

# COMET – Carvedilol or Metoprolol European Trial – mortalitní studie srovnávající dva betablokátory u srdečního selhání

Jiří Vítovec<sup>1</sup>, Jindřich Špinar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I. interní kardio-angiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>2</sup>II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

**Podán rozbor studie COMET, uvedena charakteristika souboru a výsledky, kdy carvedilol v dávce 42 mg měl nižší úmrtnost než neretardovaný metoprolol v dávce 85 mg.**

**Klíčová slova:** srdeční selhání, carvedilol, metoprolol.

Studie CAPRICORN, COPERNICUS, CIBIS II a MERIT\_HF jasně prokázaly, že carvedilol, bisoprolol a metoprolol-ZOK snižují celkové i kardiovaskulární 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 vasodilatačními účinky a vnitřní sympatickou aktivitou – ISA) však naznačila, že ne všechny betablokátory budou stejně účinné v léčbě srdečního selhání (3). Byla publikována řada prací, které shrnul ve své meta-analýze Packer a spol., což byly různé srovnávací studie metoprololu tartatu v neretardované formě a carvedilolu, a tato meta-analýza ukázala příznivější účinek carvedilolu na zvýšení ejekční frakce a další ukazatele funkce levé komory (9, 11). Všechny články na téma, který betablokátor u srdečního selhání je nejúčinnější, však končily tím, že rozhodnutí přinese studie COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial) (1, 16).

Tato studie srovnávala carvedilol s neretardovaným metoprolol tartatem u nemocných s městnavým srdečním selháním (12). Bylo zařazeno 3029 nemocných, bližší charakteristika souboru – viz tabulka 1. Maximální dávka byla u carvedilolu 2×25 mg a u metoprololu 2×50 mg, průměrné dávky byly 42 mg resp. 85 mg.

Studie trvala průměrně 58 měsíců a primární cíl ohledně celkové úmrtnosti hovoří ve prospěch carvedilolu, pokles rizika úmrtí o 17,2% ( $p = 0,0017$ ) a kombinovaný cíl (riziko úmrtí nebo hospitalizace) o 6,3% (bez

statistické významnosti). I v podskupinách (věk, pohlaví, NYHA, etiologie, EF pod 0,25, diabetes) bylo snížení úmrtí nižší po carvedilolu ve srovnání s metoprololem. Samozřejmě, že tento příznivý účinek carvedilolu je pouze při srovnání s neretardovaným metoprololem v nízké dávce max. 2×50 mg (obrázek 1, tabulka 2).

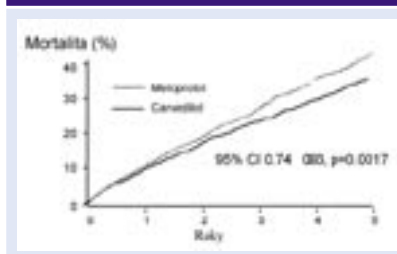
I když dávku metoprololu 2×50 mg vybrala Steering Committee na základě snížení záťažové tepové frekvence, která byla obdobně snížena jako po 2×25 mg carvedilolu, nelze tyto závěry vyvozovat pro retardovaný meto-

prolol sukcinat 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 sice 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 a spol. z roku 1988 srovnávající farmakokinetiku neretardovaného metoprololu a retardované formy ZOK (zero

**Tabulka 1. Charakteristika souboru**

charakteristika	carvedilol (1511)	metoprolol (1518)
věk	61,6	62,3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	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
spiro-lakton (%)	11	11
ASA (%)	35	35
statiny (%)	20	22

**Obrázek 1. Celková úmrtnost**



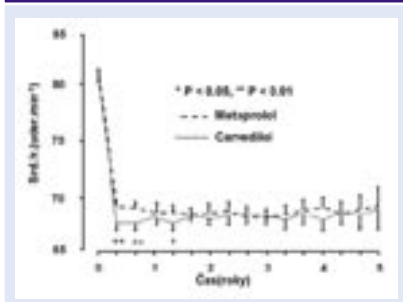
order kinetics) a byla ukázána příznivější farmakokinetická data bez výkyvů po dobu 24 hodin (13) a potvrzena dalšími recentními studii u nemocných se srdečním selháním (2, 8, 21, 22). Nakonec i pokles srdeční frekvence ve studii COMET, v prvních 18 měsících byl statisticky významnější po carvedilolu než po metoprololu, což dokazuje, že dávka carvedilolu, co se týká  $\beta_1$  blokády byla vyšší (obrázek 2).

Jaký závěr můžeme na základě současných znalostí a závěrů studie COMET provést?

**Tabulka 2. Hlavní výsledky studie COMET**

Primární cíle	Carvedilol	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

Obrázek 2. Změny srdeční frekvence ve studii COMET



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 vasodilatační a antioxidační carvedilol, tak selektivní  $\beta_1$  retardovaný metoprolol ZOK či bisoprolol v maximálně tolerované dávce. Stejně tak můžeme konstatovat, že nevhodný je neretardovaný metoprolol tartar, 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 betablokátor, které nemají data z klinických studií.

## Literatúra

- 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, 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: 2645–2651.
- 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): 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: 2001–2007.
- Vítovec J, Špinar J. Jsou betablokátor 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? *Cor vasa* 2003, 45: 527–528.
- Waagstein F, Bristol MR, Swedberg K, et al. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441–1446.
- 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: 345–352.
- 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.