

Jak je to s betablokátory u srdečního selhání ve světle studie COMET?

J. Vítovec, J. Špinar



Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc. absolvoval lékařskou fakultu v Brně v roce 1975 a nastoupil jako sekundární lékař na I. interní kliniku FN Pekařská 53 v Brně a v roce 1981 přešel na II. interní kliniku, kde pracoval jako klinický farmakolog na kardiologické JIP pod vedením prof. Štejfky. Postupně složil atestace z I. a II. stupně z vnitřního lékařství, z klinické farmakologie a z kardiologie. Hodnost kandidáta lékařských věd obhájil v roce 1988, habilitoval na LF MU v roce 1996 a jmenován profesorem vnitřního lékařství v roce 2001. Jeho hlavní odborné a vědecké zájmy jsou kardiiovaskulární farmakologie, intenzivní kardiologická péče, srdeční selhání a hypertenze. Je členem International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy, Fellow of European Society of Cardiology, členem výboru České kardiologické společnosti, České společnosti pro hypertenzi. Je autorem a spoluautorem 12 monografií a více než 130 publikací v odborném tisku. Je členem redakční rady Cor et Vasa, Circulation-CZ, Kardiologické revue. Od roku 2002 je přednostou 1. interní kardiologické kliniky FN u sv. Anny v Brně.

Klíčová slova

srdeční selhání – karvedilol – metoprolol

Souhrn

Dle doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání jsou pro léčbu srdečního selhání určeny pouze tři betablokátory, které mají oporu ve velkých klinických studiích: bisoprolol, karvedilol a metoprolol. Dle řady malých srovnávacích studií karvedilolu s metoprololem (povětšinou neretardovaným) byly zjištěny trendy k lepší hemodynamické odpovědi po neselektivním karvedilolu, který má navíc vazodilatační a antioxidantní účinky. První mortalitní studie, která srovnávala přímo neretardovaný metoprolol s karvedilolem – COMET, ukázala, že při podávání karvedilolu v průměrné dávce 42 mg byla nižší úmrtnost než při podávání neretardovaného metoprololu v průměrné dávce 85 mg. Tato studie však vyvolala řadu rozpaků, které nastíníme. Pro klinickou praxi nadále budeme v léčbě chronického srdečního selhání používat jak karvedilol, bisoprolol a metoprolol ZOK, a nebudeme podávat žádný neretardovaný metoprolol či jiný betablokátor, který nemá příznivá mortalitní data.

Keywords

heart failure – carvedilol – metoprolol

Summary

According to the recommendations for the diagnostics and treatment of chronic heart failure there are only three beta-blockers assigned for the chronic heart failure treatment, supported by large clinical studies: bisoprolol, carvedilol and metoprolol. According to the series of small comparative studies of carvedilol with metoprolol (mostly non-retarded) there were found the trends for better haemodynamic response after non-selective carvedilol, which has in addition vasodilative and antioxidative effects. First mortality study comparing directly non-retarded metoprolol with carvedilol COMET showed that carvedilol in average dose of 42 mg had lower mortality than non-retarded metoprolol in average dose of 85 mg. However, that study induced many hesitations we are going to outline further. For clinical practice we will continue using carvedilol, bisoprolol and metoprolol ZOK in chronic heart failure treatment and we will not administer any non-retarded metoprolol or other beta-blocker the mortality data of which are not positive.

Studie CAPRICORN, COPERNICUS, CIBIS II a MERIT_HF jasně prokázaly, že karvedilol, bisoprolol a metoprolol snižují celkové i kardiiovaskulární riziko úmrtí u chronického srdečního selhání (CHSS) a zabraňují další

progresi dysfunkce levé komory [4,5,10,15,20]. Studie BEST s bucindololem (neselektivní betablokátor s mírnými přímými vazodilatačními účinky a vnitřní sympatickou aktivitou – ISA) však naznačila, že ne všechny betablo-

kátory budou stejně účinné v léčbě srdečního selhání. I když na obranu bucindololu a střízlivého pohledu na výsledky klinických studií dopadla studie BEST statisticky nevýznamně ve prospěch bucindololu [3]. Koncem minulého století byla publikována řada prací, které shrnul ve své meta-analýze Packer et al. Srovnal různé studie metoprololu tartatu v neretardované formě a karvedilolu, a tato meta-analýza ukázala příznivější účinek karvedilolu na zvýšení ejekční frakce a další ukazatele funkce levé komory [9,11]. Všechny články na téma, který betablokátor u srdečního selhání je neúčinnější, však končily tím, že rozhodnutí přinese studie COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial). Rozhodnutí sice přinesla, ale nastolila ještě více otázek [1,16].

Studie COMET srovnávala karvedilol s neretardovaným metoprolol tartatem u nemocných s městnavým srdečním selháním [12]. Bylo zařazeno 3 029 nemocných, bližší charakteristiku souboru podává tab. 1. Maximální dávka byla u karvedilolu 2krát 25 mg a u metoprololu 2krát 50 mg, průměrné dávky byly 42 mg resp. 85 mg.

Studie trvala průměrně 58 měsíců a primární cíl ohledně celkové úmrtnosti hovoří ve prospěch karvedilolu, pokles rizika úmrtí o 17,2 % ($p=0,0017$) a kombinovaný cíl (riziko úmrtí nebo hospitalizace) o 6,3 % (ns). I v podskupinách (věk, pohlaví, NYHA, etiologie, EF pod 0,25, diabetes) bylo snížení úmrtí vyšší po karvedilolu ve srovnání s metoprololem. Samozřejmě, že tento příznivý účinek karvedilolu je při srovnání s neretardovaným metoprololem v nízké dávce max. 2krát 50 mg (obr. 1, tab. 2.).

Studie byla původně uspořádána jako tzv. superiority trial, kde se předpokládá 20% rozdíl v úmrtnosti mezi jednotlivými betablokátory. Aby studie mohla být takto hodnocena, musí se použít rovnocenné dávky obou léků. Dávku metoprololu 2krát 50 mg vybrala Steering Committee na základě snížení zátěžové tepové frekvence, která byla obdobně snížena jako po karvedilolu 2krát 25 mg. Tyto závěry však nejdě přenášet na retardovaný metoprolol sukci-

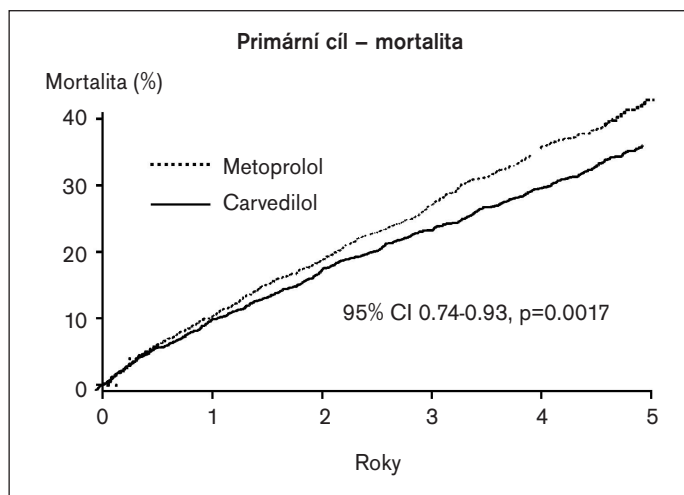
Tab. 1. Charakteristika souboru.

charakteristika	karvedilol (1511)	metoprolol (1518)
Věk	61,6	62,3
BMI (kg/m ²)	26,9	26,8
ICHS (%)	52	54
DKM (%)	44	44
Hypertenze (%)	18	18
Diabetes (%)	23,8	24,4
Trvání CHSS (měsíce)	42,6	42,2
Ejekční frakce	0,26	0,26
Tepová frekvence	81	81
Systolický TK (mm Hg)	126	126
Diastolický TK (mm Hg)	77	77
NYHA třída (%) II/III/IV	48/48/3	49/47/4
Diuretika (%)	99	99
ACE-I/ARB (%)	98	98
Digitalis (%)	61	58
Spironolakton (%)	11	11
ASA (%)	35	35
Statiny (%)	20	22

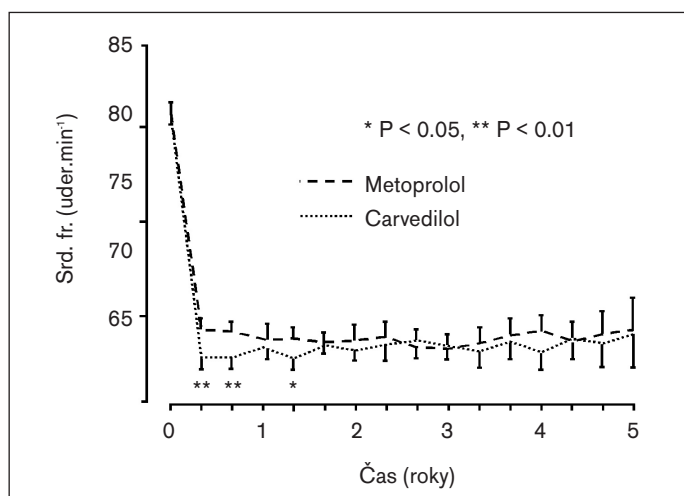
nat ZOK (CR/XL) v dávce 200 mg, který byl použit ve studii MERIT_HF. Nabízí se otázka, zda-li forma i dávka metoprololu byla vybrána účelově. První nemocný byl zařazen v prosinci 1996, kdy ještě nebyly známy výsledky studie MERIT_HF, a předchozí data ze studie MDC prokazovala účinnost i u neretardovaného metoprolol tartatu, takže z tohoto pohledu byl metoprolol tartat v uvedené dávce vybrán správně [2,6,8,17,18,20]. Byla však známa i studie Snadberga et al z roku 1988 srovnávající farmakokinetiku neretardovaného metoprololu a retardované formy ZOK (zero order kinetics) a byla ukázána příznivější farmakokinetická data bez výkyvů po dobu 24 hodin [13] a potvrzena dalšími recentními studiemi u nemocných se srdečním selháním [2,8,21,22]. Nakonec i pokles srdeční frekvence ve studii COMET v prvních 18 měsících byl statisticky významnější po karvedilolu než po metoprololu, což dokazuje, že dávka karvedilolu, co se týká β_1 blokády, byla vyšší (obr. 2). Také pokles systolického krevního tlaku po karvedilolu ve srovnání s metoprololem byl od 4. měsíce signifikantně větší po celou dobu studie. Další otázkou je

úloha β_2 a α_1 receptorů, které jsou sice u nemocných se srdečním selháním zvýšeny (50 % β_1 a 50 % $\beta_2+\alpha_1$). O α_1 blokádě víme, že u nemocných se srdečním selháním ovlivňuje mortalitu spíše negativně ve studii ALLHAT (25) nebo neutrálně ve studii V-HeFT I (26) a β_2 blokáda je také v klinickém kontextu ovlivnění mortality u srdečního selhání malá [23,24]. Je to dáno tím, že noradrenalin má vysokou vazební afinitu vyšší k β_1 receptorům než $\beta_2+\alpha_1$ (v poměru 20:1:2) [24]. Z těchto důvodů se jeví hlavní příznivý účinek karvedilolu právě jeho blokádou β_1 receptorů.

Jaký závěr můžeme na základě současných znalostí a závěrů studie COMET provést? Karvedilol jako neselektivní betablokátor s antioxidačním a vazodilatačním účinkem se jeví jako komplexnější ve svých farmakologických vlastnostech i klinické účinnosti než



Obr. 1. Celková úmrtnost.



Obr. 2. Změny srdeční frekvence ve studii COMET.

neretardovaný metoprolol, což potvrdila studie COMET. Při přímém srovnání bylo 17% snížení rizika úmrtí po 42 mg karvedilolu ve srovnání s 85 mg neretardovaného metoprololu. Tyto výsledky nelze přenášet na metoprolol ZOK, který má jednoznačná data ze studie MERIT_HF. A tak můžeme konstatovat, že jsou vhodné pro nemocné s chronickým srdečním selháním jak neselektivní vazodilatační a antioxidační karvedilol, tak selektivní β_1 retardovaný metoprolol ZOK či bisoprolol v maximálně tolerované dávce (50 mg karvedilolu, 200 mg metoprololu ZOK a 10 mg bisoprololu). Stejně tak můžeme konstatovat, že

Tab. 2. Hlavní výsledky studie COMET.

Primární cíle	karvedilol	metoprolol	hazard ratio	95% CI	P
Maximální dávka	2× 25 mg	2× 50 mg			
Průměrná dávka	42 mg	85 mg			
Mortalita	512/1511 (33,9%)	600/1518 (39,5%)	0,828	0,736–0,932	0,0017
Mortalita nebo hospitalizace	1116/1511 (73,9%)	1160/1518 (76,4%)	0,937	0,863–1,018	0,1222

nevhodný je neretardovaný metoprolol tartat, který je bohužel zatím často v této indikaci předepisován (14,19) a jednoznačně musíme ze své praxe v léčbě srdečního selhání vyloučit všechny formy všech neretardovaných metoprololů a také nepodávat jiné betablokátory, které nemají data z klinických studií.

Literatura

- Adams KF, jr. Which beta-blocker for heart failure? *Am Heart J* 2001;141: 884–888.
- Andersson B, Aberg J, Lindelow B et al. Dose-Related Effects of Metoprolol on Heart Rate and Pharmacokinetics in Heart Failure. *J Cardiac Failure* 2001; 7: 311–317.
- BEST Trial Investigators. A trial of beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1659–1667.
- CAPRICORN Investigators: Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385–1390.
- CIBIS-II Investigators and Committees : The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
- Di Lenarda A, De Maria R, Gavazzi A et al. Metoprolol in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Heart* 1998; 79: 337–344.
- Johnsson G, Jrdo L, Lundborg P et al. Plasma levels and Pharmacological effects of metoprolol administered as controlled release(Durules) and ordinary tablets in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1980; 18: 292–297.
- Kukin ML, Mannino MM, Freudemberger RS et al. Hemodynamic comparison of twice daily metoprolol tartrate with once daily metoprolol succinate in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 45–50.
- Kukin ML, Kalman J, Charney RH et al. Prospective randomised comparison of the effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. *Curculation* 1999; 99: 2645–51.
- Packer M, Coats AJS, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *Engl J Med* 2001; 344: 1651–1658.
- Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA et al. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: Results of meta-analysis. *Am Heart J* 2001; 141: 899–907.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, Di Lenarda A for the COMET investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13.
- Sandberg A, Blomqvist I, Jonsson UE, Lundborg P. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of a New I Controlled Release Formulation of Metoprolol: A Comparison with Conventional tablets. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 33(suppl): S 9–S 14.
- Špinar J, Vítovec J. Euro Heart Survey – Heart Failure *Cor Vasa* 2001; 43: K202.
- The MERIT-HF Study Group: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart failure (MERIT-HF). Mortality study. *Lancet* 1999; 353: 2001– 2007.
- Vítovec J, Špinar J. Jsou betablokátory v léčbě srdečního selhání stejně účinné? *CorVasa* 2002; 44: 209–210.
- Vítovec J, Špinar J. Který betablokátor u srdečního selhání. Studie COMET dala jasnou odpověď? *CorVasa* 2003, 45: 527–528.
- Waagstein F, Bristol MR, Swedberg K et al. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441–46.
- Widimský J, Lánská V, Magulová D, Sachová M. Průzkum stavu aktuální praxe diagnostiky a léčby srdečního selhání v ordinacích všeobecných lékařů v České a Slovenské republice v roce 1999. *CorVasa* 2001; 43: 345–352.
- Widimský J. Beta-blokátory v léčbě chronického srdečního selhání. *Kap Kardiol* 2003; 5: 122–126.
- Wieselgren I, Lundborg P, Sandberg A et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Metoprolol Controlled Release (CR/ZOK) 50 mg in Young Subjects. *J Clin Pharmacol* 1990; 30(Suppl): S28–S32.
- Wikstrand J, Anderson B, Kendall MJ et al. Pharmacokinetic Considerations of Formulation: extended-Release Metoprolol Succinate in the Treatment of Heart Failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41: 151–157.
- Massie BM. A Comment on COMET: How to interpret a Positive Trial? *J Card Failure* 2003; 9: 425–428.
- Bristow MR, Feldman AM, Adams KF et al. Selective Versus Nonselective β -blockade for Heart Failure Therapy: Are There Lessons to Be Learned From the COMET Trial? *J Card Failure* 2003; 9: 444–453.
- ALLHAT – Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288, 2981–2997.
- Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547–1552.

*Doručeno do redakce
Přijato k otištění po recenzi*

Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.¹
***Prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.²**

¹ 1. interní kardiologická klinika
LF MU a FN u sv. Anny, Brno
² Interní kardiologická klinika
LF MU a FN Brno-Bohunice