

Který betablokátor u srdečního selhání? Studie COMET – dala jasnou odpověď?

Jiří Vítovec, Jindřich Špinar*

I. interní kardiologická klinika, *II. interní klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny
a Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno, Česká republika

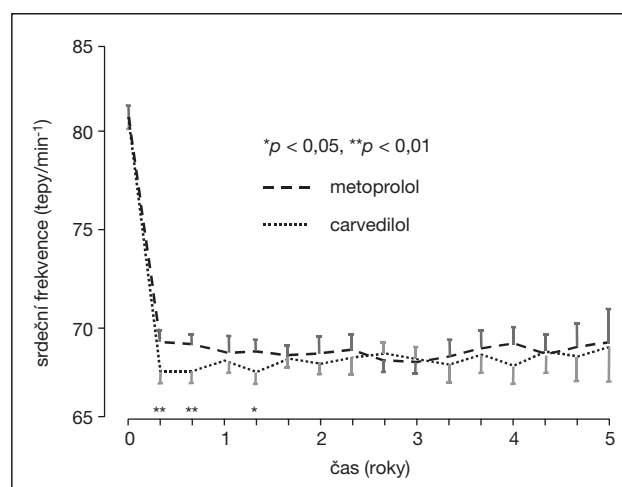
Před více než rokem jsme zde napsali článek^(1,6) na téma srovnatelné účinnosti betablokátorů (BB), které byly použity v klinických studiích, kde primárním cílem byla úmrtnost: Studie CAPRICORN, COPERNICUS, CIBIS II a MERIT-HF jasně prokázaly, že carvedilol, bisoprolol a metoprolol snižují celkové i kardiovaskulární riziko úmrtí u chronického srdečního selhání (CHSS) a zabraňují další progresi dysfunkce levé komory.^(4,5,10,15) Studie BEST s bucindololem (neselektivní betablokátor s mírnými přímými vazodilatačními účinky a vnitřní sympatickou aktivitou – ISA) však naznačila, že ne všechny betablokátoři budou stejně účinné v léčbě srdečního selhání.⁽³⁾ Experimentální práce ukázaly farmakologickou výhodu neselektivního carvedilolu s mírným účinkem blokujícím α -receptory a antioxidačním, antiendotelinovým a antiproliferativním působením ve srovnání s čistě β 1-selektivním metoprololem.^(2,1) Poté byla publikována řada prací, které shrnul ve své metaanalýze Packer a spol., což byly různé srovnávací studie metoprololu tartatu v neretardované formě a carvedilolu, a tato metaanalýza ukázala příznivější účinek carvedilolu na zvýšení ejekční frakce levé komory,⁽¹¹⁾ v dalších ukazatelích jako např. VO_{2max} , oxidační stress nebyl sledován. Přímé srovnání metoprolol tartatu a metoprolol sukcinatu a taktéž metoprolol tartatu a carvedilolu provedli Kucin a spol. a nenalezli významnější rozdíly v ovlivnění hemodynamiky.^(8,9) Všechny články na téma, který betablokátor u srdečního selhání je nejúčinnější, končily tím, že rozhodnutí přinese studie COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial).^(1,16)

A tak se čekalo s velkým napětím na výsledky této studie, která byla představena na evropském kongresu o srdečním selhání „Heart Failure 2003“ ve Štrasburku a současně byla publikována v Lancetu.⁽¹²⁾ Studie srovnává carvedilol s neretardovaným metoprolol tartatem u nemocných s městnavým srdečním selháním. Bylo zařazeno 3 029 nemocných, průměrného věku 62 let, NYHA II–IV, s ejekční frakcí pod 35 %, kteří byli sledováni od 47 do 71 měsíců, průměrně 58 měsíců, což představuje 14 621 pacientoroků. Primárním cílem byla buď celková úmrtnost

samoostatně, nebo spolu s jakoukoliv příčinou hospitalizace. Maximální dávka byla u carvedilolu 2krát 25 mg a u metoprololu 2krát 50 mg, průměrná dávka byla 42 mg, resp. 85 mg.

Výsledek týkající se celkové úmrtnosti hovoří ve prospěch carvedilolu, pokles rizika úmrtí o 17,2 % ($p = 0,0017$) a kombinovaného cíle o 6,3 % (bez statistické významnosti). Samozřejmě, že tento příznivý účinek carvedilolu je pouze při srovnání s neretardovaným metoprololem v nízké dávce maximálně 2krát 50 mg (tabulka I).

I když dávku metoprololu 2krát 50 mg vybrala Steering Committee na základě snížení zátěžové tepové frekvence, která byla obdobně snížena po 2krát 25 mg carvedilolu, nelze tyto závěry vyvozovat pro retardovaný metoprolol sukcinat ZOK (zero order kinetics) (CR/XL) v dávce 200 mg, který byl použit ve studii MERIT-HF. Nabízí se otázka, zda byla forma i dávka metoprololu vybrána účelově. První nemocný byl zařazen v prosinci 1996, kdy sice ještě nebyly známy výsledky studie MERIT-HF a předchozí údaje ze studie MDC prokazovala účinnost i u neretardovaného metoprolol tartatu, takže z tohoto pohledu byl metoprolol tartat v uvedených dávkách vybrán správně.^(6,17) Byla však známa i studie Snadberga a spol. z roku 1988, srovnávající farmakokinetiku neretardovaného metoprololu a retardované formy ZOK a byly



Obr. 1 Změny srdeční frekvence ve studii COMET

Adresa: prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny a LF MU, Pekařská 53, 656 91 Brno, Česká republika, jiri.vitovec@fnusa.cz

Tabulka I
Hlavní výsledky studie COMET

Primární cíle	Carvedilol	Metoprolol	Hazard ratio	95 % CI	p
Mortalita	512/1 511 (33,9 %)	600/1 518 (39,5 %)	0,828	0,736–0,932	0,0017
Mortalita nebo hospitalizace	1 116/1 511 (73,9 %)	1 160/1 518 (76,4 %)	0,937	0,863–1,018	0,1222

ukázány příznivější farmakokinetické údaje bez výkyvů po dobu 24 hodin⁽¹³⁾ a potvrzeny dalšími současnými studiemi u nemocných se srdečním selháním.^(2,19,20) Nakonec i pokles srdeční frekvence ve studii COMET (v prvních 18 měsících) byl statisticky významnější po carvedilolu než po metoprololu, což dokazuje, že dávka carvedilolu, pokud jde o blokádu β_1 , byla vyšší (obrázek 1).

Máme dvě zásadní námitky proti implicitním závěrům studie COMET: byl použit neretardovaný metoprolol tartat a byla zvolena nižší dávka metoprololu. Proto, podle našeho názoru, nelze tedy jednoznačně souhlasit s řešiteli studie COMET, že bychom měli nemocné se srdečním selháním léčit pouze carvedilolem a ostatní betablokátory nepoužívat.

Jaký praktický závěr můžeme na základě současných znalostí a závěrů studie COMET provést? Carvedilol jako neselektivní betablokátor s antioxidačním a vazodilatačním účinkem se jeví jako komplexnější ve svých farmakologických vlastnostech než neretardovaný metoprolol, což potvrdila studie COMET. A tak můžeme konstatovat, že jsou vhodné pro nemocné s chronickým srdečním selháním jak neselektivní vazodilatační a antioxidační carvedilol, tak selektivní β_1 retardovaný metoprolol ZOK či bisoprolol. Stejně tak můžeme konstatovat že nevhodný je neretardovaný metoprolol tartat, který je bohužel zatím často v této indikaci předepisován.^(14,18) Proto, vědomi si úskalí závěrů studie COMET, můžeme doporučit pro léčbu chronického srdečního selhání u lehčích forem chronické obstrukční plicní nemoci nebo u nemocných se sklonem k vyšší srdeční frekvenci retardovaný metoprolol SR či ER (nejlépe forma ZOK) či bisoprolol v maximálně tolerované dávce. Naopak pro nemocné s hypertenzí, ischemickou chorobou dolních končetin, těžším stupněm srdečního selhání, bude vhodnější carvedilol. A jednoznačně musíme ze své praxe v léčbě srdečního selhání vyloučit všechny formy neretardovaných metoprololů a také nepodávat jiné BB, o kterých nejsou údaje z klinických studií.

LITERATURA

- Adams KF, Jr. Which beta-blocker for heart failure? *Am Heart J* 2001;141:884–8.
- 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;7:311–7.
- BEST Trial Investigators. A trial of beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1659–67.
- CAPRICORN Investigators: Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385–90.
- 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;79:337–44.
- 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 Tox* 1980;18:292–7.
- Kukin ML, Mannino MM, Freudenberger 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. *Circulation* 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;344:1651–8.
- 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 l controlled release formulation of metoprolol: A comparison with conventional tablets. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;33 (suppl):S9–S14.
- 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;353:2001–7.
- Vítovec J, Špinar J. Jsou betablokátory v léčbě srdečního selhání stejně účinné? *Cor Vasa* 2002;44:209–10.
- Waagstein F, Bristol MR, Swedberg K, et al. Metoprolol in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993;342:1441–6.
- 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. *Cor Vasa* 2001;43:345–52.
- 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;41:151–7.
- Yoshikawa T, Port JD, Asanoo K, et al. Cardiac adrenergic receptor effects of carvedilol. *Eur Heart J* 1996;17:8–16.