

Niektoré prekvapivé výsledky dlhoočakávaných štúdií (Late breaking trials) z 57. výročného kongresu American College of Cardiology

1. – 3. apríl 2008, Chicago, USA

V pondelok 31. marca 2008 v sekcii „Late breaking trials“ bola prezentovaná na 57. výročnom kongrese American College of Cardiology v Chicagu jedna z najviac očakávaných klinických štúdií **ONTARGET** (The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), výsledky ktorej prezentoval hlavný investigátor štúdie **Salim Yusuf (McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada)**. V štúdií bolo celkovo sledovaných 25 620 pacientov s koronárnou chorobou srdca alebo cukrovkou a ďalšími kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, ktorí boli randomizovaní na liečbu ramipril (RAM) plus telmisartan (TEL) placebo, ramipril plus telmisartan alebo ramipril placebo plus telmisartan. Po dvojtýždňovej úvodnej perióde sa zvýšila dávka RAM z 2,5 mg na 5,0 mg denne, kým TEL sa podával pri dávke 40 mg denne. Následne sa dávka RAM zvyšovala na 10 mg a TEL na 80 mg denne. Priemerná dĺžka sledovania bola 56 mesiacov. Hodnoty krvného tlaku klesli priemerne o 6,9/5,2 mmHg v skupine pacientov užívajúcich TEL v porovnaní s poklesom 6,0/4,6 mmHg v skupine s RAM (rozdiel 0,9/0,6 mmHg v prospech TEL). Najvýraznejší pokles bol v skupine užívajúcich kombinovanú terapiu (o 8,4/6,0 mmHg), čo predstavovalo pokles o 2,4/1,4 mmHg viac ako v ramene s RAM. V ramene s RAM dochádzalo aj k signifikantne častejšiemu prerušeniu liečby ako v ramene s telmisartanom. Najčastejším dôvodom prerušenia liečby pri TEL bola hypotenzia (v porovnaní s RAM [RR] = 1,54, $p = 0,0001$), väčšinou však išlo o veľmi mierne symptómy hypotenzie. Výskyt synkop nebol medzi týmito skupinami signifikantne odlišný (RR = 1,27, $p = NS$). Na druhej strane pacienti užívajúci TEL vykázali signifikantne nižšiu mieru prerušenia liečby v dôsledku kašľa (RR = 0,26, $p < 0,0001$) a angioedému (RR = 0,44, $p = 0,0115$). Celková miera prerušenia liečby bola signifikantne nižšia pri TEL ako pri RAM (RR = 0,94, $p = 0,02$).

Primárny endpoint kardiovaskulárnej smrti, infarktu myokardu (IM), mŕtvice alebo hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie sa vyskytol v ramene s RAM v 16,5 % a v ramene s TEL 16,7 %, čo predstavuje hodnotu $p = 0,0038$ pre non-inferioritu. Na vyhodnotenie non-inferiority sa použil výsledok primárneho endpointu v štúdií HOPE, t. j. kardiovaskulárnej smrti, infarktu myokardu alebo mŕtvice ($p = 0,0009$). Primárny endpoint v kombinovanom ramene TEL + RAM bol 16,3 %, teda nedosiahol sa žiadaný dlhotrvajúci klinický benefit z kombinácie oproti monoterapii. Navyše, prerušenie liečby bolo pri kombináčnej liečbe signifikantne častejšie ako pri monoterapii (oproti RAM, $p < 0,0001$) s takmer trojnásobne vyšším výskytom hypotenzie ($p < 0,0001$), vrátane dvojnásobného výskytu synkopy ($p = 0,032$), trojnásobného výskytu hnačky ($p = 0,0001$) a 1,5-násobného zvýšenia poškodenia obličiek.

Profesor Yusuf zdôraznil, že štúdia nemala dostatočnú štatistickú silu preukázať rozdiely v primárnych endpointoch, ktoré by sa očakávali v dôsledku signifikantnej redukcie TK v kombináčnej terapii. Možno je, že ďalšie benefity sa zistia pri podskupinovej analýze, tieto výsledky zatiaľ nie sú k dispozícii. Pre väčšinu pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom bez dokázaného chronického srdcového zlyhávanía (CHSZ) však kombináčnú terapiu nemožno v súčasnosti odporúčať.

Na záver autor zdôraznil, že TEL je evidentne „non-inferiorný“ oproti RAM, pričom 95 – 100 % benefitov sa zachovalo. TEL preukázal konzistentné výsledky vo všetkých sekundárnych endpointoch i v podskupinách. Ukázal sa mierne superiorný v lepšej tolerabilite (menej kašľa a angioneurotického edému, viac ľahkých hypotenzných symptómov – bez rozdielu o výskyte závažných hypotenzií). Kombináčná liečba však nevedla k redukcii primárneho endpointu, navyše viedla k signifikantne vyššiemu počtu nežiaducich účinkov.

Nigel Beckett (Imperial College, London, UK) prezentoval výsledky zaujímavej, možno i trochu kontroverznej štúdie zameranej na antihypertenzívnu liečbu u veľmi starých osôb **HYVET** (HYpertension in the Very Elderly Trial). Na úvod treba poznamenať, že štúdia bola predčasne zastavená v júli 2007, pretože plánovaná interim analýza ukázala signifikantnú redukciiu primárneho endpointu i celkovej mortality. Autor zdôraznil, že dôkazy o liečbe hypertenzie vo veku nad 80 rokov nie sú jednoznačné, a nie je úplne jasné ako intenzívna má byť táto liečba.

Autori do sledovania zaradili spolu 3 485 osôb vo veku 80 rokov a viac so systolickým tlakom (TKs) krvi 160 – 199 mmHg a diastolickým (TKd) < 110 mmHg, ktorých následne randomizovali na liečbu indapamidom, s alebo bez peridoprilu alebo na placebo. Všetci museli mať TKs v stoji < 140 mmHg, porážku minimálne viac ako pred pol rokom, pacienti s demenciou alebo takí, čo vyžadovali dennú starostlivosť, boli vylúčení. Priemerný vek celého súboru bol 84 rokov, priemerný TKs na začiatku štúdie bol 173/91 mmHg; približne 8,5 % malo ortostatickú hypotenziu, tretina mala izolovanú systolickú hypertenziu a 65 % užívalo alebo predtým užívalo antihypertenzívnu liečbu. V ramene s aktívnou liečbou pacienti užívali pomaly sa uvoľňujúci indapamid v dávke 1,5 mg denne, ak bolo potrebné následne perindopril, najprv 2 mg, respektíve následne 4,0 mg denne na dosiahnutie cieľových hodnôt TKs 150/80 mmHg. Po dvoch rokoch sledovania TKs poklesol o 15 mmHg a TKd o 6 mmHg u osôb s aktívnou liečbou oproti skupine s placebom. Kým v aktívnom ramene dosiahlo cieľové hodnoty TK 48 % osôb, v ramene s placebom 19 %. Počas priemerného času sledovania 1,8 rokov sa dosiahla 30 % relatívna redukcia primárneho endpointu všetkých porážok v aktívnom ramene (rozdiel však nedosiahol štatistickú významnosť). Celková mortalita však bola signifikantne znížená o 21 % ($p = 0,019$). Až 57 % porážok bolo fatálnych, pričom 39 % redukcia fatálnych porážok bola tiež štatisticky vysoko signifikantná ($p = 0,046$). Ďalej, vysoko signifikantná bola 64 % (!) redukcia CHSZ, ($p < 0,0001$) v aktívnom ramene. Beckett zdôraznil, že benefity boli pozorovateľné už v prvom roku liečby. Súčasne v ramene s aktívnou liečbou bolo signifikantne menej závažných nežiaducich účinkov ako v skupine s placebom (448 vs 358, $p = 0,001$). Autor na záver prezentácie konštatoval, že nikdy nie je neskoro začať antihypertenzívnu liečbu, a to aj vo vysokom veku.

Dizajn tejto štúdie prekvapil viacerých v auditórii. Som presvedčený, že v krajinách EÚ by štúdia liečby arteriálnej hypertenzie (priemerný TKs 173/91 mmHg !!!), ktorá porovnáva aktívnu liečbu s placebom, veľmi ťažko

prešla etickými komisiami (2/3 pacientov bolo rekrutovaných z Číny, veľká časť z Buharska a Rumunska, z UK iba 80 pacientov...). Preto aj samotné výsledky vôbec nie sú prekvapivé – až 57 % porážok bolo fatálnych !!, adekvátnejšia kontrola TK viedla k dramatickej redukcii CHSZ a štúdia musela byť predčasne pozastavená.

V Chicagu zazneli aj ďalšie mimoriadne očakávané podrobnosti štúdie **ENHANCE** (Effect of Combination Ezetimibe and High-Dose Simvastatin versus Simvastatin Alone on the Atherosclerotic Process in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia), ktorej výsledky boli už publikované. Výsledky prezentoval **John Kastelein (University of Amsterdam, Holandsko)**. Štúdia zahrnuje sledovanie 720 pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou, ktorí boli randomizovaní na simvastatín 80 mg plus placebo alebo simvastatín 80 mg plus ezetimib 10 mg počas jedného roka. Primárny endpoint predstavovala zmena hrúbky pomeru intímy a medie na artérii karotis (carotid artery intima-media thickness, CIMT), meraná použitím duplexnej ultrasonografie. Hladina LDL cholesterolu bola významne viac znížená po jednom roku u pacientov užívajúcich kombináciu terapií ako v monoterapii simvastatínom na 178 mg/dl oproti redukcii 125 mg/dl, relatívna redukcia 16,5 % ($p < 0,01$). Súčasne sa v kombináčnej liečbe pozorovali významnejšie redukcie v hladinách triacylglycerolov a apolipoproteínov B, oproti monoterapii simvastatínom na úrovni 29,8 % versus 23,2 % a 46,7 % versus 33,1 % (obidve $p < 0,01$). Pri kombináčnej liečbe bol vzostup HDL cholesterolu bol vyšší na úrovni 10,2 % vs 7,8 % ($p = 0,05$) a redukcia hladín CRP bola tiež vyššia ($p < 0,01$) ako v monoterapii. Napriek všetkým významným zlepšeniam parametrov lipidového spektra a hladín CRP kombináčna liečba nevedla k redukcii CIMT oproti monoterapii. Priemerná zmena CIMT bola pri kombináčnej liečbe 0,0111 mm, kým pri monoterapii statínom 0,0058 mm ($p = \text{NS}$). Priemerné maximálne zmeny CIMT tiež neboli významne odlišné v sledovaných liečebných ramenách (0,0175 mm a 0,0105 mm). Bezpečnostné profily oboch skupín boli porovnateľné, liečba bola dobre tolerovaná.

Najpravdepodobnejšie vysvetlenie týchto „kontroverzných“ náleзов vidí autor štúdie Kastelein v tom, že išlo o aktuálne „príliš nízko rizikóvu populáciu“, ktorá už predtým užívala statínovú liečbu, čo mohlo spôsobiť zníženie rozsahu sledovanej regresie aterosklerózy. Oponoval názoru prezentovanému v editoriali časopisu NEJM autorov Grega Browna (University of Washington, Seattle, USA) a Allena Taylora (Walter Reed Army

Medical Center, Washington, DC), že kombináčna liečba neukázala žiadny benefit, dokonca ani medzi 19 % pacientov, ktorí nebrali statíny pri vstupe do štúdie. Pripustil však, že benefit agresívnej redukcie LDL cholesterolu zostáva zatiaľ stále nejasný. V následnej diskusii po prezentácii oponent Harlan Krumholz (Yale University, New Haven, Connecticut, USA) oznámil auditoriu, že išlo o negatívnu štúdiu, ktorá môže zmeniť súčasnú klinickú prax. Konštatoval, že štúdia nepreukázala žiadne dôkazy, ktoré by oprávňovali ďalšie používanie tohto lieku, a preto odporúča vrátiť sa k statínom, pri ktorých sú údaje jednoznačné. Zrejme podrobnejšie výsledky prinesú až morbi-mortalitné štúdie, ktoré v súčasnosti prebiehajú.

Positívnu statínovú štúdiu s rosuvastatínom prezentovala **Christie M. Ballantyne (Baylor College of Medicine nad Methodist DeBakey Heart and Vascular Center, Hopuston, Texas)**. V štúdiu **ASTEROID** (Effect of Rosuvastatin Therapy on Coronary Artery Stenoses in the ASTEROID Trial) bolo zaradených 507 pacientov s angiograficky dokázanou KCHS (> 25 % koronárnej stenózy), ktorí užívajú rosuvastatín 40 mg denne. Zaslpené tzv. core laboratórium analyzovalo použitím IVUS-u minimálny diameter lúmenu KA (MLD) a percento diameteru stenózy pre každý koronárny segment pri vstupe do sledovania a po 24 mesiacoch. Liečba 40 mg rosuvastatínu denne viedla k redukcii LDL cholesterolu o > 52 % a zvýšila HDL cholesterol o 14 %. Celkovo bolo vyhodnotených 292 koronárnych angiogramov so 613 bazálnymi stenózami. Priemerné MLD sa zvýšilo z $1,65 \pm 0,36$ mm na $1,68 \pm 0,38$ mm ($p < 0,001$), a priemerné percento diameteru stenózy sa znížilo z $37,3 \pm 8,4$ % na $36,0 \pm 10,0$ % ($p < 0,001$). Rosuvastatín viedol k redukcii percenta diameteru stenózy, ako aj k redukcii priemerného subsegmentálneho a celkového objemu aterosklerotického plaku pri koronárnej ateroskleróze. Treba však počkať na kompletne výsledky štúdie **AURORA**, ako aj výsledky štúdie **JUPITER**, ktorá analyzuje aj mortalitné údaje vzhľadom na posúdenie klinických benefitov liečby rosuvastatínom.

doc. MUDr. Gabriel Kamenský, CSc, FESC
ONKD, V. interná klinika, FNSP Bratislava, Ružinov

Tlačová správa Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC Press Release)

Stanovisko ESC k výsledkom štúdie ENHANCE (4. február 2008)

V poslednom období v médiách zaznelo viacero kontroverzií týkajúcich sa efektívnosti kombinácie ezetimibu so simvastatínom oproti vysokej dávke simvastatínu u pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou.

Európska kardiologická spoločnosť upozorňuje pacientov, aby nerobili žiadne rozhodnutia bez predchádzajúcej diskusie so svojim lekárom. Pacienti s vysokými hladinami cholesterolu by nemali prestať užívať predpísanú liečbu. Štúdia ENHANCE (Effects of Combination Ezetimibe and High-Dose Simvastatin versus Simvastatin Alone on the Atherosclerotic Process in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia) je iba jednou z mnohých štúdií s použitím ezetimibu. Tejtó problematike sa budú v najbližšom období osobitne venovať viaceré popredné kardiologické časopisy ESC, ako aj nadchádzajúci kongres ESC v Mníchove.

Autori: ESC Press Office
press@escardio.org
+33 4 9294 8627