

Niðurstöður úr CHARM rannsókninni

Hjartabilun er lokastig allra hjartasjúkdóma, algengustu orsakirnar eru æðakölkun og háþrýstingur. Tíðni hér á landi hefur ekki verið rannsökuð, en ef hún er svipuð og í Bandaríkjunum veikjast 400-500 manns á Íslandi árlega. Hjartabilun er algengasta ástæða sjúkráhusinnlagnar hjá fólki 65 ára og eldra og hefur hærri dánartíðni en flest krabbamein. Meðferðarúræðum hefur fjölgað undanfarinn áratug þar sem birst hafa niðurstöður vandaðra vísindarannsókna. Auk þvag-ræsilyfja hefur verið sýnt fram á gagnsemi ACE hamla og beta-blokka og þar að auki spírónólactone hjá völdum sjúklingum. Nú er komið að lyfjum sem blokka angiotensin II (AII) viðtækin.

The Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) er rannsóknarætlun sem fól í sér þrjár aðskildar rannsóknir á mismunandi þýði með hjartabilun, en samt mótuð þannig að hægt var að slá niðurstöðum hinna þriggja sjálfstæðu rannsókna saman. Í einum hópnum voru sjúklingar sem þoldu ekki ACE hamla, oftast vegna hósta. Í öðrum arminum fékk fólkið AII blokka auk ACE hamla. Báðir hóparnir höfðu minnkaðan samdrátt vinstra slegils. Í þriðja hópnum voru þeir sem höfðu nánast óskerta samdráttarhæfni vinstra slegils, oftast háþrýstingsfólk. Aldrei fyrr höfðu slíkir sjúklingar verið þátttakendur í vísindarannsókn af þessu tagi. Þetta var fjölmennasta hjartabilunarrannsókn til þessa, 7599 var með slembivali skipt þannig að 3803 fengu candestartan og 3796 lyfleysu. Rannsóknin hófst í mars 1999 og lauk fjórum árum seinna.

Niðurstöður rannsóknarinnar í heild urðu þær að dánartíðni af völdum hjarta- og æðasjúkdóma var 691 hjá þeim sem fengu candestartan en 769 hjá lyfleysu-hópnum (áhættuhlutfall 0,88, $p=0,012$) og sjúkráhusinnlagnir voru 757 hjá þeim sem fengu virka meðferð á móti 918 (áhættuhlutfall 0,79, $p<0,0001$). Færri fengu sykursýki, 163 í candesartan hópnum en 202 í hinum ($p=0,020$) (1).

Í hópnum sem ekki þoldi ACE hamla dóu eða lögðust á sjúkráhus vegna hjartabilunar 334 í candesartan hópnum en 406 í hinum (áhættuhlutfall 0,77, $p=0,0004$) (2). Í arminum sem fékk candesartan auk ACE hamla voru samsvarandi tölur 483 á móti 538 candesartan í hag (áhættuhlutfall 0,85, $p=0,011$) (3). Minni munur var í hópnum með tiltölulega góðan vinstri slegil, dauðsföll og sjúkráhusinnlagnir voru 333 hjá þeim sem fengu virkt lyf en 366 hjá hinum (áhættuhlutfall 0,89, $p=0,118$) (4).

Þessi góði árangur var ekki ókeypis. Hyperkala-

emíu fengu 2,4 af hundraði og kreatínín tvöfaldaðist hjá 6,5%. Þetta var algengast hjá þeim sem tóku ACE hamla og spírónólactone auk candesartans.

Hvaða lærdóm megum við draga af CHARM? Það er áberandi hve niðurstöður allra rannsókna voru samkvæmar. Hvergi sást nein misleitni, candesartan var betra en lyfleysa hvernig sem lítið var á þýðið, kyn, aldur, alvarleika sjúkdómsins, fyrri sykursýki eða háþrýsting og hvaða lyfjasamsetningu sjúklingurinn fékk. Þessi mikla samhljóðun styrkir niðurstöður allra þriggja rannsókna, þótt munurinn hafi ekki náð tölfræðilegum styrk hjá hópnum þar sem ástand vinstra slegils var viðunandi, enda hlutfallslega fáir endapunktur þar.

Eigum við að bæta lyfi úr enn einum lyfjaflokknum út í súpuna sem hjartabilunarsjúklingarnir taka? Lyfið hindrar eitt dauðsfall ef 63 eru meðhöndlaðir í þrjú ár, eina sjúkráhusinnlögn ef 23 eru á meðferð og sykursýki hjá einum af 71. En svarið er fyrst og fremst játandi vegna þess að hér er um að ræða svo alvarlegan og erfiðan sjúkdóm. Einkennin eru svo þrúgandi, takmarka líkamlega getu og valda iðulega þunglyndi. Það er til mikils að vinna að draga úr einkennum og fækka sjúkráhusinnlögnum sem oftast eru vegna mikillar vanlíðanar.

Er sama hvaða lyf er valið úr AII hópnum? Í leiðara sem birtist í sama hefti tímaritsins Lancet og rannsóknarniðurstöðurnar segir Harvey D. White: „Skynsamlegast er að nota lyf sem í stórri rannsókn fækkar alvarlegum hremmingum og nota það í þeim skömmtum sem í rannsókninni reyndust bæði áhrifamiklir og öruggir“. Óhætt er að taka undir þessi ummæli um candesartan og CHARM rannsóknina.

Heimildir:

1. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, et al for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet 2003; 362: 759-66.
2. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Heid P, Michelson EL, Olofsson B, et al for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003; 362: 772-6.
3. McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K, Granger GB, Heid P, Michelson EL, et al for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 2003; 362: 767-71.
4. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Heid P, McMurray JJV, et al for the CHARM Investigators and Committees. Lancet 2003; 362: 777-81.



Árni Kristinnsson

Rannsakendur á Íslandi:
Axel Sigurðsson,
Árni Kristinnsson,
Ásgeir Jónsson,
Guðmundur Oddsson,
Halldóra Björnsdóttir,
Jóhann Ragnarsson,
Karl Andersen.

Höfundur er yfirlæknir á Landspítala og dósent við læknadeild HÍ. Ábyrgðar- maður CHARM rannsóknarinnar á Íslandi.