proLékaře.cz | 19.8.2025

KLINICKÉ STUDIE I – TRITON; CORONA; ENHANCE

J. Vítovec, J. Špinar

TRITON – TIMI 38

Prasugrel vs klopidogrel u nemocných s akutním koronárním syndromem

(Prasugrel vs Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes)

Studie TRITON TIMI 38 byla přednesena na kongresu American Colleague of Cardiology v Orlandu v listopadu 2007 a současně byla publikována v časopise New England Journal of Medicine.

Do studie bylo celkem zavzato 13 608 nemocných s akutním koronárním syndromem a plánovanou perkutánní koronární intervencí (PCI). S nestabilní anginou či non STEMI bylo zařazeno 10 074 nemocných a 3 534 nemocných infarktem myokardu s ST-elevacemi. Nemocní dostali úvodní dávku prasugrelu 60 mg nebo klopidogrelu 300 mg kdykoliv mezi randomizací a do hodiny po PCI. Před randomizací musela být známa koronární anatomie (koronarografie), tak aby bylo jasné, že pacient je vhodný pro angioplastiku. Udržovací dávka prasugrelu byla 10 mg a klopidogrelu 75 mg. Kyselina acetylsalicylová byla podávávána otevřeně v dávce 75–162 mg. Kontrola po propuštění z nemocnice byla 30. den, 3. měsíc a ve 3měsíčních intervalech do 15. měsíce. Rozdělení nemocných do jednotlivých léčebných větví ukazuje tab. 1.

Tab. 1. Vstupní charakteristika ve studii TRITON TIMI 38.

	prasugrel N = 6 813	klopidogrel N = 6 795
nestabilní angina pectoris nebo NonSTEMI (%)	74	74
STEMI (%)	26	26
věk (roky – medián)	61	61
ženy (%)	25	27
BMI (kg/m^2 – medián)	28	28
běloši (%)	92	93
anamnéza		
hypertenze (%)	64	64
hypercholesterolemie (%)	56	56
diabetes mellitus (%)	23	23
kouření (%)	38	38
předchozí IM (%)	18	18
předchozí CABG (%)	8	7
provedená revaskularizace		
PCI (%)	99	99
CABG (%)	1	1
stent (%)	94	95
kovový stent (%)	48	47
léky uvolňující stent (%)	47	47

Tab. 2. Farmakologická léčba ve studii TRITON TIMI 38.

	prasugrel N = 6 813	klopidogrel N = 6 795
ACE-I nebo AT1 blokátor (%)	76	75
betablokátor (%)	88	88
statin (%)	92	92
blokátor vápníku (%)	18	17
kyselina acetylsalicylová (%)	99	99

Všichni nemocní měli povolenou maximální farmakoterapii pro akutní koronární syndrom, takže 66 % resp 65 % dostalo heparin, 9 % resp 8 % nízkomolekulární heparin a 3 % v každé skupině bivaluridin. Studijní medikace byla podána ve 26 % resp 25 % před PCI, v 73 % resp 74 % během PCI a v 1 % po PCI. O vysoké kvalitě léčby svědčí i farmakoterapie během hospitalizace (tab. 2).

Výskyt primárního cíle – výskyt kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody byl významně snížen ve skupině léčené prasugrelem (tab. 3).

Tento vynikající efekt byl částečně snížen výskytem krvácení, které bylo vyšší ve skupině s prasugrelem (tab. 4).

Výskyt primárního cíle a závažného krvácení (obr. 1)

Z pohledu toho nejpřísnějšího, tedy úmrtí, došlo ve studii k 16 úmrtím více na prasugrel než na klopidogrel v souvislosti s krvácením, počet kardiovaskulárních úmrtí byla ale o 17 nižší při léčbě prasugrelem a celkově počet úmrtí byl o 9 nižší při léčbě prasugrelem: 188 (3,0 %) vs 197 (3,2 %), p = 0,64. Z dalších ukazatelů je třeba ještě zmínit trombózu ve stentu, která byla u 68 (1,1 %) nemocných léčených

proLékaře.cz | 19.8.2025

Tab. 3. Hlavní výsledky studie TRITON TIMI 38.

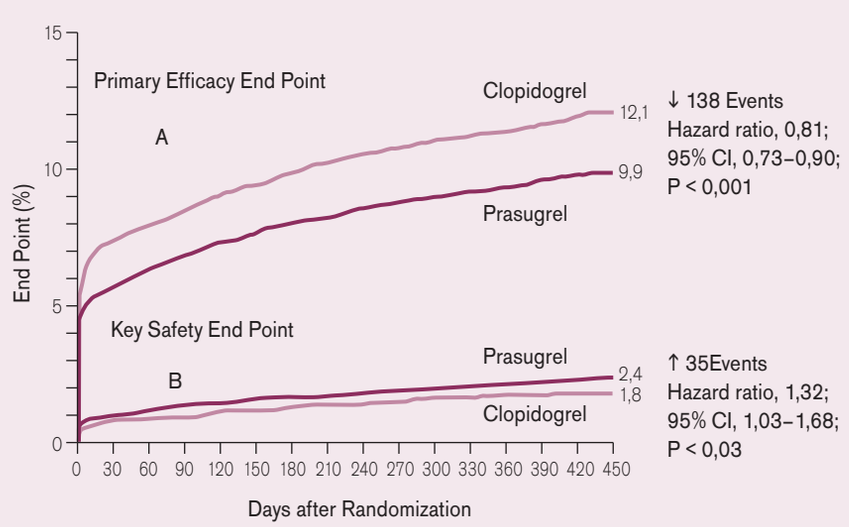
	prasugrel N = 6 813	klopidogrel N = 6 795	
kardiovaskulární mortalita, nefatální IM, CMP	643 (9,9 %)	781 (12,1 %)	< 0,001
kardiovaskulární úmrtí	133 (2,1 %)	150 (2,4 %)	0,31
nefatální IM	475 (7,3 %)	620 (9,5 %)	< 0,001
nefatální CMP	61 (1,0 %)	60 (1,0 %)	0,93
úmrtí celkově	188 (3,0 %)	197 (3,2 %)	0,64
kardiovaskulární úmrtí, nefatální IM a nutnost revaskularizace	652 (10,0 %)	798 (12,3 %)	< 0,001
úmrtí, nefatální IM a CMP	692 (10,7 %)	822 (12,7 %)	< 0,001
trombóza stentu	68 (1,1 %)	142 (2,4 %)	< 0,001

Tab. 4. Krvácení za hospitalizace ve studii TRITON TIMI 38.

	prasugrel N = 6 813	klopidogrel N = 6 795	P
TIMI velké krvácení bez vztahu k CABG n (%)	146 (2,4)	111 (1,8)	0,03
• ve vztahu k zákroku	45 (0,7)	38 (0,6)	0,45
• spontánní	92 (1,6)	61 (1,1)	0,01
• ve vztahu k traumatu	9 (0,2)	12 (0,2)	0,51
život ohrožující krvácení	85 (1,4)	56 (0,9)	0,01
• smrtelné	21 (0,4)	5 (0,1)	0,002
vyžadující transfuzi	244 (4,0)	134 (3,0)	< 0,001
TIMI velké i malé krvácení	303 (5,0)	231 (3,8)	0,002

Tab. 5. Výsledky studie TRITON TIMI 38 u nemocných s diabetes mellitus (n= 3 146).

	primární cíl (%)	krvácení (1 %)
prasugrel	17,0	2,5
klopidogrel	12,2	2,6
P	< 0,001	ns



Graf 1. TRITON TIMI 38.
A: Primární cíl (kardiovaskulární mortalita, nefatální IM a nefatální CMP)
B: Výskyt závažného krvácení

prasugrelem a u 142 (2,4 %) nemocných léčených klopidogrelem (p < 0,001).

Významné jsou i výsledky u podskupiny nemocných s diabetes mellitus, neboť zde byl ještě významnější prospěch s minimem nežádoucích účinků, výskyt krvácení byl dokonce o 0,1 % vyšší u nemocných léčených klopidogrelem (tab. 5).

Z dalších analýz podskupin je zajímavé, že nemocní nad 75 let a nemocní s hmotností pod 60 kg neměli z léčby prasugrelem větší prospěch, počet ischemických příhod byl stejný, naopak riziko krvácení stoupalo. Zajímavé je, že v prvních 3 dnech bylo riziko krvácení srovnatelné pro prasugrel i klopidogrel, v dlouhodobé léčbě však riziko krvácení nemocných léčených prasugrelem výrazně stoupalo.

Závěry

U nemocných s akutním koronárním syndromem, kteří byli indikováni k provedení PCI, byla léčba prasugrelem výrazně lepší ve snížení výskytu primárního cíle, ale spojena z větším rizikem krvácení, a proto celková mortalita byla v obou skupinách stejná.

Literatura:

Wiviot SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Eng J Med 2007; 357(20): 2078–2081.

CORONA

Rosuvastatin u starších nemocných se systolickým srdečním selháním

(Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure)

Studie Corona je první velkou dvojitě slepou studií, která si dala za cíl zjistit, jaký vliv má léčba statiny u nemocných se srdečním selháním. Základem byl fakt, že v mnohých studiích se statiny byli nemocní se srdečním selháním velmi často vyřazováni, akutní koronární příhody nebyly časté a statiny se jevily jako rizikové léky pro srdeční selhání.

Do studie bylo zařazeno 5 011 pacientů starších 60 let, funkční klasifikace NYHA II–IV s ischemickým postižením funkce levé komory, kteří byli randomizováni na léčbu 10 mg rosuvastatinu nebo placebo. Primárním cílem bylo úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální CMP. Sekundární cíle zahrnovaly jakákoliv úmrtí, koronární příhody a hospitalizace. Charakteristika souboru je uvedena v tab. 6.

Pokles LDL-cholesterolu ve skupině s rosuvastatinem byl významný, stejně jako

proLékaře.cz | 19.8.2025

pokles HS-CRP (obojí p < 0,001). Během mediánu sledování, tj. 32,8 měsíců, se kompozitní primární cíl vyskytl u 692 (27,5 %) nemocných s rosuvastatinem a 732 (29,3 %) na placebu (HR 0,92; 95 % CI, 0,83 to 1,02; p = 0,12), co se týče úmrtí zemřelo 728 (28,9 %) nemocných s rosuvastatinem a 759 (30,3 %) na placebu (HR, 0.95; 95 % CI, 0,86 to 1,05; p = 0,31), nebyl také rozdíl ve výskytu koronárních příhod či kardiovaskulárního úmrtí. Ze sekundárních cílů byl významný pokles hospitalizací z kardiovaskulárních příčin u nemocných s rosuvastatinem (2 193) oproti placebu (2 564) (p < 0,001) a pokles výskytu nefatálních CMP a IM ; rosuvastatin 9,0 % a placebo 10,6 % (p = 0,05). Nebyl pozorován významný podíl svalových postižení či jiných nežádoucích účinků po rosuvastatinu.

Závěry

Rosuvastatin nesnížil významně počet úmrtí z jakékoliv příčiny u nemocných starších 60 let se systolickým srdečním selháním, ale snížil počet kardiovaskulárních hospitalizací. I když ve studii nebyl dosažen pozitivní výsledek v primárních a sekundárních cílech, tak snížení hospitalizací lze interpretovat jako pozitivní výsledek včetně bezpečnosti léčby rosuvastatinem.

Literatura

Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Eng J Med 2007; 357(22): 2248–2261.

ENHANCE

Srovnání kombinace ezetimib a simvastatin oproti samostatnému simvastatinu na progresi aterosklerózy u familiární hypercholesterolemie

(Comparison of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin monotherapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia: The Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression ENHANCE trial)

Snížení lipidů statiny signifikantně snižuje riziko kardiovaskulárních příhod. Také je znám přídatný efekt ezetimibu, nového hypolipidemika, které snižuje vstřebávání cholesterolu střevní stěnou. Není zatím známo, zda-li kromě významného snížení jak celkového, tak LDL-cholesterolu bude mít kombinace ezetimibu se statinem oproti samostatnému statinu vliv na poměr tloušťky intima-medie v karotickém povodí (CA IMT). Studie ENHANCE byla 2letá, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě slepá

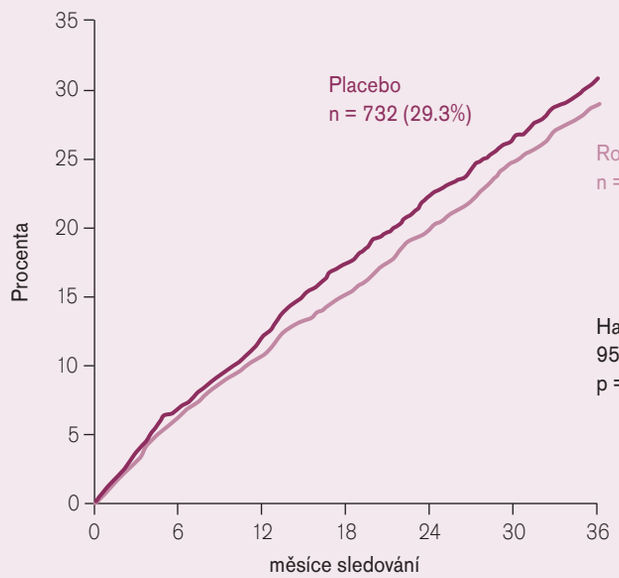
Tab. 6. Charakteristika nemocných zařazených do studie.

Ukazatel	Placebo (n = 2497)	Rosuvastatin (n = 2514)	Významnost (p)
věk			
průměr (roky)	73 ± 7,0	73 ± 7,1	0,99
≥ 75 let (%)	1029 (41)	1035 (41)	0,98
ženy (%)	587 (24)	593 (24)	0,95
NYHA klasifikace		počet (%)	0,61
II	918 (37)	939 (37)	
III	1540 (62)	1541 (61)	
IV	39 (1,6)	34 (1,4)	
ejekční frakce	0,31 ± 0,07	0,31 ± 0,07	0,94
Krevní tlak (mm Hg)			
systolický	129 ± 17	129 ± 17	0,52
diastolický	76 ± 8,9	76 ± 8,8	0,12
srdeční frekvence	72 ± 11	72 ± 11	0,61
kuřáci počet (%)	206 (8)	224 (9)	0,41
Předchozí onemocnění		počet (%)	
srdeční infarkt	1494 (60)	1510 (60)	0,87
angina pectoris	1807 (72)	1831 (73)	0,71
revaskularizace(CABG,PCI)	638 (26)	660 (26)	0,57
hypertenze	1581 (63)	1594 (63)	0,95
diabetes mellitus	734 (29)	743 (30)	0,90
fibrilace/flutter síní na EKG	585 (23)	609 (24)	0,51
CMP	309 (12)	315 (13)	0,87
kardiostimulátor	299 (12)	262 (10)	0,08
kardioverter–defibrillator(ICD)	64 (2.6)	72 (2.9)	0,51
laboratorní vyšetření			
cholesterol – mmol/l			
celkový	5,35 ± 1,06	5,36 ± 1,11	0,77
LDL	3,56 ± 0,93	3,54 ± 0,95	0,60
HDL	1,23 ± 0,34	1,24 ± 0,36	0,23
TG	1,99 ± 1,23	2,01 ± 1,33	0,65
NT-proBNP median pmol/l	166	180	0,13
hsCRP medián mg/l	3,5	3,5	0,68
Současná léčba		počet (%)	
diuretika	2185 (88)	2231 (89)	0,18
antagonisté aldosteronu	979 (39)	986 (39)	0,99
ACE inhibitor či sartan	2307 (92)	2292 (91)	0,12
betablokátory	1879 (75)	1887 (75)	0,88
digoxin	803 (32)	845 (34)	0,27
antiagregační či antikoagulační léčba	2251 (90)	2273 (90)	0,75

Tab. 7. Primární a sekundární cíle studie CORONA.

Ukazatel	placebo (N = 2497)	rosuvastatin (N = 2514)	hazard ratio (95 % CI)	významnost (p)
primární cíl	732 (12,3 %)	692 (11,4 %)	0.92 (0,83–1,02)	0,12
kardiovaskulární úmrtí	487	488		
nefatální IM	141	115		
nefatální CMP	104	89		
sekundární cíle				
celkové úmrtí	759 (12,2 %)	728 (11,6 %)	0,95 (0,86–1,05)	0,31
koronární příhoda	588 (10,0 %)	554 (9,3 %)	0,92 (0,82–1,04)	0,18

proLékaře.cz | 19.8.2025



Graf 2. CORONA: Primární cíl (KV úmrtí, nefatální IM či CMP).

Tab. 8. Hospitalizace ve studii CORONA.

Ukazatel	placebo (n = 2497)	rosuvastatin (n = 2514)	významnost (p)
všechny hospitalizace	4 074	3 694	0,007
kardiovaskulární hospitalizace	2 564	2 193	< 0,001
pro zhoršení srdečního selhání	1 299	1 109	0,01
pro nestabilní AP	90	74	0,30
z nekardiálních příčin	1 510	1 501	0,82

Tab. 9. Výsledky studie ENHANCE.

Primární výsledek	EZE + SIM	SIM	p
změna průměrné CA IMT v karotidách (mm)	0,0111	0,0058	0,29
ostatní ukazatelé			
počáteční LDL (mmol/l)	8,25	318	ns
pokles LDL (v %)	58	41	< 0,01
CV úmrtí	2/357	1/363	ns
nefatální IM	3/357	2/263	ns
nefatální CMP	1/357	1/363	ns
revaskularizace	6/357	5/363	ns

uspořádaná k testování hypotézy, zda léčba hypercholesterolemie pomocí dvou komplementárních hypolipidemik (ezetimib + simvastatin) bude mít větší efekt na CA IMT než léčba samotným simvastatinem v monoterapii [1].

Do studie bylo zařazeno 720 nemocných s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (HFH), ve věku mezi 30–75 roky. Diagnóza musela být potvrzena buď genotypicky nebo klinicky (xantelazmata na šlachách, rodinný výskyt HFH) a musela být vyloučena sekundární příčina. Po placebové fázi, kdy hladina LDL-cholesterolu musela být nad 5,43 mmol/ l byli nemocní randomizováni k léčbě kombinací ezetimibu (EZE) 10 mg a simvastatinu (SIM) 80 mg nebo pouhým simvastatinem (SIM) 80 mg s placebem. Ve studii byla použita metoda zjištění CA IMT pomocí B-mode sonografie karotického povodí, a to na 3 místech – vnitřní, bulbu a společné krkavici a též na stehenní tepně. Sledování bylo 2leté a jako primární cíl byla stanovena změna poměru tloušťky intima-medie na výše uvedených místech. Jako sekundární cíle byly sledovány: regrese AS plátu v karotidách, maximální změny CA IMT a řada dalších sonografických parametrů.

Po 2leté léčbě se primární cíl statisticky významné nezměnil, i když příznivější regrese poměru intima – media byla pozorována po samostatném SIM a překvapivě ne po kombinační léčbě. Ani v sekundárních ukazatelích nedošlo ke statisticky významným změnám. Po kombinační léčbě došlo k významnému poklesu LDL-cholesterolu. Co se týče nežádoucích účinků, došlo pouze 0,6 % po kombinaci a v 0,3 % po simvastatinu ke svalovým bolestem. Zvýšení transamináz na 3násobek normy bylo pouze v 2,8 % resp. 2,2 %, a kreatinkinázy 10x nad normu pouze v 1,1 % po kombinaci a 2,2 % po samotném simvastatinu.

Závěry

Studie ENHANCE zatím nebyla oficiálně publikovaná, předběžné výsledky byly zveřejněny na internetových stránkách [2] a bylo rozčarováním, že kombinace ezetimibu a simavastatinu (EZE a SIM) měla horší výsledky než samotný SIM. Nutno však dodat, že primární cíl byl pouze dán změnou sonografických parametrů a ne změnou mortality či morbidity. Je proto nutné počkat na výsledky studie IMPROVE-IT (nemocní po akutním koronárním syndromu), která dá jednoznačnou odpověď, zda-li kombinace EZE + SIM bude klinicky účinnější než samotné podání SIM.

Literatura

1. Kastelein JJ, Sager PT, de Groot E, Veltri E. Comparison of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin monotherapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia: Design and Rationale of the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression (ENHANCE) trial. Amer Heart J 2005; 149(2) : 234–239.

2. Merck/Schering-Plough. Merck and Schering-Plough respond to issues raised about ENHANCE clinical trial [press release]. January 25, 2008.

http://www.sch-plough.com/schering_plough/news/release.jsp?releaseID=1100091

Práce byla podpořena VVZ MŠMT 0021 622 402

prof. MUDr. Jiří Vítovec,CSc., FESC
I. interní kardioangiologická klinika
LF MU a FN U sv. Anny v Brně
jiri.vitovec@fnusa.cz