

FEVER studie (The Felodipine EVEnt Reduction), randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie u čínských hypertenzních pacientů

M. Souček, M. Plachý

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Studie FEVER sledovala rozdíl mezi intenzivnější a méně intenzivní léčbou krevního tlaku, přitom porovnávala kombinaci: nízká dávka diuretika (hydrochlorothiazid 12,5 mg) s nízkou dávkou kalciového antagonisty (felodipin 5 mg) s monoterapií: nízká dávka diuretika (hydrochlorothiazid 12,5 mg) u čínských hypertenzních pacientů. Do analýzy bylo zahrnuto 9 711 hypertoniků (4 841 užívalo kombinaci hydrochlorothiazidu s felodipinem a 4 870 kombinaci hydrochlorothiazidu s placebem). Pokles krevního tlaku byl u kombinační léčby z 158,7/92,4 mm Hg na 138,1/82,3 mm Hg a při monoterapii z 158,0/92,7 mm Hg na 141,6/83,9 mm Hg. Průměrný rozdíl během celé studie byl 4,2/2,1 mm Hg. Primární cíl – vznik fatálních a nefatálních cévních mozkových příhod (CMP) – byl o 27 % nižší ve skupině s kombinační léčbou. I v sekundárních cílech byla úspěšnost kombinační léčby vyjádřena snížením rizika o 27 % u všech kardiovaskulárních příhod, o 35 % srdečních příhod, o 32 % koronárních příhod a počet úmrtí o 31 %. Malý rozdíl v TKs/TKd přibližně o 4/2 mm Hg byl spojen s poklesem incidence CMP a kardiovaskulárních příhod u čínských hypertoniků.

Klíčová slova: hypertenze – hydrochlorothiazid – felodipin – kombinační léčba – monoterapie – cévní mozková příhoda

The FEVER (Felodipine EVEnt Reduction) trial; a randomised, double-blind, placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients

Summary: The FEVER trial observed the difference between intense and less intense treatment of hypertension by comparing combination therapy consisting of a low diuretic dose (12.5 mg of hydrochlorothiazide) and a low calcium antagonist dose (5 mg of felodipine) with monotherapy based on a low diuretic dose (12.5 mg of hydrochlorothiazide) in Chinese hypertensive patients. The trial enrolled 9,711 hypertonics (of which 4,841 on hydrochlorothiazide + felodipine combination and 4,870 on hydrochlorothiazide + placebo combination). Blood pressure decreased from 158.7/92.4 to 138.1/82.3 mmHg and from 158.0/92.7 to 141.6/83.9 mmHg in the combination therapy group and monotherapy group, respectively. The average difference throughout the trial was 4.2/2.1 mmHg. The primary endpoint – fatal and non-fatal stroke (CVA) – was reduced by 27 % in the combination therapy group. Among secondary endpoints, the success ratio of combination therapy was expressed by 27 % reduction of all cardiovascular events, 35 % reduction of all cardiac events, 32 % reduction of coronary events and 31 % reduction of deaths. The minor difference between systolic and diastolic blood pressure of approximately 4/2 mmHg was related to a decrease in the incidence of CVA and cardiovascular events in Chinese hypertonics.

Key words: hypertension – hydrochlorothiazide – felodipine – combination therapy – monotherapy – cerebrovascular accident

Úvod

Studie FEVER (The Felodipine EVEnt Reduction) [1] si dala za cíl zjistit výskyt cévních mozkových příhod (CMP) a ostatních kardiovaskulárních (KV) příhod u hypertoniků léčených kombinací (nízká dávka diuretika a nízká dávka kalciového antagonisty) s hypertoniky léčenými monoterapií (pouze nízká dávka diuretika) u čínských hypertenzních pacientů.

Hypertenze definované systolickým tlakem (TKs) ≥ 140 mm Hg a diastolickým krevním tlakem (TKd) ≥ 90 mm Hg dosahuje v Číně vysoké prevalence (18,8 % podle National Nutritional Survey 2002) [2] a předpokládá se další nárůst v prvních desetiletích 21. století [3]. V Číně umírá 38 % pacientů na kardiovaskulární onemocnění. CMP tvoří 56 % a pouze 44 % srdeční onemocnění, včetně ischemické cho-

roby srdeční [4]. Každý rok je v Číně zaznamenán vznik více než 1,5 miliónu nových CMP [5]. Nedávné výsledky prospektivního průzkumu v Číně a asijsko-pacifické oblasti ukázaly strmější vztah mezi hypertenzí a CMP, než byl zaznamenán v západoevropských studiích. To znamená, že intenzivnější léčba hypertenze by mohla mít podstatný vliv na vznik CMP a KV morbiditu a mortalitu. Dvě inter-

venční studie prováděné v Číně prokázaly signifikantní snížení výskytu CMP a dalších KV onemocnění léčbou kalciovým antagonistou nifedipinem retard [6] a nitredipinem [7] v porovnání s placebem. V obou těchto studiích, prováděných střídavým přiřazováním léku nebo systematickým přidělením spíše než randomizovaným rozdělením, byl cílový TKs buď < 160 mm Hg [6] nebo < 150 mm Hg [7], což je mnohem vyšší než 140 mm Hg, nyní doporučený všemi směrnicemi včetně čínských (Chinese Hypertension Guidelines) [8–11].

Doporučení Evropské hypertenzní a Evropské kardiologické společnosti z roku 2003 (European Society of Hypertension – European Society of Cardiology) [9] a Světové zdravotnické organizace z roku 2003 (World Health Organization – International Society of Hypertension) [10] mají cílovou hodnotu TKs nižší než 140 mm Hg. Zároveň zdůrazňují, že další výhody plynoucí ze snížení hodnoty TKs pod tuto hodnotu jsou známy pouze u pacientů s diabetes mellitus nebo předchozími kardiovaskulárními příhodami [9]. Konkrétní důkazy, které by podporovaly přijetí cílové hodnoty terapie nižší než 140 mm Hg pro všechny pacienty s hypertenzí, by vyžadovalo, aby byla snížena hodnota TKs a TKd na rozdílné úrovni tak, aby v intenzivněji léčené skupině byla dosažena hodnota TKs nižší než 140 mm Hg. Studie byla naplánována tak, aby zahrнула pacienty s hypertenzí, léčené i neléčené, kteří dostali v prvním kroku nízkou dávkou diuretik a po snížení krevního tlaku byli náhodně zařazeni buď do skupiny s podáváním nízké dávky kalciového antagonisty felodipinu (s prodlouženým uvolňováním) nebo jeho placebo. V případě, že TKs neklesne pod hodnotu 160 mm Hg, případně TKd pod hodnotu 95 mm Hg, podávali další diuretikum nebo další antihypertenziva (s výjimkou kalciových antagonistů). Studie FEVER sledovala

rozdíl mezi intenzivnější a méně intenzivní léčbou krevního tlaku a porovnávala terapii kombinací nízkých dávek diuretik s nízkými dávkami kalciového antagonisty s monoterapií nízkými dávkami diuretik. Takovéto hodnocení zatím nebylo dříve provedeno.

Pacienti a léčba

Do studie FEVER byli zařazeni pacienti obojího pohlaví ve věkovém rozmezí 50–79 let, kteří v době úvodního vyšetření splňovali následující podmínky:

1. TKs nejvýše 210 mm Hg, TKd nejvýše 115 mm Hg, pokud již byli léčeni pro hypertenzi; nebo
2. TKs v rozsahu 160–210 mm Hg nebo TKd v rozsahu 95–115 mm Hg, pokud léčení nebyli.

Hodnoty krevního tlaku v uvedených mezích musely být potvrzeny v rámci nejméně 2 návštěv, provedených s časovým odstupem nejméně 2 týdnů. Pro pacienty s hypertenzí, pokud byli mladší 60 let, se požadovala klinicky prokázaná nebo v anamnéze jedna kardiovaskulární příhoda (infarkt myokardu nebo mozková příhoda dříve než v posledních 6 měsících; stabilní angina pectoris nebo klinicky prokázaná koronární příhoda; městnavé srdeční selhání NYHA II; ischemická choroba DK) nebo výskyt nejméně dvou kardiovaskulárních rizikových faktorů (muž; kouření více než jedné cigarety denně po dobu nejméně 1 roku; celkový cholesterol v séru > 5,7 mmol/l v předchozím roce nebo léčba hypolipidemiky; diabetes mellitus; hypertrofie levé komory srdeční podle kritérií EKG – Sokolow a Lyon; proteinurie úrovně „dip stick+“ nebo vyšší; nadváha nebo obezita BMI nad 27 kg/m²). U pacientů nad 60 let postačovala přítomnost nejméně jednoho z rizikových faktorů. Hlavním kritériem pro vyloučení ze studie byla mozková příhoda nebo infarkt myokardu za posledních 6 měsíců; sekundární hypertenze; nestabilní angina pectoris; kardiomyopatie nebo závažná chlo-

penní vada; hladina kreatininu v séru vyšší než 178 μmol/l; diabetes mellitus (glukóza v plasmě nalačno při terapii > 10 mmol/l); vážná plicní nebo jaterní choroba; známá kontraindikace na některé z léčiv používaných v rámci studie; neochota ke spolupráci.

Všichni pacienti splňující kritéria pro zařazení dostali po přerušení dosavadní terapie hypertenze nezaslepenou dávku hydrochlorothiazidu 12,5 mg 1krát denně. V prvních 6 týdnech se TK kontroloval 1krát za 2 týdny. Na konci tohoto 6týdenního období byli pacienti s hodnotami TKs v rozmezí 140–180 mm Hg nebo TKd v rozmezí 90–100 mm Hg náhodně zařazeni do jedné ze skupin (felodipin 5 mg 1krát denně nebo placebo 1krát denně). Randomizovaná terapie se musela udržet jako dvojité zaslepená nejméně po dobu 36 měsíců. Pacienti, jejichž krevní tlak při 2 po sobě následujících návštěvách nebyl pod úrovní 160/95 mm Hg, dostali podle uvážení ošetřujícího lékaře další (nezaslepenou) dávku 12,5 mg hydrochlorothiazidu a případně další antihypertenziva (nikoli však kalciové antagonisty). V průběhu každé návštěvy byl krevní tlak změřen rtuťovým manometrem pomocí manžety o vhodné velikosti. Tlak se měřil 3krát v 1minutových intervalech, po 5 minutách klidu. Byl vypočítán průměr ze 3 měření. Další hodnota byla získána po přibližně 2minutovém stání pacienta.

Primárním cílem bylo porovnat výskyt a dobu do první CMP (fatální nebo nefatální; hemoragické nebo ischemické nebo neznámé etiologie). Předem určené sekundární cíle byly:

1. všechny KV příhody, kombinovaná úmrtí na KV onemocnění, nefatální CMP, nefatální IM, disekující aneurysma aorty, srdeční selhání vyžadující další léčbu diuretiky, vazodilatátory nebo jinou léčbu, PTCA, CABG, angioplastika nebo chirurgická léčba onemocnění pe-

riferních tepen, sérový kreatinin $\geq 355 \mu\text{mol/l}$;

2. všechny srdeční příhody, kombinovaná smrt na ICHS (včetně náhlé smrti), nefatální IM, úmrtí na srdeční selhání, srdeční selhání vyžadující další léčbu diuretiky, vazodilatátory nebo jinou léčbu, PTCA, CABG
3. úmrtí z jakékoliv příčiny, úmrtí v důsledku kardiovaskulární nebo jiné choroby; všechny tyto příhody zahrnuté v kombinovaných výsledcích byly posuzovány jako doplňkové cíle.

Další sekundární cíle, nezahrnuté v původním protokolu, ale obsažené v plánu analýzy před „odslepením“ dat, byly rakovina (jak dokumentováno v klinických záznamech), vznik nového diabetes mellitus (DM definovaný u pacientů jako lačná glykemie $< 7,0 \text{ mmol/l}$, bez antidiabetické terapie před randomizací, jejichž lačná glykemie na konci studie byla nad uvedenou mez nebo byli na antidiabetické terapii). Rutinní laboratorní testy, včetně celkového cholesterolu, triglyceridů, kyseliny močové, sérového draslíku a lačné glykemie byly prováděny v místních centrech před a na konci studie. Vedlejší účinky léčby byly monitorovány během celé studie.

Statistické metody

Výsledky studie byly postaveny na dosažení stanovených cílů. Bylo vypočítáno, že je třeba 10 000 pacientů náhodně zařazených a sledovaných po 3 roky (30 000 patientských roků), aby bylo možné testovat dvoustrannou hypotézu, že plánovaná četnost 14 fatálních a nefatálních CMP na 1 000 patientských roků v placebové skupině bude snížena alespoň o 25 % při aktivní léčbě felodipinem, na hladině významnosti 5 % při síle testu 80 %. Na základě tohoto výpočtu se očekával během studie vznik 400 CMP.

Výsledky

Jak je znázorněno na scénatu, na konci počátečního screeningu (provádě-

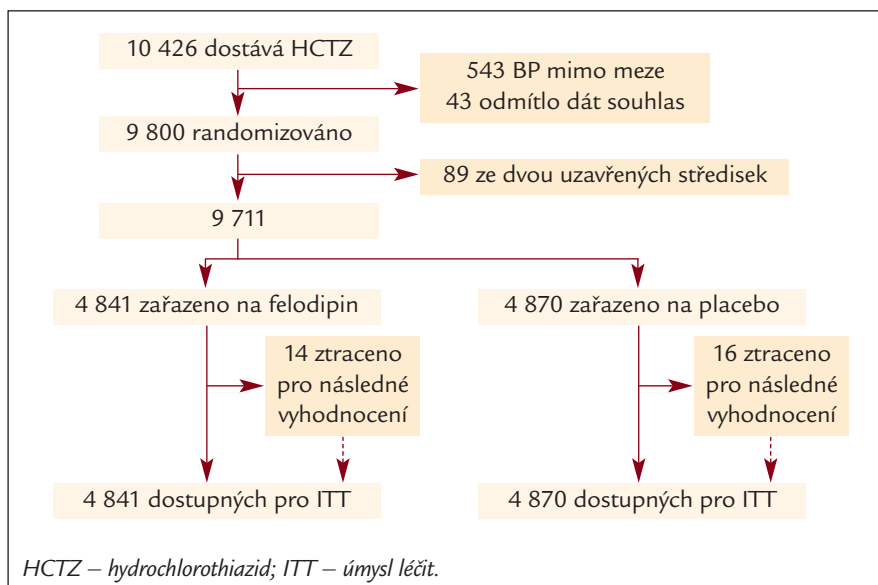


Schéma. Design studie.

no mezi září roku 1999 a září roku 2001), 10 426 pacientů splnilo vstupní kritéria. Pokud měli předchozí medikaci, tak byla přerušena a všem bylo podáváno nezasepeně 12,5 mg hydrochlorothiazidu 1krát denně. Na konci 6týdenní vstupní periody zůstalo 9 800 subjektů, jejichž TK byl v rozmezí stanoveném protokolem (TKs 140–180 mm Hg nebo TKd 90 až 100 mm Hg), byli náhodně a zasepeně rozděleni buď do větve s felodipinem (4 886) nebo s placebem (4 914). Dvě centra byla z technických důvodů na začátku studie uzavřena a 89 pacientů (45 a 44 náhodně rozdělených k felodipinu nebo placebu) bylo vyřazeno. Proto 9 711 náhodně rozčleněných pacientů bylo zahrnuto do analýzy léčebného záměru (4 841 s felodipinem, 4 870 s placebem). Pouze 30 pacientů (0,3 %) bylo během sledování ztraceno a jejich zdravotní stav na konci studie nebylo možno zjistit. Obě skupiny byly podobné v poměru pohlaví (více než 60 % mužů v obou skupinách), věku (61,5 roků), TKs a TKd během vstupu a randomizace, přítomností antihypertenzní léčby při vstupním vyšetření (přibližně 89 % pacientů) a přítomností rizikových faktorů nebo onemocnění. Zaznamenána byla pouze mírně

vyšší prevalence DM a anamnézy CMP v placebové skupině.

Léčba

Na konci studie bylo dosaženo 31 842 patientských roků. 85,9 % pacientů ve felodipinové skupině a v placebové větvi zůstávalo na zasepené randomizované léčbě během celé studie (nebo do dosažení první příhody). Celkově 82,2 % a 80,4 % pacientů v těchto skupinách zůstalo na úvodní dávce hydrochlorothiazidu. Další terapie (přidaná k iniciální dávce hydrochlorothiazidu a po randomizaci) byla podávána 1 634 pacientům (33,9 %) ve větvi s felodipinem a signifikantně většímu podílu pacientů v placebové větvi (2 053, 42,3 %). Pacienti v placebové větvi dostávali signifikantně větší množství diuretik, betablokátorů, ACEI nebo dalších antihypertenziv. Navzdory tomu, co bylo určeno v protokolu, 12,5 % pacientů v obou skupinách dostávalo také blokátor kalciového kanálu. Pouze malá část pacientů (rovnocenná v obou větvích) dostávala aspirin, antikoagulační nebo statin.

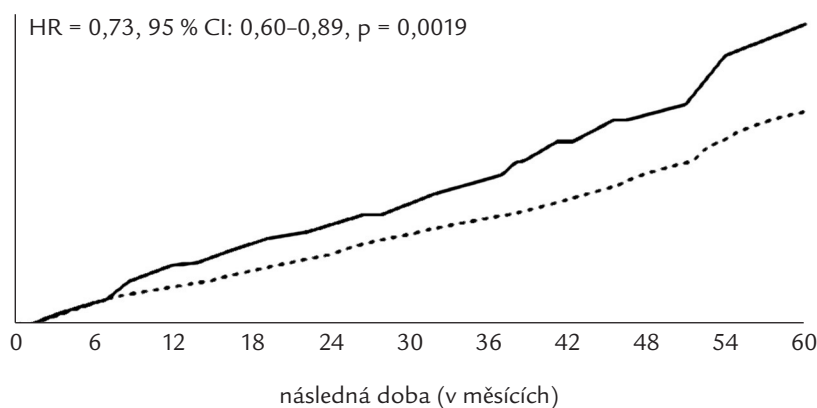
Krevní tlak a srdeční frekvence

Při vstupním vyšetření (kdy 89 % pacientů užívalo antihypertenzní medi-

Tab.

Pohlaví (počet [%] mužů)	2 983 (61,8)	2 937 (60,5)
Věk (v rocích)	61,5 ± 7,1	61,5 ± 7,2
Ukazatel tělesné hmotnosti BMI (kg/m ²)	26,2 ± 3,4	26,3 ± 3,3
Screening SBP (mm Hg)	158,7 ± 17,6	158,9 ± 17,3
Screening DBP (mm Hg)	92,4 ± 9,6	92,7 ± 9,6
Screening srdeční frekvence (tepů za minutu)	76,7 ± 9,2	76,7 ± 9,4
Randomizace SBP (mm Hg)	154,2 ± 12,2	154,4 ± 12,0
Randomizace DBP (mm Hg)	91,0 ± 7,2	91,3 ± 7,1
Randomizace srdeční frekvence (tepů za minutu)	76,4 ± 8,2	76,3 ± 8,3
Terapie hypertenze při screeningu (počet [%])	4 304 (89,2)	4 318 (89,0)
Kvalifikující rizikové faktory/choroby		
Kuřáci (počet [%])	1 442 (29,8)	1 384 (28,5)
Cholesterol v séru > 5,72 mmol/l nebo terapie (počet [%])	1 187 (24,5)	1 181 (24,3)
Diabetes mellitus (počet [%])	546 (11,3)	695 (14,3)
Hypertrofie levé komory (počet [%])	521 (10,8)	548 (11,3)
Proteinurie (počet [%])	95 (2,0)	100 (2,1)
BMI > 27 kg/m ² (počet [%])	1 997 (41,3)	1 948 (40,3)
Anamnéza záchvatů (počet [%])	685 (14,2)	753 (15,5)
Anamnéza infarktu myokardu (počet [%])	102 (2,1)	81 (1,7)
Anamnéza anginy pectoris nebo CHD (počet [%])	646 (13,3)	672 (13,8)
Anamnéza pro městnavé srdeční selhání (počet [%])	298 (6,2)	316 (6,5)
Anamnéza pro choroby periferních artérií (počet [%])	21 (0,4)	27 (0,6)
Anamnéza pro přechodný ischemický záchvat (počet [%])	487 (10,1)	517 (10,7)

BMI – index tělesné hmotnosti, CHD – koronární srdeční choroba, DBP – diastolický krevní tlak, SBP – systolický krevní tlak



Počty s daným rizikem:

P = 4 870	4 829	4 569	4 395	4 298	4 114	3 849	3 534	2 731	1 809	390
F = 4 841	4 798	4 572	4 438	4 349	4 164	3 938	3 629	2 788	1 840	397

Kumulativní míry primárních koncových bodů (záchvatů se smrtelnými následky i bez smrtelných následků) vyjádřené ve formě Kaplanových-Meierových křivek. Spodní hodnoty ukazují počty rizikových pacientů v různých fázích následného časového období.

CI – konfidenční interval, HR – míra rizika, — placebo, - - - - felodipin

Graf. Všechny CMP (fatální i nefatální).

kaci) byly průměrné hodnoty TKs a TKd 158,7/92,4 mm Hg a 158,0/92,7 mm Hg. V době randomizace (tj. 6 týdnů po změně původní medicíny na malou dávku hydrochlorothiazidu) byl průměrný TKs a TKd signifikantně nižší ($p < 0,001$), a to konkrétně 154,2/91,0 mm Hg a 154,4/91,3 mm Hg. TKs a TKd rychle poklesl v obou skupinách po podání randomizované léčby a dosáhl průměrných hodnot 137,3/82,5 mm Hg při podávání felodipinu a 142,5/85,0 mm Hg při podávání placebo během 6 měsíců. Na konci studie nebo při poslední návštěvě byl TKs a TKd průměrně 138,1/82,3 mm Hg ve skupině s felodipinem a 141,6/83,9 mm Hg ve skupině s placebem. Rozdíly v krevním tlaku mezi oběma skupinami během studie: TKs/TKd byly o 4,9/2,5 mm Hg nižší ve skupině s felodipinem během prvních 6 měsíců a rozdíly postupně poklesly k 4,1/2,1 mm Hg během

24 měsíců až k 3,7/1,7 mm Hg na konci studie, průměrný rozdíl během celé studie byl 4,2/2,1 mm Hg. Pulzový tlak byl snížen ze 63,2 při randomizaci ke 55,8 mm Hg ve felodipinové skupině a v placebové z 63,1 k 57,7 mm Hg, ve skupině s felodipinem bylo snížení o 2 mm Hg větší. Srdeční frekvence zůstávala podstatněji nezměněna mezi 76 a 77 tepy/min v obou skupinách.

Výsledky

Tab. porovnává vstupní ukazatele studie. Primární cíl, fatální a nefatální CMP vznikly u 428 pacientů, u 177 (3,7 %) léčených felodipinem a u 251 (5,2 %) léčených placebem, riziko se snížilo (po adjustaci na věk, anamnézu předchozí CMP, TIA, IM, AP, DM) o 27 % ($p = 0,001$). Většina CMP zaznamenaných v obou skupinách byla nefatální se signifikantním snížením o 26 % ($p = 0,004$) ve skupině felodipinové oproti skupině placebové. Fatální CMP byly také méně početné ve felodipinové skupině (koeficient rizika 0,72), avšak zaznamenaný počet byl příliš nízký k dosažení statistické významnosti (graf).

Efekt léčby v čase na primární cíle (všechny CMP) je ukázán podobnými pravděpodobnostními koeficienty během následujících ročních period (odds ratio 0.–12. měsíc 0,74; 12. až 24. měsíc 0,86; 24–36. měsíc 0,66; 36.–48. měsíc 0,77; 48. měsíc – až konec studie 0,62).

Hlavní 3 sekundární endpointy vznikly se signifikantně nižší incidencí ve felodipinové skupině. Celkové KV příhody činily 241 (5,0 %) a 334 (6,9 %), tj. došlo ke snížení rizika o 27 % ve felodipinové skupině ($p < 0,001$); došlo také k poklesu všech srdečních příhod o 35 % ($p = 0,012$) a počet úmrtí z jakékoli příčiny se snížil o 31 % ($p = 0,006$). Četnost koronárních příhod se signifikantně snížila ve felodipinové skupině o 32 % ($p = 0,0236$); počet případů srdečního selhání byl příliš nízký k dosažení statistické významnosti, avšak trend byl opět ve prospěch felodipinu (redukce o 30 %).

Počet KV úmrtí byl též signifikantně redukován o 33 % ($p = 0,019$) ve felodipinové skupině. Vznik nového DM představoval pouze 4,1 % ve felodipinové skupině a 3,7 % v placebové, bez signifikantního rozdílu v obou skupinách. Renální selhání (definované jako sérový kreatinin $\geq 355 \mu\text{mol/l}$) také vznikalo velmi zřídka. Ve felodipinové skupině bylo hlášeno 42 případů výskytu rakoviny (0,9 %); v placebové skupině to bylo 62 (1,3 %), což představuje podstatné snížení o 36 % ($p = 0,017$).

Oba léčebné postupy byly velmi dobře tolerovány. Nejčastěji se vyskytovala závrať (3,6 % a 4,2 %). Rudnutí a otoky kotníků se objevily mírně častěji ve felodipinové skupině, kdežto únava byla častější v placebové větvi. V laboratorních hodnotách nedošlo ke změně výsledků během léčby.

Diskuse

Studie FEVER prokazuje, že bylo u čínských hypertoniků podávání malé dávky hydrochlorothiazidu (12,5 mg denně) v kombinaci s malou dávkou felodipinu (5 mg denně) oproti placebo spojeno s výraznějším poklesem TKs/TKd o 4/2 mm Hg (i přes výraznější přidanou léčbu v placebové větvi) a dále se znatelným snížením fatálních a nefatálních CMP (27 %, $p = 0,001$), celkových KV-příhod (27 %, $p < 0,001$), celkových srdečních příhod (34 %, $p = 0,012$), koronárních příhod (32 %, $p = 0,024$), srdečního selhání (30 %, NS), úmrtí z jakékoli příčiny (31 %, $p = 0,006$), KV smrti (17 %, $p = 0,019$) a rakoviny (36 %, $p = 0,017$).

Nově vzniklý DM byl pozorován s podobnou incidencí v obou skupinách v 4,1 % a 3,7 %.

Ze studie FEVER můžeme učinit několik klinických závěrů.

1. I malý rozdíl v TKs/TKd (přibližně 4/2 mm Hg) může být spojen s podstatným poklesem v incidenci CMP a KV příhod u čínských hypertoniků. Prospěšnost malého rozdílu

TK je zvláště patrná ve studii FEVER, jelikož strmější vztah mezi TK a CMP byl zaznamenán v Číně než v západních populacích [5]. Přestože se CMP ve studii FEVER projevovaly s relativně vysokou četností, příznivé důsledky plynoucí ze snížení krevního tlaku se projeví i u srdečních příhod včetně koronárních, pro něž nebyla v Číně vyšší korelace s krevním tlakem pozorována [5]. V nedávné době několik studií zkoumalo účinky řady antihypertenziv v porovnání s placebem [12–14]; některé připisovaly snížení kardiovaskulární morbidity a mortality specifickým účinkům toho kterého testovaného léčiva, přitom rozdíly v krevním tlaku mezi různými testovacími skupinami byly považovány za příliš nízké, než aby mohly mít za následek pozorované vysoké rozdíly ve výsledcích [12–14]. Tentýž argument byl uplatněn při interpretaci výsledků některých studií, jež porovnávaly léčebné režimy zahajované různými léky na snížení TK, v nichž rozdíly krevního tlaku mezi jednotlivými skupinami činily jen několik mm Hg [15,16]. Výsledky studie FEVER naznačují, že i malé rozdíly v krevním tlaku mohou hrát závažnou roli a mohou mít za následek až 30% snížení kardiovaskulární morbidity a mortality a mohou podobně působit i na úmrtnost z nezjištěné příčiny. Alternativní hypotéza, že by kalciový antagonistu typu felodipinu měl specifické kardiovaskulární ochranné účinky, se jeví jako méně pravděpodobná.

2. Již bylo naznačeno, že malé rozdíly v krevním tlaku nebo dosažení nižších hodnot TK mohou mít zejména význam u komplikovaných nebo vysoce rizikových hypertoniků a pravděpodobně nižší význam u hypertoniků s nižším přídatným rizikem [17,18]. Také ve studii FEVER byli zařazeni pacienti s přítomností dalších rizikových faktorů nebo onemocnění a předpokládána incidence KV příhod v placebové skupině byla 21 % během 10 let, což je právě nad hranicí definující vy-

soké KV-riziko [8–10]. Avšak jejich riziko bylo mnohem nižší než u pacientů zahrnutých v mnoha nedávných studiích s antihypertenzní terapií. To je zřejmé ze srovnání vstupních charakteristik (diabetes mellitus: FEVER 8,1 %, HOPE [12] 38,5 %, ALLHAT [15,16] 36,5 %, INVEST [19] 28,4 %, VALUE [20] 31,5 %; infarkt myokardu v anamnéze: FEVER 1,9 %, HOPE [12] 53,5 %, ALLHAT [15,16] 20 %, EUROPA [21] 64,8 %, INVEST [19] 32 %, ACTION [22] 51 %, předcházející CMP nebo TIA: FEVER 25 %, PATS [23] 100 %, PROGRESS [13] 100 %), stejně jako incidence KV příhod (FEVER 21,2 na 1 000 patientských roků, SystEUR [24] 33,3, SystChina [7] 33,9, PATS [23] > 40, HOPE [12] 53, PROGRESS [13] 50, ALLHAT [15] 51,5, SCOPE [14] 30, LIFE [25] 27, INVEST [19] 36,5, EUROPA [21] 23,6, ACTION [22] 50, VALUE [20] 32. V rámci celkového KV rizika se studie FEVER blíže podobá studii INSIGHT [26] a CONVINCE [27] (celkové KV příhody 17,1 a 18,2 na 1000 patientských roků), avšak v těchto studiích nebyl zaznamenán žádný meziskupinový rozdíl v TK.

3. Studie FEVER je 1. studií, která není výhradně zaměřena na pacienty s diabetem nebo s předchozími kardiovaskulárními jevy, což ukazuje příznivé účinky plynoucí z hodnoty TKs pod 140 mm Hg, uvedenou v doporučeních. Proto podporuje tato doporučení, že dokonce i malý rozdíl v TKs těsně pod a nad cílovou hodnotu 140 mm Hg (a TKd právě pod a nad cílovou hodnotu 85 mm Hg) je spojeno s podstatným rozdílem ve výsledcích. Hodnoty TKs a TKd dosažené ve studii FEVER ve větví s felodipinem úzce korespondují s TKs/TKd hodnotami 138,5/82,6 mm Hg, označovanými jako optimální TK ve studii HOT [17]. Samozřejmě snížení sledovaných cílů při přidání felodipinu k hydrochlorothiazidu musí být viděno jako přídatné k již dosaženému snížení cílů podáním samotného

hydrochlorothiazidu, tento benefit však nemohl být ve studii FEVER přímo změřen, protože skupina pouze na placebo (tj. bez úvodní dávky diuretika) by nebyla eticky přípustná.

4. FEVER ukazuje příznivé účinky plynoucí z léčení hypertenze pomocí kombinace nízkých dávek různých léků pro hypertenzi. Ačkoliv v minulosti některé malé studie sledující snížení TK vznášely pochybnosti o účinku kombinace kalciového antagonisty a diuretika, ve většině předchozích studií byla úspěšně tato kombinace použita [28]. Výsledky studie FEVER jasně ukazují, že přidání malé dávky dihydropyridinu k malé dávce thiazidového diuretika dále snižuje TK a KV cíle. Stejná dávka felodipinu jako byla použita ve studii FEVER (5 mg denně), byla také úspěšně podávána jako iniciální dávka ve studii HOT [17], ačkoliv v této studii felodipin mohl být následně kombinován jak s ACEI, tak s betablokátelem. Výsledky studie FEVER mají také některé dopady na interpretaci nedávných studií, které naznačují zvýšené riziko kombinace kalciového antagonisty s diuretikem u hypertenzních žen [29]; je zřejmé, že nestrannost hodnocení mohou zcela zajistit pouze randomizované studie.

5. Všechna antihypertenziva užívaná ve studii FEVER, podávaná v nízké dávce, byla velmi dobře tolerována, s velmi nízkou četností nežádoucích účinků a malými nesignifikantními změnami v laboratorních hodnotách. Jak hydrochlorothiazid samotný, tak i v kombinaci s felodipinem neměnil signifikantně kalium, ureu nebo glykemii. Dále byl zaznamenán menší počet nově vzniklého DM než v jiných nedávných studiích s antihypertenzní terapií. Ačkoli nemůže být vyloučeno, že ve studii FEVER zahrnovali zúčastnění pacienti (s pouze 13% zastoupením diabetiků) pouze malou část pacientů s metabolickým syndromem nebo vůbec náchylností ke vzniku DM. FEVER naznačuje, že použití nízké dávky diuretika, jak sa-

motného, nebo v kombinaci s metabolicky neutrálním kalciovým antagonistou, má malý prodiabetický vliv. Pouze méně než 20 % pacientů ve FEVER dostávalo hydrochlorothiazid v dávce vyšší než 12,5 mg denně, ve srovnání s více než 40 % ve studii LIFE [25] a 28,3 % ve VALUE [20]. Ve studii FEVER bylo také relativně nízké procento (8,8 %) použití beta-blokátorů.

6. Studie FEVER ukazuje, že krevní tlak je možné kontrolovat a výsledné jevy redukovat s využitím léčiv, jež jsou dobře tolerována a jsou v současnosti dostupná za nízké ceny generik; toto zjištění je v Číně samozřejmě významné a pravděpodobně má svůj význam i pro další země.

7. Významné a výrazné snížení výskytu rakoviny ve felodipinové větví nepodporuje předchozí tvrzení založená na pozorovacích studiích [30, 31], že použití kalciového antagonisty bylo spojeno se zvýšeným výskytem rakoviny. Studie FEVER takto podává další důkaz, že kalcioví antagonisté nevedou ke zvýšení rizika koronárních příhod, rakoviny a mortality [30–32].

8. Nakonec je třeba zmínit některá omezení studie FEVER. Byla pozorována dysbalance ve vstupních charakteristikách jako DM (11,3 % ve felodipinové větví, 14,3 % v placebové větví). Možný dopad této nerovnováhy na výsledky léčby byl započítán zahrnutím vstupního DM jako proměnnou v Coxově modelové analýze.

Také musí být zmíněno, že v placebové skupině hodnoty TKs a TKd dále poklesly o 7/3 mm Hg během 1. měsíce návštěv, kdy ještě nebylo použito přídatné léčby. Toto naznačuje placebo efekt, avšak je též možné, že primární dávka diuretika ještě pokračovala ve svém antihypertenzním účinku i po 6 týdnech vstupní periody. Delší vstupní perioda by byla neetická, ale možný pokračující účinek úvodní dávky diuretik v počátečním období 1–2 měsíců randomizované terapie nepřekryl snížení krevního tlaku plynoucí z přidání felodipinu.

Nedávné studie [16,19,20] stejně jako nedávná metaanalýza [33] naznačily možnost, že kalciový antagonist nezabrání rozvoji srdečního selhání stejně účinně jako ostatní anti-hypertenziva. Incidence srdečního selhání ve studii FEVER však byla příliš nízká a nebyl pozorován statisticky významný rozdíl mezi skupinami. Avšak je nutno poznamenat, že srdeční selhání mělo trend k nižší incidenci ve skupině s nižším TK na kombinaci felodipinu a diuretika. Toto však nevylučuje možnost, že snížení TK použitím blokátorů RAS může být efektivnější v prevenci srdečního selhání.

FEVER je rovněž nepříznivě poznamenána omezením, které je společné všem randomizovaným studiím zkoumajícím kardiovaskulární příhody – trvání studie je poměrně krátké. Zřejmě nemůže být vyloučeno to, že při delším sledování některé specifické vlastnosti jednotlivých léků nebo skupin léků mají vliv na subklinické orgánové poškození mohou později přinést ještě přídatný benefit, než ten, který plyne jen ze snížení TK [34].

Literatura

1. Liu L, Zhang Y, Liu G et al. for the FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23: 2157–2172.
2. Wang L. 2002 National nutrition and health survey: report I General Report. Beijing: People's Medical Publishing House 2005 (v čínštině).
3. Kerney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–223.
4. Annals of Health of China Committee. 1999 Annals of Health of China. Beijing (China): People's Health Press 2000 (v čínštině).
5. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific Region. *J Hypertens* 2003; 21: 707–716.
6. Gong L, Zhang W, Zhu Y et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14: 1237–1245.
7. Liu L, Wang JG, Gong L et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension (Syst-China). *J Hypertens* 1998; 16: 1823–1829.
8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
9. Guidelines Committee 2003. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–1059.
10. World Health Organization – International Society of Hypertension, Writing Group. World Health Organization – International Society of Hypertension statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983–1992.
11. Chinese Hypertension Guidelines Committee. Chinese Hypertension Guidelines. *Chin J Hypertens* 2004; 12: 487–489.
12. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–153.
13. PROGRESS Collaboration Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
14. Lithell H, Hansson L, Skoggl I et al. for the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–886.
15. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomised to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967–1975.
16. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blockers vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
17. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
18. Zanchetti A, Hansson L, Clement D et al. on behalf of the HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT Study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003; 21: 797–804.
19. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-De Hoff RM et al. A calcium antagonist versus a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–2819.
20. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine; the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
21. The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
22. Lubsen J, Wagener G, Kirwan B-A et al. Effects of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005; 23: 641–648.
23. PATS Collaboration Group. Post-stroke antihypertensive treatment study: a preliminary result. *Chinese Med J* 1995; 108: 710–717.
24. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–764.
25. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention Endpoint reduction in hypertension stu-

dy. (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.

26. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–372.

27. Black HR, Elliot WJ, Grandist G et al. for the CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289: 2073–2082.

28. Zanchetti A. Calcium channel blockers for hypertension. In: Black H, Elliot W (eds). *Clinical hypertension. A compa-*

nion of Braunwald's heart disease. Philadelphia: Elsevier 2005: kap 21 (v tisku).

29. Wassertheil-Smoller S, Psaty B, Greenland P et al. Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in older women. *JAMA* 2004; 292: 2849–2859.

30. Psaty B, Heckbert S, Koepsell T et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620–625.

31. Pahor M, Guralnik J, Ferrucci L et al. Calcium channel blockade and incidence of cancer in aged populations. *Lancet* 1996; 348: 493–497.

32. Pahor M, Guralnik J, Corti M et al. Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 1191–1197.

33. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–1535.

34. Zanchetti A Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? *J Hypertens* 2005; 23: 1113–1120.

*doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.
e-mail: miroslav.soucek@fnusa.cz*

*Doručeno do redakce: 26. 9. 2006
Přijato po recenzi: 16. 11. 2006*

www.currentjournals.cz