proLékaře.cz | 15.7.2025

ZASNOUBEN SE ŠPIČKOVOU KOČKOU ANEB ENGAGED TO TOPCAT

J. Špinar, J. Vítovec

Na největší americké kardiologické konferenci AHA (American Heart Association) v Dallasu v listopadu 2013 byly prezentovány v sekci HOT lines R. Giuglianem výsledky studie ENGAGE (Edoxaban vs Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation), které byly současně publikovány v prestižním časopise New England Journal of Medicine. Studie prokázala noninferioritu edoxabanu vůči warfarinu na ischemické CMP a superioritu na hemoragické CMP u nemocných s fibrilací síní.

Edoxaban je přímý orální inhibitor faktoru Xa a má prokázaný antikoagulační i antiagregační účinek. Doposud nebyly známy výsledky

Tab. 1. Vstupní charakteristika ve studii ENGAGE.

Parametr	Warfarin (n = 7 036)	Vysoká dávka edoxabanu (n = 7 035)	Nízká dávka edoxabanu (n = 7 034)
věk (roky)	72	72	72
ženy (n/%)	2 641 (37,5)	2 669 (37,9)	2 730 (38,8)
paroxysmální FiSi (n/%)	1 778 (25,3)	1 753 (24,9)	1 835 (26,1)
předchozí CMP (n/%)	1 991 (28,3)	1 976 (28,1)	2 006 (28,5)
srdeční selhání (n/%)	4 048 (57,5)	4 097 (58,2)	3 979 (56,6)
předchozí léčba warfarinem (n/%)	4 138 (58,8)	4 140 (58,8)	4 163 (49,3)
$CHADS_2$	2,8 ± 1,0	2,8 ± 1,0	2,8 ± 1,0
$CHADS_2 \leq 3$	5 445 (77,4)	5 422 (77,1)	5 470 (77,8)
$CHADS_2$ 4–6 (n/%)	1 591 (22,6)	1 613 (22,9)	1 564 (22,2)

Tab. 2. Medikace v době randomizace.

Parametr	Warfarin (n = 7 036)	Vysoká dávka edoxabanu (n = 7 035)	Nízká dávka edoxabanu (n = 7 034)
aspirin (n/%)	2 092 (29,7)	2 070 (29,4)	2 018 (28,7)
thienopyridin (n/%)	164 (2,3)	174 (2,5)	149 (2,1)
amiodaron (n/%)	827 (11,8)	866 (12,3)	799 (11,4)
dioxin (n/%)	2 176 (30,9)	2 078 (29,5)	2 073 (29,5)

Tab. 3. Hlavní výsledky studie ENGAGE.

Parametr	Warfarin; n/%	Vysoká dávka edoxabanu; n/%	Porovnání s placebem; p	Nízká dávka edoxabanu; n/%	Porovnání s placebem; p
CMP	1,69	1,49	NS	1,91	NS
CMP hemoragická	0,47	0,26	< 0,001	0,16	< 0,001
CMP ischemická	1,25	1,25	NS	1,77	< 0,001
smrtící či invalidizující	0,71	0,69	NS	0,80	NS
smrtící	0,45	0,42	NS	0,38	NS
systémová embolie	0,12	0,08	NS	0,15	NS
CMP, systémová embolie, smrt	5,57	5,01	0,02	5,23	NS
velké krvácení	3,43	2,75	< 0,001	1,61	< 0,001
smrtelné krvácení	0,38	0,21	0,006	0,13	< 0,001
gastrointestinální krvácení	1,23	1,51	0,03	0,82	< 0,001
malé krvácení	4,89	4,12	0,002	3,52	< 0,001
klinický prospěch	8,11	7,26	0,003	6,79	< 0,001

proLékaře.cz | 15.7.2025

Tab. 4. Vstupní charakteristika ve studii TOPCAT.

Parametr	Spironolacton (n = 1 722)	Placebo (n = 1 723)
NYHA II	63,3 %	64,3 %
NYHA III	33,0 %	32,2 %
EF LK	56 %	56 %
věk (roky)	69	69
ženy	52 %	51 %
ICHS	57 %	60 %
infarkt myokardu	26 %	26 %
CMP	7 %	8 %
FiSi	35 %	35 %
diabetes mellitus	33 %	32 %
kuřáci	10 %	11 %
TKs/TKd (mmHg)	130/80	130/80
TF	68	68

Tab. 5. Medikace ve studii TOPCAT.

Medikace	Spironolacton (n = 1 722)	Placebo (n = 1 723)
ACE-I nebo ARB	84 %	84 %
betablokátory	78 %	77 %
diuretika	81 %	82 %
statiny	53 %	52 %
antikoagulace	23 %	22 %

dlouhodobé mortalitní studie u pacientů s fibrilací síní. Studie ENGAGE randomizovala do dvojitě slepé fáze 21 105 pacientů s fibrilací síní a vysokým rizikem CMP, z toho 1 173 z ČR, národní koordinátor byl prof. Špinar (největší centrum na světě se 160 pacienty byla Interní kardiologická klinika FN Brno, study-koordinátor doc. Lábrová). Sledovány byly dvě dávky edoxabanu, průměrná doba sledování byla 2,8 let. Primární cíl byla CMP a systémová embolizace, primární bezpečnostní cíl krvácení.

Základní charakteristiku souboru ukazuje tab. 1 a medikaci v době randomizace ukazuje tab. 2.

Roční výskyt primárního cíle byl 1,5 % na warfarinu, 1,18 % na vysoké dávce edoxabanu ($p < 0,001$ pro noninferioritu) a 1,61 % na nízké dávce edoxaban ($p = 0,005$ pro noninferioritu). Roční výskyt krvácení na warfarinu byl 3,43 %, na vysoké dávce edoxabanu 2,75% ($p < 0,001$) a na nízké dávce 1,61% ($p < 0,001$). Hlavní výsledky ukazuje tab. 3.

Hlavní silou studie ENGAGE AF-TIMI 48 je velmi rozsáhlý vzorek nemocných, dlouhodobé sledování s minimem ztracených pacientů a velmi vysoký počet nemocných na warfarinu v terapeutickém okně (68,4 %). Nedostatkem je celkově nízký výskyt primárního cíle i u nemocných léčených warfarinem. Celkově je třeba podtrhnout, že obě dávky edoxabanu byly noninferiorní na prevenci CMP a systémové embolie s výrazně nižším výskytem krvácení a úmrtí z kardiovaskulárních příčin.

Na stejném kongresu byly prezentovány i výsledky studie TOPCAT (Treatment Of Preserved Cardiac Function Heart failure with an Aldosteron AnTagonists), která nepotvrdila, že spironolacton snižuje kardiovaskulární úmrtí, hospitalizace či srdeční zástavu u nemocných se zachovanou ejekční frakcí (diastolickým srdečním selháním), ale snižuje hospitalizace pro srdeční selhání. Studii prezentoval Marc Pfeffer z Bostonu a byla současně publikována v časopise Circulation: Heart Failure.

Studie TOPCAT zahrnula 3 445 nemocných ve 270 centrech v šesti zemích. Pacienti měli zavedenou léčbu srdečního selhání a byli randomizováni k léčbě spironolactonem (cílová dávka 30 mg), nebo placebem. Hlavním vylučovacím kritériem byla renální insuficience pod 30 ml/min/1,7 m^2, hyperkalemie nad 5,01 mmol/l, nekontrolovaná hypertenze, fibrilace síní a odpovědí komor více než 90/min či akutní koronární syndrom. Hlavním vstupním kritériem bylo srdeční selhání, věk nad 50 let, ejekční frakce > 45 % a buď hospitalizace pro srdeční selhání v posledním roce, a/nebo BNP > 100 pg/ml nebo NT-proBNP > 360 pg/ml. Vstupní charakteristiku ukazuje tab. 4 a medikaci ve studii TOPCAT ukazuje tab. 5.

Průměrná doba sledování byla 3,3 roku, 351 (20,4 %) nemocných léčených spironolactonem a 320 (18,6%) léčených placebem splnilo primární cíl – úmrtí či hospitalizace pro srdeční selhání nebo resuscitace pro srdeční zástavu – NS. Pacienti léčení spironolactonem měli menší počet hospitalizací pro srdeční selhání. Na konci studie 206 z 1 722 nemocných (12 %) léčených spironolactonem bylo hospitalizováno ve srovnání s 245 z 1 723 (14 %) léčených placebem ($p = 0,042$). Kardiovaskulární mortalita byla 160 (9,3 %) vs 176 (10,2 %) – NS.

Hyperkalemie byla u 322 (18,7 %) nemocných léčených spironolactonem a u 157 (9,1 %) nemocných léčených placebem ($p < 0,001$). Hypokalemie byla 279 (16,2 %) vs 394 (22,9 %) ($p < 0,001$). Kreatinin byl významně častěji zvýšen u nemocných léčených spironolactonem.

Autoři studie uzavřeli, že přidání spironolactonu do léčby nemocných se srdečním selháním a zachovalou erekční frakcí nesnížilo kardiovaskulární mortalitu a hospitalizace, avšak snížilo počet hospitalizací pro srdeční selhání. Při léčbě spironolactonem je nutná pečlivá monitoraci hladin draslíku a renálních funkcí.

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC[1]
prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC[2]
[1] Interní kardiologická klinika FN Brno, LF MU a ICRC, Brno
[2] I. interní kardioangiologická klinika FN u sv. Anny, LF MU a ICRC, Brno
jspinar@fnbrno.cz