proLékaře.cz | 29.3.2024

Klinické studie ukončené, přednesené nebo publikované v poslední době

J. Vítovec, J. Špinar

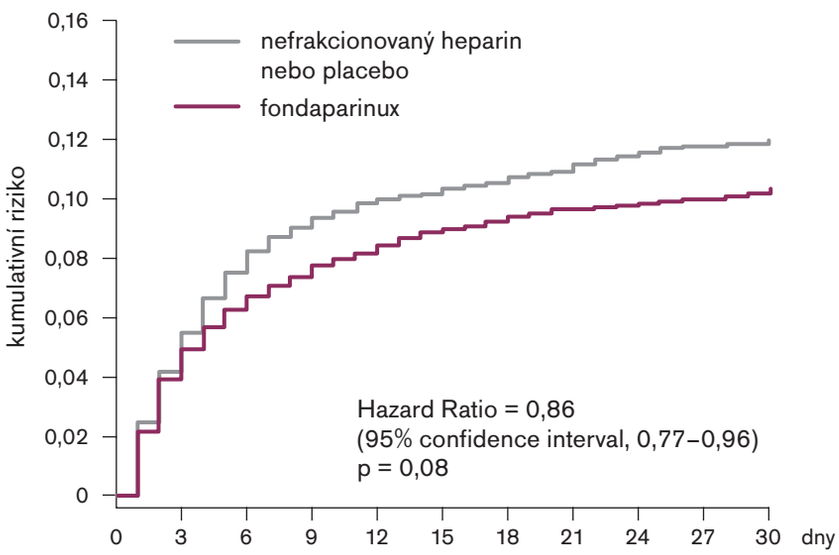
OASIS-6: Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Vliv fondaparinuxu na úmrtnost a reinfarkty u STEMI

Multicentrická dvojitě zaslepená studie srovnávající fondaparinux, syntetický pentasacharid, který se selektivně váže na AT III a rychle inhibuje faktor Xa, (v dávce 2,5 mg s.c. denně až po dobu 8 dní, nebo do předčasného propuštění z nemocnice) s běžnou léčbou u 12 092 nemocných s akutním infarktem myokardu s elevacemi úseků ST (STEMI); z nich 6 434 dostalo nefrakcionovaný heparin – UFH a 5 658 nemocných zůstalo bez heparinu. Nemocní byli léčeni trombolýzou v 45 %, primární angioplastikou v 28,9 %, reperfuzní léčbu neobdrželo 33,7 % a u 2,4 % nebyl IM prokázán. Primárním cílem byla celková mortalita (kardiovaskulární, srdeční, cévní či nekardiovaskulární) nebo reinfarkt s hodnocením 9. den, 30. den a 3.–6. měsíc.

Tab. 1. OASIS 6: výskyt úmrtí nebo reinfarktů.

	placebo/UFH (n = 6056)	fondaparinux (n = 6036)	absolutní rozdíl	p <
smrt nebo reinfarkt				
9. den	537 (8,9 %)	444 (7,4 %)	93 (–1,5 %)	0,003
30. den	677 (11,2 %)	585 (9,7 %)	92 (–1,5 %)	0,008
3.–6. měsíc	857 (14,8 %)	756 (13,4 %)	101 (–1,5 %)	0,008
smrt				
9. den	425 (7,0 %)	368 (6,1 %)	57 (–0,9 %)	0,04
30. den	540 (8,9 %)	470 (7,4, %)	70 (–1,1 %)	0,03
3.–6. měsíc	674 (11,6 %)	598 (10,5 %)	75 (–1,0 %)	0,03
reinfarkt				
9. den	136 (2,3 %)	92 (1,6 %)	44 (–0,7 %)	0,004
30. den	175 (3,0 %)	142 (2,5 %)	31 (–0,5 %)	0,06
3.–6. měsíc	245 (4,6 %)	200 (3,8 %)	45 (–0,8 %)	0,03
skupina s PCI (úmrtí + reIM; n = 3 789)				
30. den	93 (4,9 %)	114 (6,0 %)	21 (+1,1 %)	0,04



Graf 1. OASIS-6: výskyt úmrtí nebo reinfarktu v 30. dni.

Výsledky jsou uvedeny v tab. 1 a na grafu 1.

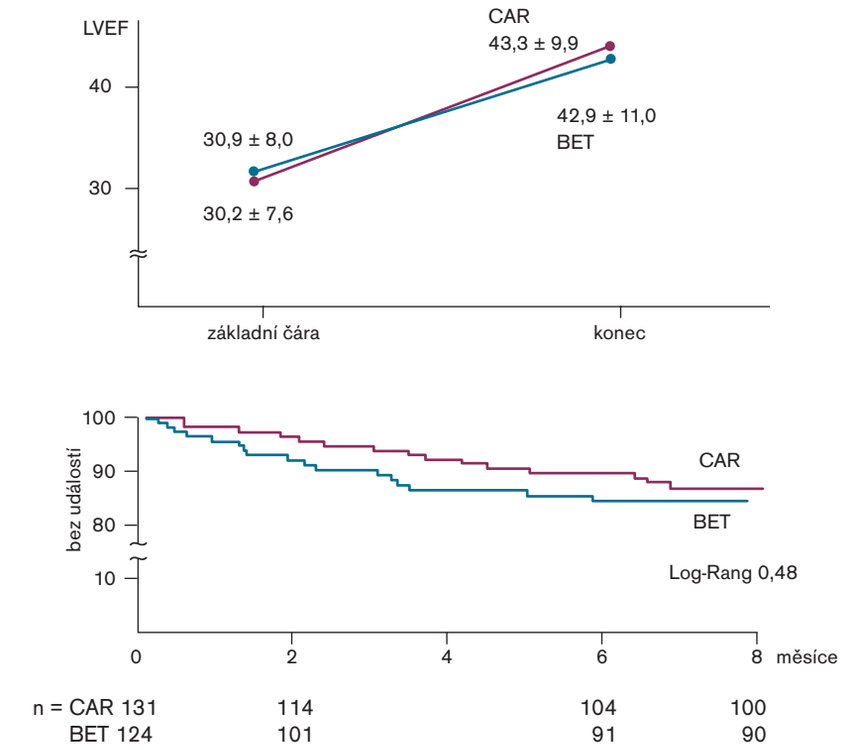
Ve vedlejších účincích, jak v podobě těžkého krvácení (smrtelné, intracerebrální, retroperitoneální, srdeční tamponáda, pokles Hb pod 50 g/l) – v kontrolní skupině u 79 nemocných (1,3 %) a ve skupině fondaparinu u 61 nemocných (1,0 %); tak méně závažného krvácení – v kontrolní skupině ve 130 případech (2,1 %) oproti 107 (1,8 %) – byl v obou skupinách nevýznamný rozdíl. Co však je překvapující, u nemocných, kteří byli ošetřeni primární angioplastikou, bylo vetší množství komplikací, zvláště trombóza zaváděcího katétru (KO = 0, FON = 22; p < 0,001) i dalších komplikace (uzavření koronární tepny, no reflow, disekce nebo perforace), ve skupině fondaparinuxu.

Závěr: Studie OASIS 6 ukázala, že fondaparinux snižuje úmrtnost a recidivu IM v časné fázi u STEMI a tento příznivý účinek přetrvává i dlouhodobě bez zvýšení krvácení. Ve sku-

proLékaře.cz | 29.3.2024

Tab. 2. BETACAR: změny sledovaných ukazatelů.

ukazatel	CAR 0	CAR 32 týd	BET 0	BET 32 týd	p
EF (%)	**30,2 ± 7,6**	**43,3 ± 9,9**	**30,9 ± 8,0**	**42,9 ± 11,0**	**NS.**
6min test chůzí (m)	444 ± 135,4	507 ± 230,6	434 ± 158,8	469 ± 196,1	NS
dotazník (body)	30 ± 19,5	23 ± 18,6	30 ± 18,7	25 ± 19,3	NS
NYHA I	0	11	0	9	NS
NYHA II	67	66	62	63	NS
NYHA III	31	21	36	24	NS



Graf 2. BETACAR: změny ejekční frakce a výskytu MACE (hospitalizace či úmrtí).

pině nemocných léčených PCI však bylo více komplikací, a proto je podání fondaparinuxu výhodnější u nemocných, kteří jsou léčeni trombolýzou.

Literatura

The OASIS-6 Trial Group. Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. The OASIS-6 Randomized Trial. JAMA 2006; 295: 1519–1530.

BETACAR: Betaxolol is equivalent to carvedilol in patients with heart failure NYHA II or III

Betaxolol vs karvedilol u srdečního selhání NYHA II nebo III

Dvojitě zaslepená randomizovaná studie srovnávala 2 betablokátory v léčbě srdečního selhání. Karvedilol, neselektivní betablokátor s částečnou blokádou alfa-receptorů a antioxidačními účinky, byl porovnán s betaxololem, vysoce selektivním beta1-blokátorem s dlouhým biologickým poločasem, u 255 nemocných s chronickým srdečním selháním funkční třídy NYHA II či III. Dávka jednotlivých betablokátorů byla postupně titrována do cílových dávek: karvedilol 2krát 25 mg a betaxolol 20 mg. Primárním cílem studie bylo ukázat, že betaxolol je srovnatelný (non-inferior) s karvedilolem ve zlepšení klidové ejekční frakce po 32 týdnech léčby, včetně 8týdenní titrační fáze. Jako sekundární cíle byly stanoveny: závažné srdeční komplikace (MACE), kombinované riziko hospitalizace nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin, zátěžový test 6minutovou chůzí, určení kvality života dle Minnesotského dotazníku (MD) a změny NYHA-klasifikace snášenlivosti léčby. Zařazovací kritéria byla věk 18–75 let, ejekční frakce (EF) ≤ 35 % nebo diastolický rozměr levé komory ≥ 60 mm a frakční zkrácení ≤ 20 %. Ze zařazených 255 nemocných (CAR 131, BET 124) u 59 nebylo možno určit kontrolní EF (úmrtí nebo vyřazení), a proto bylo hodnoceno pouze 196 pacientů.

Výsledky jsou uvedeny v tab. 2 a obr. 2.

Závěr: U nemocných se srdečním selháním je dlouhopůsobící a selektivní beta1-blokátor betaxolol srovnatelný (non-inferior) s karvedilolem, co se týče vlivu na funkci levé komory (zlepšení ejekční frakce), tolerance zátěže, kvality života i výskytu hospitalizací či úmrtí. Studie bohužel nebyla uspořádána jako mortalitní, měla nízký počet nemocných a krátkou dobu sledování, a proto není betaxolol zatím pro léčbu srdečního selhání doporučován.

Literatura

Figula HR, Krzeminska-Pakula M, Wrabec K, Chochola J et al. Betaxolol is equivalent to karvedilol in patients with heart failure NYHA II or III. Result of a randomized multicenter trial (BETACAR Trial). Int J Cardiol 2006; 110: in press.

HOBIPACE: Biventricular Versus Conventional Right Ventricular Stimulation for Pacients With Standard Pacing Indication and Left Ventricular Dysfunction

Biventrikulární vs pravokomorová stimulace u standardních indikací a levokomorové dysfunkce

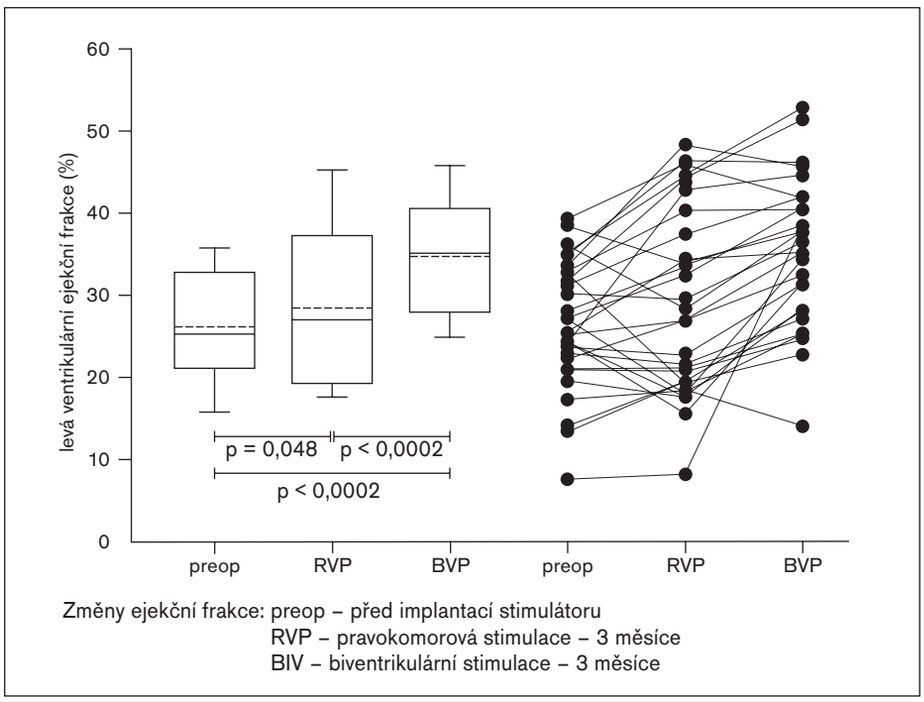
Základním cílem studie bylo srovnání vlivu biventrikulární stimulace se standardní pravokomorovou stimulací u nemocných s poru-

Tab. 3. HOBIPACE: změny některých ukazatelů při různých druzích stimulace.

ukazatel	před impl.	RVS	BiVS	p
NYHA	3,0 ± 0,6	2,5 ± 0,7	1,9 ± 0,6	0,001
LVDD (mm)	69,6 + 8,5	68,7 + 9,1	64,9 + 8,9	0,012
EF (%)	26,1 ± 7,8	28,5 ± 11,2	34,8 ± 9,9	0,001
LV dp/dt (mm Hg/s)	509,0 ± 216,0	619,0 ± 138,1	789,0 ± 251,0	0,05
NT-proBNP(pg/ml)	neuvedeno	2 405 (743–7 783)	1 667 (521–5 334)	0,002
dotazník	neuvedeno	31,2 + 20,7	25,3 + 18,1	0,001
pVO_2max (ml/min/kg)	neuvedeno	12,5 + 2,9	14,0 + 3,0	0,001

RVS – right ventricular stimulation/pravostranná stimulace, BiVS – biventrikulární stimulace, p – statistická významnost

proLékaře.cz | 29.3.2024



Graf 3. HOBIPACE: změny ejekční frakce při jednotlivých stimulačních režimech.

chou funkce levé komory (diastolický rozměr levé komory ≥ 60 mm; EF ≤ 40 %), kteří byli primárně indikováni ke kardiostimulaci pro symptomatickou bradykardii. Cílem bylo prokázat vliv různých typů stimulace na funkci selhávající levé komory. Do studie bylo zařazeno 30 nemocných se standardní antibradykardickou indikací. U 24 nemocných byl zaveden biventrikulární stimulátor a u 6 konvenční 2dutinový z důvodů permanentní fibrilace síní. Pravokomorová elektroda byla umístěna na septu (u 17 pacientů) nebo v apexu (u 13 pacientů); levokomorová elektroda byla zavedena laterálně či posterolaterálně u 20 a anterolaterálně u 10 nemocných. Po implantaci a optimalizaci léčby bylo po 3 měsících provedeno kompletní vyšetření (klinické, echokardiografické, spiroergometrické, laboratorní včetně určení NT-proBNP; kvalita života hodnocena Minnesotským dotazníkem), poté byli nemocní randomizováni na jednotlivé stimulační režimy (biventrikulární či pravokomorový). Po 3 měsících bylo vyšetření zopakováno a režimy vyměněny a za další 3 měsíce byli nemocní opět kompletně vyšetřeni.

Výsledky: Některé vybrané ukazatele shrnuje tab. 3 a schéma 3.

Závěr: U nemocných s poruchou funkce levé komory, kteří potřebují zavedení kardiostimulace z bradykardické indikace při poruše AV-vedení, by mělo být místo klasické pravokomorové kardiostimulace zváženo zavedení biventrikulární stimulace, která ve studii HOBIPACE ukázala zlepšení funkce levé komory, kvality života a vyšší toleranci zátěže.

Literatura

Kindermann M, Hennen B, Jung J et al. Biventricular Versus Conventional Right Ventricular Stimulation for Pacients With Standard Pacing Indication and Left Ventricular Dysfunction. The Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). JACC 2006; 47: 1927–1937.

ESPRIT: Aspirin plus dipyridamol versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial

Aspirin a dipyridamol ve srovnání se samotným aspirinem u mozkové ischemie

Studie měla potvrdit předchozí nejednoznačné závěry o účinnosti kombinace dipyridamolu s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) ve srovnání se samotnou ASA v prevenci recidiv ischemické mozkové příhody cévního původu. Do studie bylo zařazeno 2 763 nemocných, kteří prodělali tranzitorní ischemickou ataku (TIA) nebo malou mozkovou příhodu cévní etiologie během 6 měsíců, všichni nemocní dostali 30–325 mg (medián 75 mg) ASA a byli randomizováni na léčbu dipyridamolem 2krát 200 mg nebo placebem. Primární cíl byl složený – úmrtí z cévních příčin, nefatální CMP, nefatální IM nebo závažné krvácení. Léčba byla otevřená, ale kontrola sledovaných příhod byla zaslepená. Doba sledování byla 3 až 5 let.

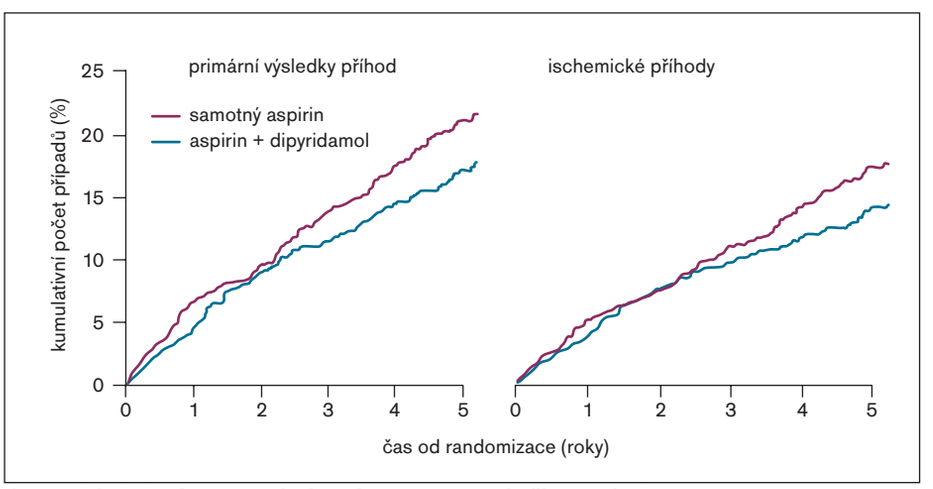
Výsledky: viz tab. 4 a schéma 4.

Závěr: Studie sice ukázala účinnost kombinace ASA a dipyridamolu v prevenci recidivy TIA nebo CMP, což potvrdila i následná metaanalýza všech dosavadních studií včetně studie

Tab. 4. ESPRIT.

ukazatel	ASA + DIP (n = 1 363)	ASA (n = 1 376)	HR (95% CI)
primární cíl	173	216	0,80 (0,66–0,98)
celková mortalita	93	107	0,88 (0,67–1,17)
cévní mortalita	44	66	0,75 (0,51–1,1)
ischemické příhody	140	174	0,81 (0,65–1,01)
závažná krvácení	35	53	0,67 (0,44–1,03)
přerušení pro NUL	470	184	neuvedeno

Primární cíl: úmrtí z cévních příčin, nefatální CMP, nefatální IM, nefatální krvácivé komplikace.
Ischemické příhody: úmrtí na nekrvácivé cévní komplikace, nefatální CMP, nefatální IM.



Graf 4. ESPRIT: výskyt primárního cíle a ischemické příhody (CMP nebo IM).

proLékaře.cz | 29.3.2024

ESPRIT. Nutno však dodat, že studie ESPRIT byla otevřená a třetina nemocných léčených kombinační terapií léčbu přerušila pro nežádoucí účinky, převážně bolesti hlavy. Proto je třeba testovat další možné kombinace, včetně hypolipidemické léčby.

Literatura

The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamol versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin(ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet 2006; 367: 1665–1673.

CAFE Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study

Různý vliv hypotenziv na centrální tlak v aortě a klinické výsledky

Studie CAFE byla provedena jako podstudie ASCOT-BPLA (viz Kardiol Rev 2005; 4: 205–211). Autoři si položili otázku, zda-li má antihypertenzní léčba použitá v této studii (atenonol s thiazidovým diuretikem ve srovnání s amlodipinem s perindoprilem) rozdílný vliv na brachiální a centrální aortální krevní tlak s následným vlivem na sledované kardiovaskulární ukazatele uvedené ve studii ASCOT-BPLA. Nábor pacientů začal 1 rok po randomizaci do ASCOT, zařazeno bylo 2 199 pacientů v 5 centrech, 95 % pacientů v CAFE mělo kombinační léčbu a průměrná doba sledování byla 3 roky. Brachiální krevní tlak byl měřen podle platných doporučení semiautomatickým oscilometrickým přístrojem Omron 705CP, záznam pulzového tlaku byl proveden z arteria radialis tonometrem Millar SPC-301 a derivace centrální aortální pulzové vlny byla provedena pomocí software SphygmoCor v. 7.

Výsledky: Analýza hemodynamických parametrů a pulzní vlny jsou uvedeny v grafu 5.

Závěr: Studie prokázala, že existuje rozdíl mezi antihypertenzní strategií v ovlivnění procesu remodelace (hodnocené parametry centrální hemodynamiky), a to i při srovnatelném účinku na periferní TK, a dále prokázala, že léčba, která lépe ovlivní centrální hemodynamiku (více sníží centrální TK), rovněž významněji sníží riziko kardiovaskulárních příhod, postižení ledvin, a to i přes srovnatelný účinek na periferní TK.

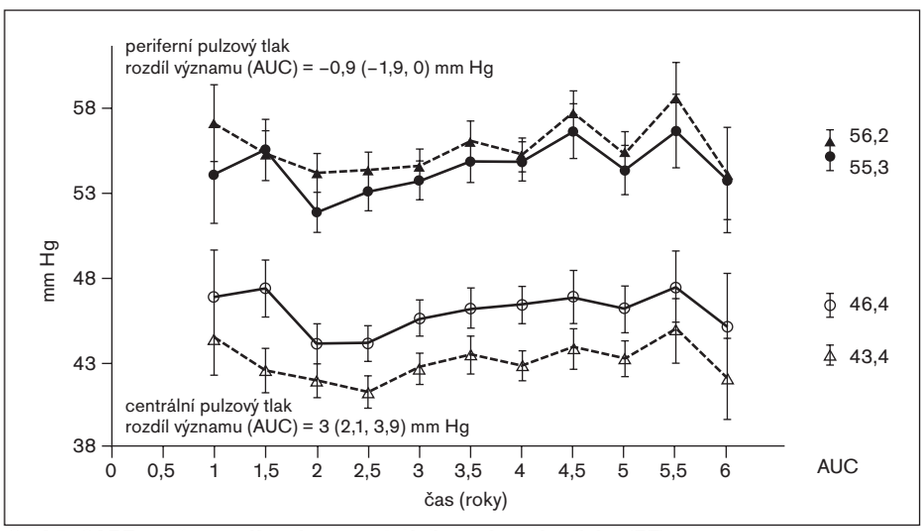
Literatura

Williams B, Lacy PS, Thom SM for CAFE investigators. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. Circulation 2006; 113: 1213–1225.

Tab. 5. CAPE: analýza hemodynamických parametrů a pulzní vlny.

ukazatel	ATE + TZD	AMLO + PER	rozdíl	p <
periferní STK (mm Hg)	133,9 (133; 134,7)	133,2 (132,5; 133,8)	0,7 (– 0,4; 1,7)	0,2
periferní DTK (mm Hg)	78,6 (78,1; 79,1)	76,9 (76,4; 77,4)	1,6 (0,9; 2,4)	0,0001
periferní pulzový tlak – PT (mm Hg)	55,3 (54,6; 56)	56,2 (55,6; 56,9)	–0,9 (–1,9; 0)	0,06
centrální TKs (mm Hg)	**125,5 (124,7; 126,3)**	**121,2 (120,5; 121,9)**	**4,3 (3,3; 5,4)**	**0,0001**
centrální TKd (mm Hg)	**79,1 (78,6; 79,6)**	**77,8 (77,3; 78,3)**	**1,4 (0,6; 2,1)**	**0,0002**
centrální PT (mm Hg)	**46,4 (45,7; 47,1)**	**43,4 (42,8; 44)**	**3,0 (2,1; 3,9)**	**0,0001**
HR (tepů/min)	58,6 (58; 59,2)	69,3 (68,6; 69,9)	–10,7 (–11,5; –9,8)	0,0001
augmentační index AIx (%)	31,9 (31,3; 32,4)	25,3 (24,8; 25,9)	6,5 (5,8; 7,3)	0,0001

Augmentační index je definován poměrem mezi přírůstkem TK v systole a pulzovým tlakem vyjádřeným v procentech: AIx = (ΔP/PP) × 100.



Graf 5. CAPE: změny periferního a centrálního pulzového tlaku (PT).

PEP CHF – Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure

Studie PEP CHF – Perindopril u starších lidí s chronickým srdečním selháním

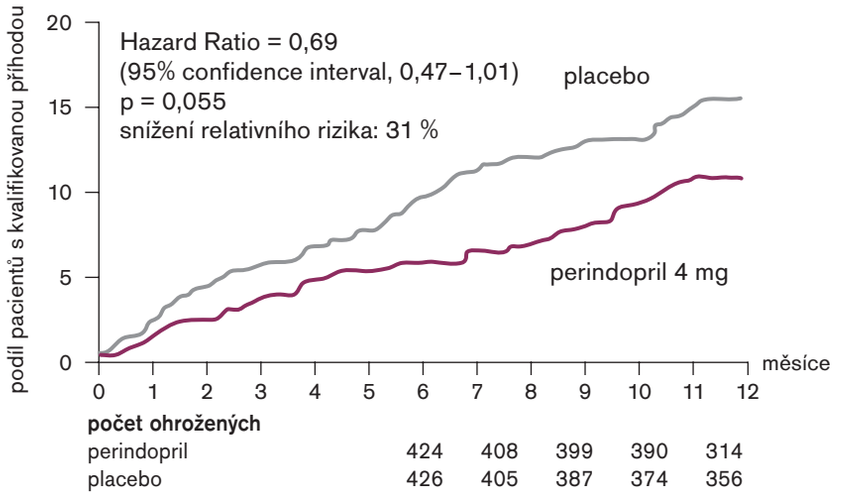
Studie PEP CHF – Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure byla prezentována v sekci HOT lines na Světovém kardiologickém sjezdu v Barceloně v září 2006 J.G.F. Clelandem a M. Tenderou. Studie hodnotila význam podávání ACE-inhibitoru perindoprilu v dávce 4 mg u nemocných s diastolickým srdečním selháním. Jednalo se o dvojitě zaslepenou, randomizovanou, placebem kontrolovanou studii. Studie byla původně plánována jen pro Velkou Británii a Polsko, vzhledem k pomalému náboru nemocných však byly přizvány i další země včetně České republiky, kde byl národním koordinátorem prof. MUDr. Jiří Widimský sr. Studie měla poměrně přísná vstupní kritéria pro diagnózu diastolického srdečního selhání, kdy byly videokazety zasílány do centrální laboratoře, která musela potvrdit, že se skutečně jedná o diastolické srdeční selhání. Za Českou republiku toto centrální vyhodnocení prováděl as. MUDr. Petr Frídl, CSc.

Do studie bylo zařazeno 850 nemocných (424 na léčbu perindoprilem a 426 na léčbu placebem) s průměrným věkem 75,9 let a průměrným krevním tlakem 140/80 mm Hg. 67 % nemocných bylo léčeno antiagregancii a 55 % betablokátory. Na začátku studie nesměli nemocní užívat blokátory renin-angiotenzinového systému, na konci studie ale 35,6 % nemocných užívalo otevřeně ACE-inhibitor a 24,2 % nemocných AII-antagonistu, což výrazně ovlivnilo celkový výsledek. Toto porušení protokolu ale není chybou, je pouze ukázkou toho, jak rychle do klinické praxe pronikala informace, že nemocní se srdečním selháním

proLékaře.cz | 29.3.2024

Tab. 6. PEP CHF.

Cíl	HR (95% CI)	p
celková mortalita a neplánovaná hospitalizace pro srdeční selhání (celková doba sledování)	0,92 (0,70–1,21)	0,545
celková mortalita a neplánovaná hospitalizace pro srdeční selhání (po 1 roce)	0,69 (0,47–1,01)	0,055
neplánovaná hospitalizace pro srdeční selhání (po 1 roce)	0,63 (0,41–0,97)	0,033



Graf 6. PEP CHF: primární cíl po 1 roce – doba do objevení se první příhody.

a/nebo ischemickou chorobou srdeční mají být léčeni ACEI a/nebo AIIA. Doba sledování byla 12 měsíců.

Po 12 měsících byla léčbou perindoprilem statisticky nevýznamně ovlivněna mortalita, statisticky hraničně (p = 0,055) snížen primární cíl – mortalita a neplánovaná hospitalizace pro srdeční selhání – a statisticky významně sníženy neplánované hospitalizace pro srdeční selhání (tab. 6, graf 6).

Studie PEP CHF potvrdila, že ACE-inhibitory by měly být součástí léčby diastolického srdečního selhání. Léčba perindoprilem byla provázena i prodloužením délky při 6minutovém walk testu a zlepšením NYHA-klasifikace.

Doručeno do redakce 18. 9. 06
Přijato k otištění po recenzi 10. 10. 06

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.[1]
prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.[2]

[1]1. interní kardioangiologická klinika
LF MU a FN U sv. Anny, Brno
[2]Interní kardiologická klinika
LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice