования стенокардии (на 11%, p=0,004), случаев развития СН (на 23%, p<0,001), но не госпитализаций по поводу данного состояния (на 12%, p=0,25), а также новых случаев СД (на 34%, p<0,001) и осложнений, связанных с СД (на 16%, p=0,03).

HOPE-2

- Целью исследования было оценить влияние лечения гомоцистеином, снижающим содержание витаминов фолиевой кислоты и витамина В, на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ранее существовавшим сердечно-сосудистым заболеванием или диабетом.

Краткие данные

- Плацебо контролируется. Рандомизированное. Ослепленный.
- Количество пациентов: 5522
- Среднее последующее наблюдение: среднее 5 лет
- Средний возраст пациентов: мужчины 69 лет; Женский: 28
- Композитный сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт
- Возраст ≥55 лет с историей сосудистых заболеваний (коронарная, цереброваскулярная или периферическая сосудистая) или диабетом и дополнительными факторами риска развития атеросклероза.
- Использование витаминных добавок, содержащих более 0,2 мг фолиевой кислоты в день

Метод

- Пациенты были рандомизированы двойным слепым методом по плацебо (n = 2764) или активному лечению фолиевой кислотой 2,5 мг, витаминами B6 50 мг и B12 1 мг (n = 2758). Пациенты наблюдались в течение 5 лет.
- Исходные характеристики были хорошо сбалансированы между группами: 83% пациентов имели в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания и 40% диабет. Исходные уровни гомоцистеина составляли 12,2 мкмоль / л. Через 2 года уровни гомоцистеина были снижены до 9,9 мкмоль / л в группе активного лечения.

- Не было различий в первичной конечной точке сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта (18,8% для группы витаминов против 19,8% для плацебо, относительный риск [ОР] 0,95, p = 0,41). Также не было различий в отдельных компонентах смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (10,0% против 10,5%, ОР 0,96, p = 0,59) или ИМ (12,4% против 12,6%, ОР 0,98, p = 0,82), но инсульт был ниже в группе витаминов (4,0% против 5,3%, 0,75 руб., P = 0,03). Ни частота возникновения рака (13,0% против 12,3%, ОР 1,06, p = 0,47), ни смертность от рака (3,4% каждая) не различались между группами лечения. Также не было различий в общей смертности (17,0% против 17,2%, 0,99 руб., P = 0,94).

Результат

- Несмотря на снижение концентрации гомоцистеина примерно на 25%, при лечении сердечно-сосудистых осложнений не было очевидного эффекта от лечения фолиевой кислотой и витамином В, за исключением снижения инсульта в группе активного лечения. Более ранние эпидемиологические исследования показали, что высокие уровни гомоцистеина были связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. В отличие от более ранних результатов наблюдений, это крупномасштабное рандомизированное исследование продемонстрировало небольшую пользу от сердечно-сосудистых событий, несмотря на эффективное снижение уровня гомоцистеина, гипотетического механизма действия.

HOPE-3

- И гиполипидемическая терапия, и снижение артериального давления могут предотвращать сердечно-сосудистые события у пациентов с промежуточным уровнем риска ишемической болезни сердца (ИБС), однако антигипертензивная терапия сама по себе не работает, если начальный уровень артериального давления не слишком высок. К таким выводам позволяют прийти результаты третьего рандомизированного исследования «Изучение профилактики кардиологических исходов» (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3, HOPE-3). Исследование было представлено на проходившей 2-4 апреля 2016г. в Чикаго ежегодной научной сессии Американской коллегии кардиологов (ACC) и одновременно опубликовано онлайн в журнале New England Journal of Medicine. Интересно, что статины не оказались новым классом антигипертензивных препаратов. Было четко показано, что они не оказывали никакого эффекта на артериальное давление, но, тем не менее, они предотвращали клинические события у людей с артериальной гипертензией.

Актуальность

- В конце февраля в журнале Neurology были опубликованы так ожидаемые многими результаты исследования HOPE-3. В данном исследовании оценивалось влияние антигипертензивной и гиполипидемической терапии на снижение когнитивных функций у индивидуумов без сердечно-сосудистых заболеваний или с умеренным сердечно-сосудистым риском.

Метод

- Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 (HOPE-3) - двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. Пациенты без известных кардиоваскулярных заболеваний или с умеренным сердечно-сосудистым риском, которым требовалась лекарственная терапия, были рандомизированы в группу кандесартана (16 мг) + гидрохлортиазида (12,5 мг) или плацебо и розувастатина (10 мг) или плацебо.

- Участники ≥70 лет прошли тестирования для оценки когнитивных функций: Digit Symbol Substitution Test (DSST), модифицированный Montreal Cognitive Assessment (mMoCA) и Trail Making Test Part B (TMT-B) перед началом и в конце исследования.

Результаты

Оценка когнитивного статуса была выполнена у 2361 пациента из 228 медицинских центров из 21 страны.

- По сравнению с плацебо, терапия кандесартаном/гидрохлортиазидом снижала уровень систолического давления на 6 мм рт.ст и розувастатин снижал уровень ЛПНП на 24,8 мг/дл.
- Средний период наблюдения за пациентами составил 5,7 лет, 1626 пациентов прошли когнитивные тесты в начале и в конце исследования. Среди них 59% были женщинами, средний возраст составил 74 года. У 45% была артериальная гипертония и 24% участников имели ≥12 лет обучения (школа и т.д.).
- По данным анализа, не было выявлено статистически значимых различий между группами по шкале DSST: −0,91 (95% ДИ −2,25-0,42) для кансесартана/гидрохлортиазида в сравнении с плацебо; −0,54 (95% ДИ −1,88-0,80) для розувастатина в сравнении с плацебо; −1,43 (95% ДИ −3,37-0,50) для комбинированной терапии против двойного плацебо.
- Не было также найдено достоверных различий в оценке когнитивного статуса по шкалам mMoCA и TMT-B.

- Любопытно, что анализ по подгруппам показал, что среди 181 участника с наиболее высоким уровнем систолического АД (в среднем, 156 мм рт.ст.) и наиболее высоким уровнем ЛПНП (в среднем, 164 мг/дл) комбинированная терапия (антигипертензивная + липидоснижающая) привела к достоверному замедлению снижения когнитивной функции (по шкале DSST, P=0,04)

Заключение

- В целом, результаты позволили сделать предположение, что в популяции пациентов с промежуточным риском все участники получили пользу от приема статинов и что статины были, при этом, достаточно безопасными. Напротив, что касается антигипертензивных препаратов, участники без повышенного АД не выиграли от их назначения.

Литература

- The Heart Outcomes Prevention Evaluation study Investigators. Effectsof an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardio-vascular events in high-risk patients. N. Engl. J. Med. 2000; 342:145-153
- HOPE-3: Statins Lower CV Events in Intermediate-CHD-Risk Patients

Deborah Brauser, April 02, 2016:
https://www.medscape.com/viewarticle/861379#vp_1

- Dr. Eva M. Lonn at the March 2006 ACC Annual Scientific Session, Atlanta, GA. The HOPE-2 Investigators. Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease. N Engl J Med 2006;354: epub before print.