

# Klinické studie ukončené, přednesené nebo publikované v poslední době

J. Vitovec, J. Špinar

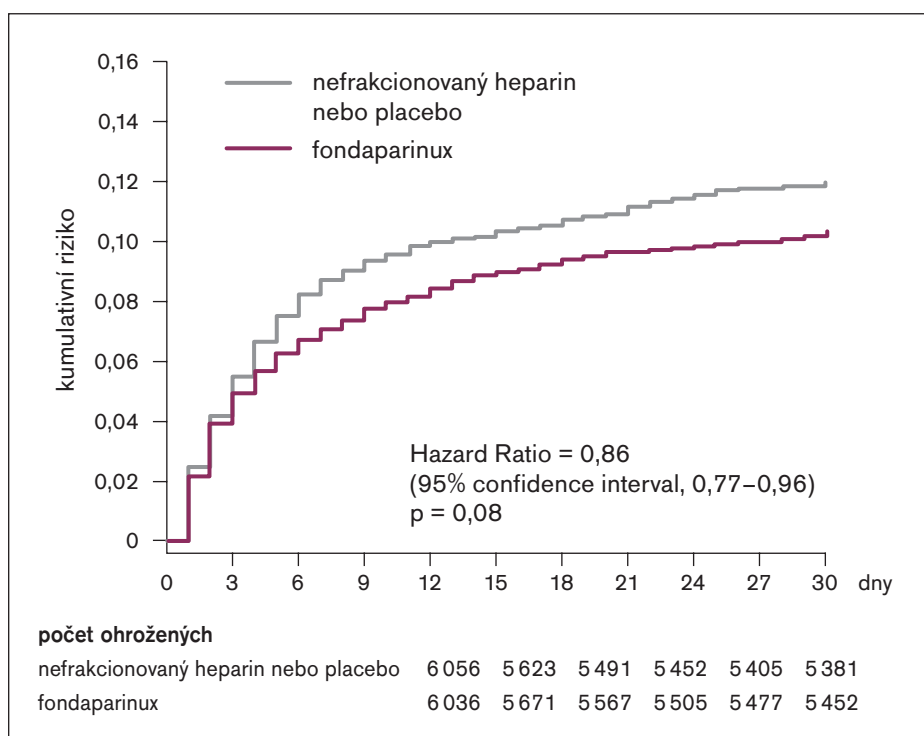
## OASIS-6: Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

### 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 elevací 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 %, reperfuční léčbu neobdrželo 33,7 % a u 2,4 % nebyl IM

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

	placebo/UFH (n = 6056)	fondaparinux (n = 6036)	absolutní rozdíl	p <
<b>smrt nebo reinfarkt</b>				
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
<b>smrt</b>				
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
<b>reinfarkt</b>				
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
<b>skupina s PCI (úmrtí + relM; n = 3 789)</b>				
30. den	93 (4,9 %)	114 (6,0 %)	21 (+1,1 %)	0,04



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

prokázán. Primárním cílem byla celková mortalita (kardiiovaskulární, srdeční, cévní či nekardiiovaskulární) nebo reinfarkt s hodnocením 9. den, 30. den a 3.–6. měsíc.

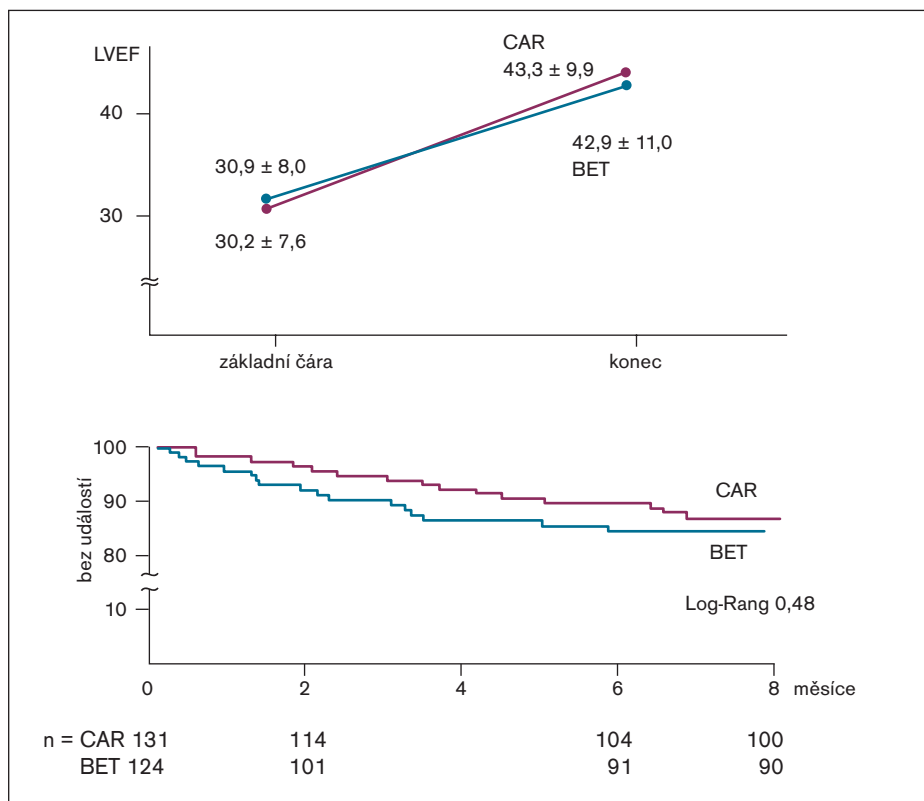
Výsledky jsou uvedeny v tab. 1 a na grafu 1.

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 fondaparinuxu 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 větší množství komplikací, zvláště trombóza zaváděcího katetru (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 časně fázi u STEMI a tento příznivý účinek přetrvává i dlouhodobě bez zvýšení krvácení. Ve sku-

**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 carvedilol u srdečního selhání NYHA II nebo III**

Dvojitě zaslepená randomizovaná studie srovnávala 2 betablokátory v léčbě srdečního selhání. Karvedilol, neselektivní betablokátor s částečnou blokádu alfa-receptorů a antioxidantními účinky, byl porovnán s betaxololem, vysoce selektivním beta1-blokátorem s dlou-

hým 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 karvedilem 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 karvedilem, 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 carvedilol 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 Patients With Standard Pacing Indication and Left Ventricular Dysfunction**

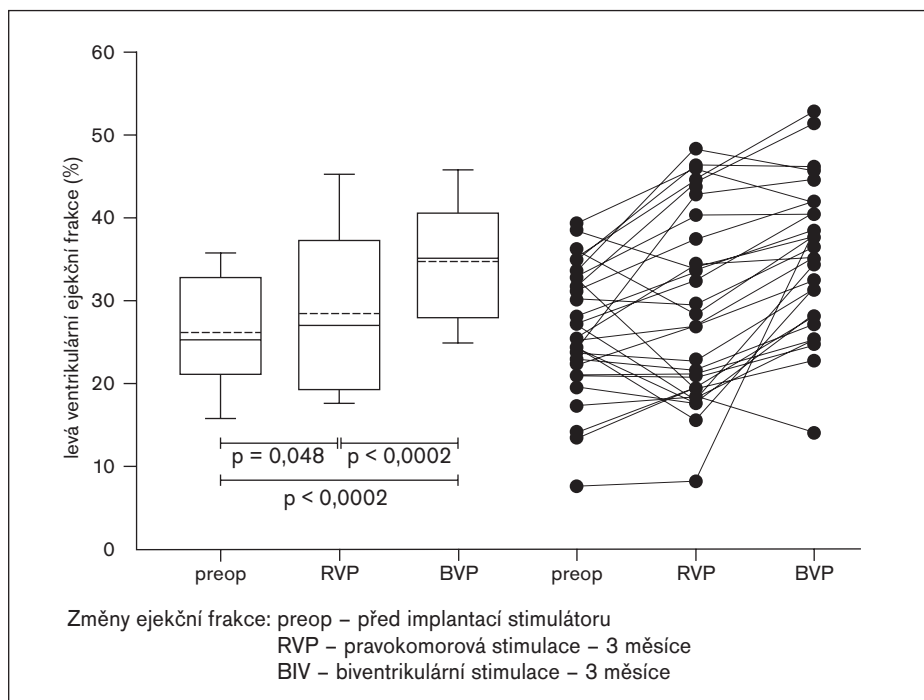
**Biventrikulární vs pravokomorová stimulace u standardních indikací a levokomorové dysfunkce**

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)	neuveдено	2 405 (743–7 783)	1 667 (521–5 334)	0,002
dotazník	neuveдено	31,2 + 20,7	25,3 + 18,1	0,001
pVO <sub>2</sub> max (ml/min/kg)	neuveдено	12,5 + 2,9	14,0 + 3,0	0,001

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



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

chou funkce levé komory (diastolický rozměr levé komory  $\geq 60$  mm; EF  $\leq 40$  %), kteří byli primárně indikováni ke kardiostimulaci pro symptomatickou bradykardií. 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 stimulator a u 6 konvenční 2duťinový 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 zvaženo 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 Patients 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.

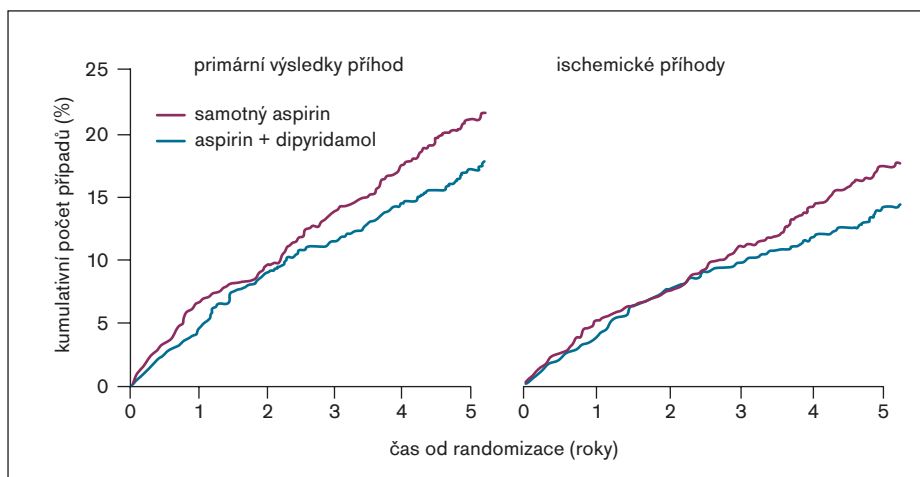
**Závěr:** Studie sice ukázala účinnost kombinace ASA a dipyridamolu v prevenci recidivy TIA nebo CMP, což potvrdila i následná metaanalýza všech dosavadních studií včetně studie

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	neuveдено

**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).

ESPRIT. Nutno však dodat, že studie ESPRIT byla otevřená a třetina nemocných léčených kombinací 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 (atenolol 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 kombinaci léčby 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.

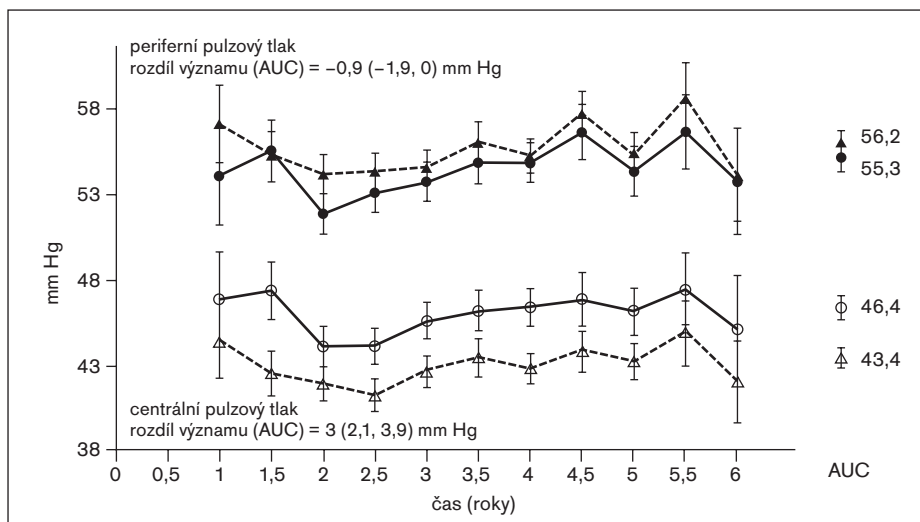
### Literatura

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. CAFE: 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 Alx (%)	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: Alx =  $(\Delta P/PP) \times 100$ .



**Graf 5. CAFE: 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 zaslány 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 % betablokátoři. 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

**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

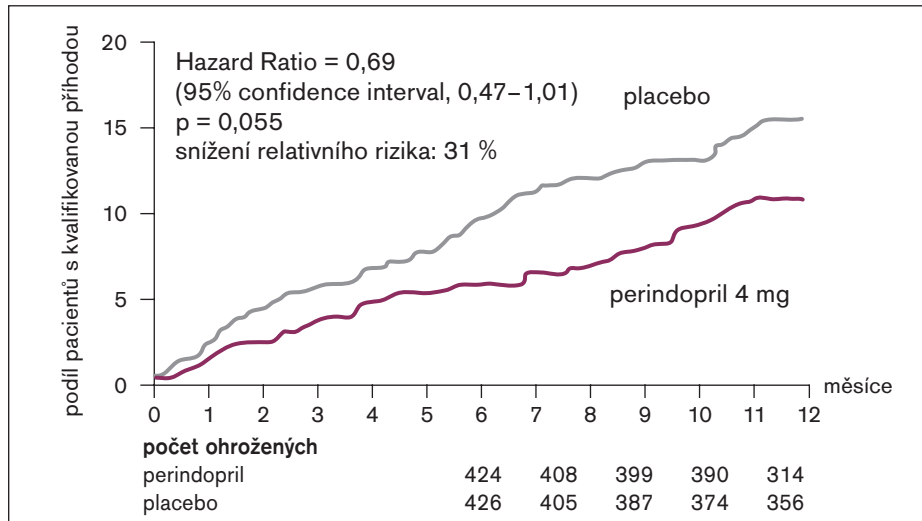
a/nebo ischemickou chorobou srdeční mají být léčeni ACEI a/nebo AIIA. Doba sledování byla 12 měsíců.

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*



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

**prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.<sup>1</sup>**  
**prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>1. interní kardiologická klinika  
 LF MU a FN U sv. Anny, Brno

<sup>2</sup>Interní kardiologická klinika  
 LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice