

# STUDIE SECURE

JEAN-CLAUDE LUBANDA<sup>1</sup>, ALEŠ LINHART<sup>1</sup>, JM CASTELLANO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>2. Interní klinika VFN a 1.LFUK Praha

<sup>2</sup>CNIC Madrid

**XXXI.** VÝROČNÍ SJEZD  
ČESKÉ KARDIOLOGICKÉ  
SPOLEČNOSTI





# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE










## Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention

J.M. Castellano, S.J. Pocock, D.L. Bhatt, A.J. Quesada, R. Owen,  
A. Fernandez-Ortiz, P.L. Sanchez, F. Marin Ortuño, J.M. Vazquez Rodriguez,  
A. Domingo-Fernández, I. Lozano, M.C. Roncaglioni, M. Baviera, A. Foresta,  
L. Ojeda-Fernandez, F. Colivicchi, S.A. Di Fusco, W. Doehner, A. Meyer,  
F. Schiele, F. Ecarlot, A. Linhart, J.-C. Lubanda, G. Barczy, B. Merkely,  
P. Ponikowski, M. Kasprzak, J.M. Fernandez Alvira, V. Andres, H. Bueno,  
T. Collier, F. Van de Werf, P. Perel, M. Rodriguez-Manero, A.A. Garcia, M. Proietti,  
M.M. Schoos, T. Simon, J. Fernandez Ferro, N. Lopez, E. Beghi, Y. Bejot,  
D. Vivas, A. Cordero, B. Ibañez, and V. Fuster, for the SECURE Investigators\*

# SECURE | Consortium



**2499 patients recruited in 113 centers across 7 European Countries**

- 
 Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) | **SPAIN**  
 | Valentin Fuster, MD, PhD (PI) Jose M. Castellano MD, PhD (Co-PI)
- 
 Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" (IRFMN) | **ITALY**  
 | Maria Carla Roncaglioni, Biol Sci Dr
- 
 Charité, Universitätsmedizin Berlin | **GERMANY** | Wolfram Döhner, MD, PhD
- 
 University Hospital of Besançon | **FRANCE** | François Schiele, MD
- 
 Wrocław Medical University | **POLAND** | Piotr Ponikowski, MD, PhD
- 
 Semmelweis University | **HUNGARY** | Matyas Keltai, MD, PhD
- 
 General University Hospital in Prague | **CZECH REPUBLIC** | Aleš Linhart, MD, PhD
- 
 Fundación Investigación Biomédica Hospital Clínico San Carlos | **SPAIN**  
 | Antonio Fernandez Ortiz MD, PhD
- 
 London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM) | **UK**  
 | Stuart Pocock, BSc MSc PhD



# SECURE

- **Sekundární prevence kardiovaskulárního onemocnění u seniorů**
- Prospektivní randomizované klinické hodnocení porovnávající kombinovaný kardiovaskulární přípravek polypill oproti standardní léčbě seniorů po infarktu myokardu

Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL et al. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. N Engl J Med. 2022 Sep 15;387(11):967-977. doi: 10.1056/NEJMoa2208275. Epub 2022 Aug 26. PMID: 36018037.



# Hypotéza

- Strategie podávání kombinovaného přípravku zahrnujícího tři složky zredukuje výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů s infarktem myokardu tím, že se omezí složitost léčby a nedostatečné dodržování medikace
- Polypill dosáhne zlepšení kontroly nad RF KVO, omezí riziko recidivy onemocnění a úmrtí.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02596126>

**XXXI.** VÝROČNÍ SJEZD  
ČESKÉ KARDIOLOGICKÉ  
SPOLEČNOSTI



# Hodnocený produkt a kontrolní větev

- Kombinovaný kardiovaskulární přípravek AAR (kyselina acetylsalicylová 100 mg, atorvastatin 40 mg nebo 20 mg a ramipril 10, 5 a 2.5 mg)
- Tato strategie je srovnána s obvyklou péčí podle místní klinické praxe v každé zúčastněné zemi



# Kritéria pro zařazení do studie

- Podepsání informovaného souhlasu
- Pacienti s diagnózou infarktu myokardu 1. typu v uplynulých **8 týdnech**
- Účastníci musí být ve věku  $\geq 65$  let +
- Přítomnost **alespoň jednoho** z uvedených dalších onemocnění:
  - Dokumentovaný diabetes mellitus nebo předchozí léčba perorálními antidiabetiky či inzulinem
  - Mírná až středně těžká renální dysfunkce: clearance kreatininu 60 - 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>
- Předchozí infarkt myokardu: definovaný jako AIM nastalý dříve než aktuálně řešený případ zaznamenaný v lékařské zprávě
- Předchozí koronární revaskularizace: koronární arteriální bypass (CABG) nebo perkutánní koronární intervence (PCI)
- Předchozí mrtvice: anamnéza dokumentované mrtvice definované jako akutní epizoda fokální mozkové, spinální nebo retinální dysfunkce vyvolané infarktem tkáně centrálního nervového systému bez následku úmrtí
- Věk  $\geq 75$  let

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02596126>

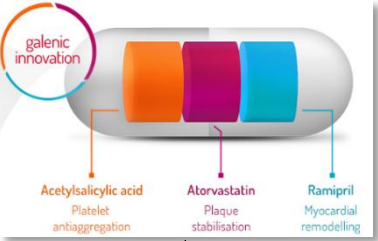
**XXXI.** VÝROČNÍ SJEZD  
ČESKÉ KARDIOLOGICKÉ  
SPOLEČNOSTI





n=2500 + alespoň 1 krit.  
Po recentním IM , věk >65

- a. anam. DM
- b. Lehká až středně pokročilá CKD
- c. IM v anam.
- d. koronární revaskularizace v minulosti
- e. ICMP v minulosti
- f. Age  $\geq$  75 years



**Median FU  
3 roky**

**MACE**  
KV umrtí  
Nefatální infarkt myokardu  
Nefatální ICMP  
Urgentní revaskularizace.

**Primární kombinovaný endpoint :** KV umrtí, infarkt myokardu, ICMP nebo urgentní revaskularizace.

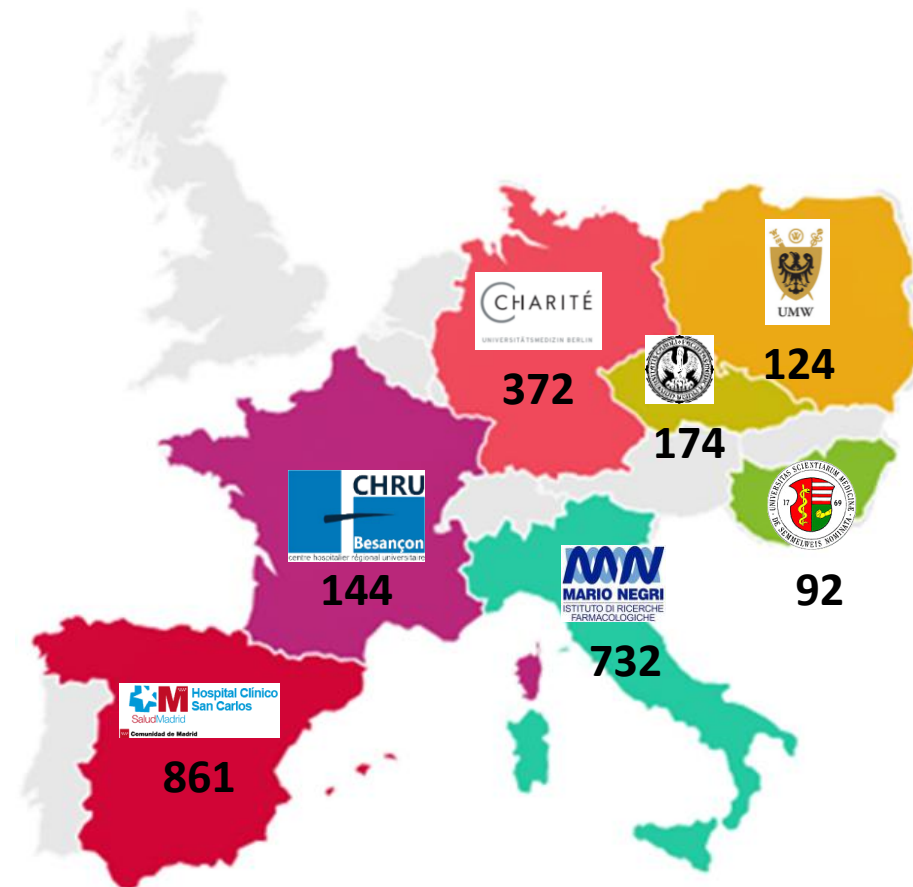
**Sekundární kombinovaný endpoint:** KV úmrtí, nefatální IM nebo ICMP.



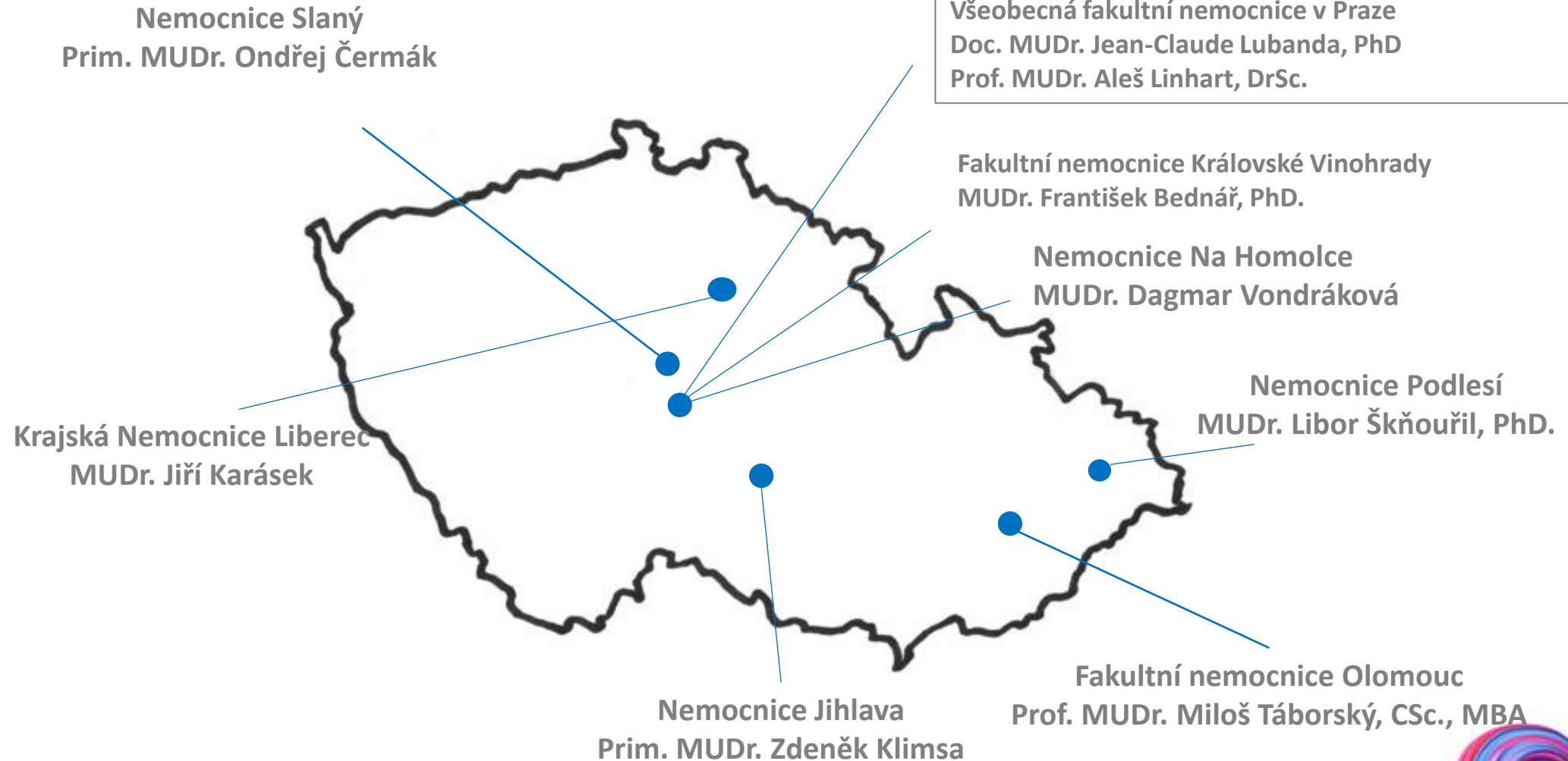


# Počet zařazených pacientů n=2466

Country, n (%)	Polypill	Usual Care
<b>Spain</b>	408 (16.3)	453 (18.1)
<b>Italy</b>	377 (15.1)	355 (14.2)
<b>Germany</b>	187 (7.5)	185 (7.4)
<b>Czech Republic</b>	87 (3.5)	87 (3.5)
<b>France</b>	80 (3.2)	64 (2.6)
<b>Poland</b>	58 (2.3)	66 (2.6)
<b>Hungary</b>	52 (2.1)	40 (1.6)
<b>N=2466</b>	1237	1229



# Centra v ČR



# Počet pacientů z ČR

Číslo centra	název	n
101	VFN	71
102	NNH	10
103	FNKV	11
104	FN Olomouc	6
105	Nemocnice RS Benešov	2
106	Nemocnice Slaný	12
107	Nemocnice Jihlava	20
108	Nemocnice Podlesí	35
109	Krajská nemocnice Liberec	7
	<b>celkem</b>	<b>174</b>



# Charakteristiky souboru

	Polypill (n=1237)	Usual care (n=1229)
<b>Age (years)</b>		
<b>Mean (SD)</b>	75.8 (6.7)	76.1 (6.5)
<b>&lt;75</b>	516 (41.7)	482 (39.2)
<b>75+</b>	721 (58.3)	747 (60.8)
<b>Male</b>	853 (69.0)	848 (69.0)
<b>Female</b>	384 (31.0)	381 (31.0)
<b>Czech Republic</b>	85 (6.9)	87 (7.1)
<b>France</b>	74 (6.0)	70 (5.7)
<b>Germany</b>	182 (14.7)	184 (15.0)
<b>Hungary</b>	45 (3.6)	45 (3.7)
<b>Italy</b>	366 (29.6)	365 (29.7)
<b>Poland</b>	63 (5.1)	60 (4.9)
<b>Spain</b>	422 (34.1)	418 (34.0)
<b>Caucasian</b>	1221 (99.2)	1211 (99.2)
<b>Black</b>	3 (0.2)	0 (0.0)
<b>Other</b>	7 (0.6)	10 (0.8)
<b>Less than high school</b>	580 (49.4)	576 (49.6)
<b>Some high school</b>	415 (35.3)	424 (36.5)
<b>More than high school</b>	179 (15.2)	162 (13.9)
<b>Working full-time</b>	37 (3.1)	27 (2.2)
<b>Working part-time</b>	17 (1.4)	13 (1.1)
<b>Not working</b>	39 (3.2)	34 (2.8)
<b>Retired</b>	1117 (92.3)	1132 (93.9)



# Anamnestické údaje - baseline

	Polypill (n=1237)	Usual care (n=1229)
<b>Smoking status,</b>		
<b>Current</b>	175 (15.0)	161 (13.8)
<b>Former</b>	459 (39.4)	471 (40.4)
<b>Never</b>	532 (45.6)	534 (45.8)
<b>Diabetes mellitus,</b>	520 (42.0)	531 (43.2)
<b>Not insulin-dependent</b>	370 (29.9)	412 (33.5)
<b>Insulin-dependent</b>	149 (12.1)	119 (9.7)
<b>Hypertension,</b>	952 (77.0)	966 (78.8)
<b>Hyperlipidemia,</b>	702 (57.4)	724 (59.6)
<b>Angina pectoris,</b>	280 (22.6)	317 (25.8)
<b>Angina class,</b>		
<b>I</b>	66 (28.2)	82 (29.3)
<b>II</b>	84 (35.9)	106 (37.9)
<b>III</b>	49 (20.9)	49 (17.5)
<b>IV</b>	35 (15.0)	43 (15.4)
<b>Missing (%)</b>	46 (16.4)	38 (12.0)
<b>Previous MI,</b>	260 (21.0)	276 (22.5)
<b>Coronary artery disease,</b>	373 (30.2)	389 (31.7)
<b>Previous PCI,</b>	273 (22.1)	274 (22.3)
<b>Previous CABG,</b>	71 (5.7)	92 (7.5)
<b>Previous stroke,</b>	88 (7.1)	79 (6.4)
<b>Prior vascular event,</b>	406 (32.8)	417 (33.9)
<b>Previous heart failure,</b>	25 (2.0)	25 (2.0)
<b>CKD,</b>	465 (37.6)	435 (35.4)
<b>Peripheral arterial disease,</b>	104 (8.4)	106 (8.6)
<b>History of COPD/asthma,</b>	123 (10.0)	116 (9.5)
<b>History of cancer,</b>	140 (11.3)	150 (12.2)



# Studie Secure - výsledky

Castellano JM et al. N Engl J Med 2022;387:967-977

**XXXI.** VÝROČNÍ SJEZD  
ČESKÉ KARDIOLOGICKÉ  
SPOLEČNOSTI

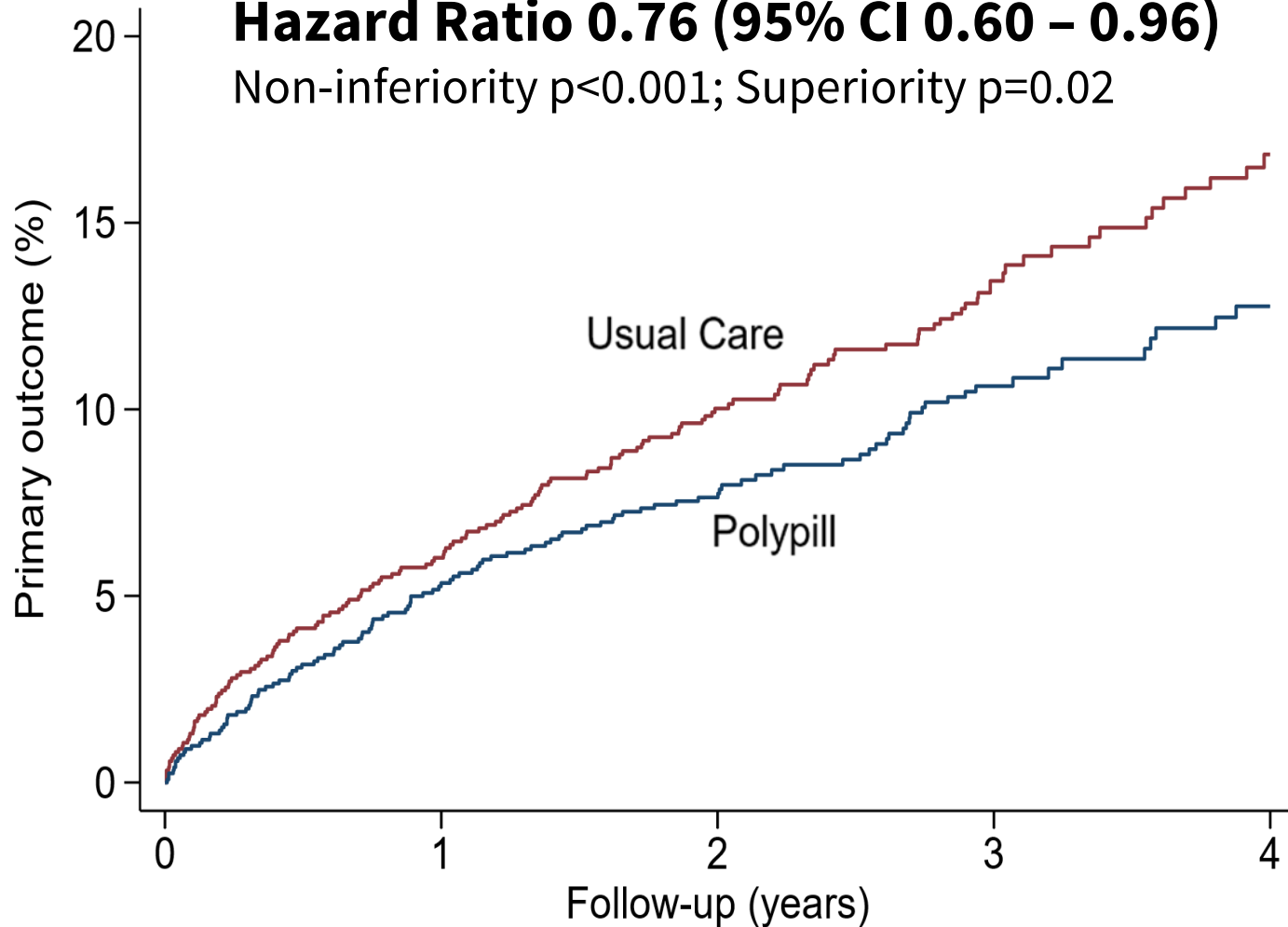


# Primární endpoint

## Kombinovaný endpoint KV umrtí, IM, iCMP a urg. revask

**Hazard Ratio 0.76 (95% CI 0.60 – 0.96)**

Non-inferiority  $p < 0.001$ ; Superiority  $p = 0.02$



Number at risk

	0	1	2	3	4
Usual Care	1229	1075	852	518	196
Polypill	1237	1064	848	511	192

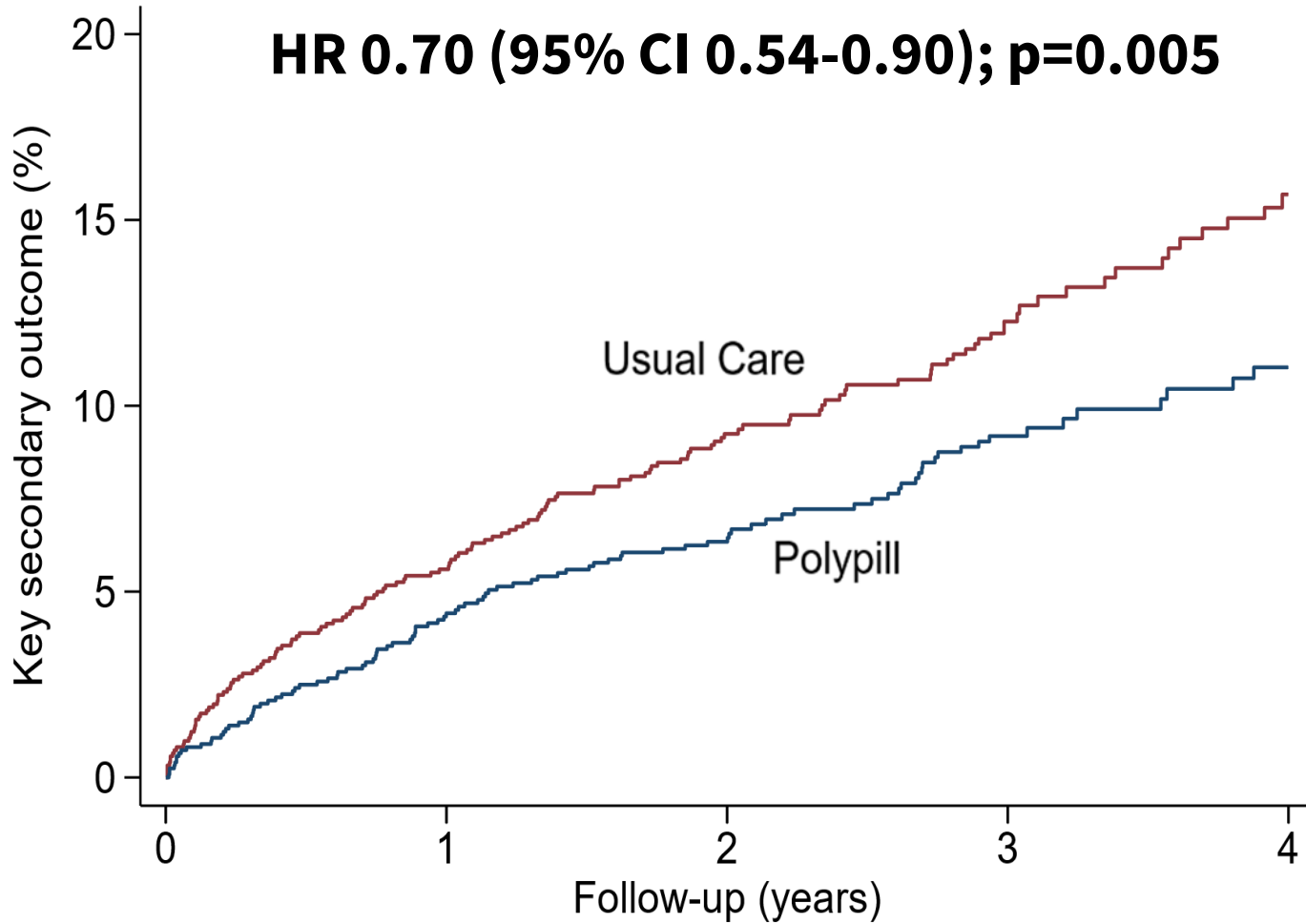




# Sekundární endpoint

## Komb. KV umrtí, IM, iCMP

**HR 0.70 (95% CI 0.54-0.90); p=0.005**



Number at risk		0	1	2	3	4
Usual Care	1229	1079	857	522	196	
Polypill	1237	1074	859	521	201	



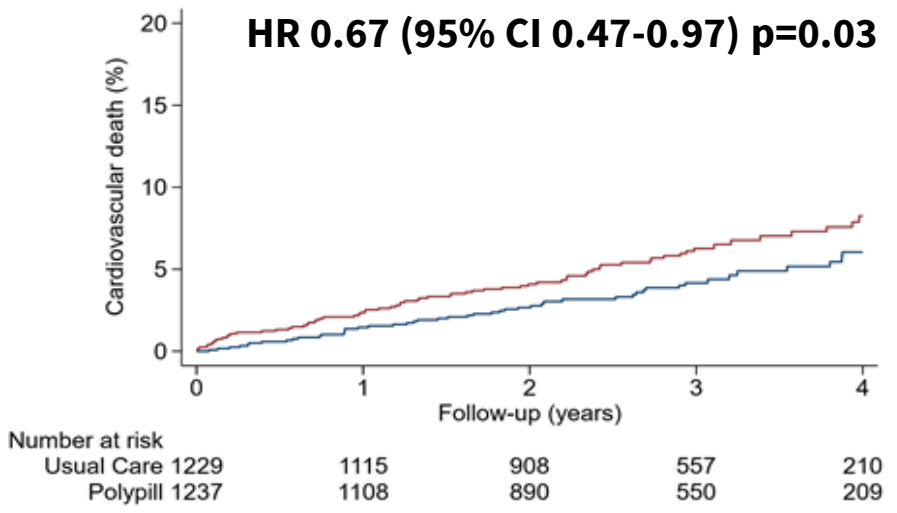
# Analýza výsledků ITT

	Polypill (n=1258)		Běžná léčba (n=1241)		HR (95% CI)	P
	N	%	N	%		
<b>Primary outcome</b>	118	9.5	156	12.7	0.76 (0.60, 0.96)	Non-inferiority p<0.001 Superiority p=0.02
<b>Key secondary outcome</b>						
<b>Composite of CV death, type 1 MI or ischemic stroke</b>	101	8.2	144	11.7	0.70 (0.54, 0.90)	0.005
<b>Components of primary outcome</b>						
<b>CV death</b>	48	3.9	71	5.8	0.67 (0.47, 0.97)	0.03
<b>Type 1 MI</b>	44	3.6	62	5.0	0.71 (0.48, 1.05)	0.09
<b>Ischemic stroke</b>	19	1.5	27	2.2	0.70 (0.39, 1.26)	0.24
<b>Urgent revascularization</b>	27	2.2	28	2.3	0.96 (0.57, 1.63)	0.88
<b>Safety</b>						
<b>All-cause death</b>	115	9.3	117	9.5	0.97 (0.75, 1.25)	0.79
<b>Non-CV death</b>	67	5.4	46	3.7	1.42 (0.97, 2.07)	0.07

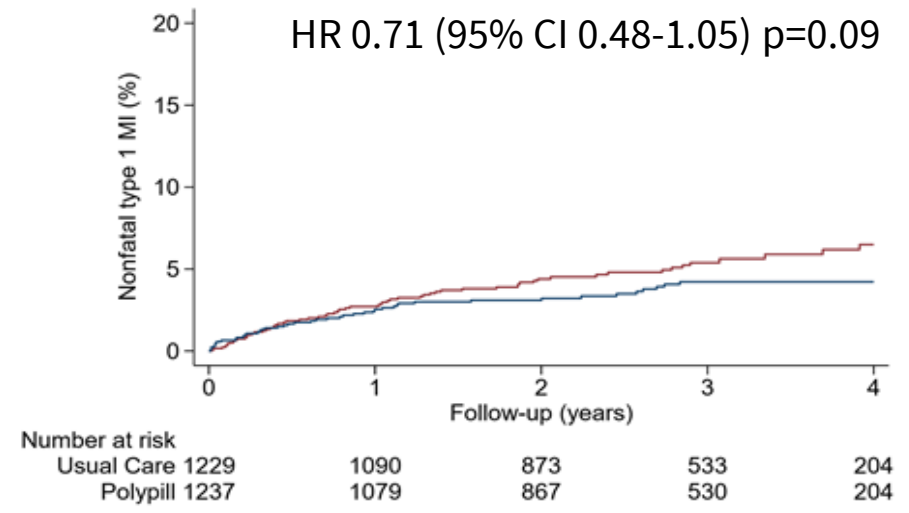


# Jednotlivé komponenty primárního endpointu

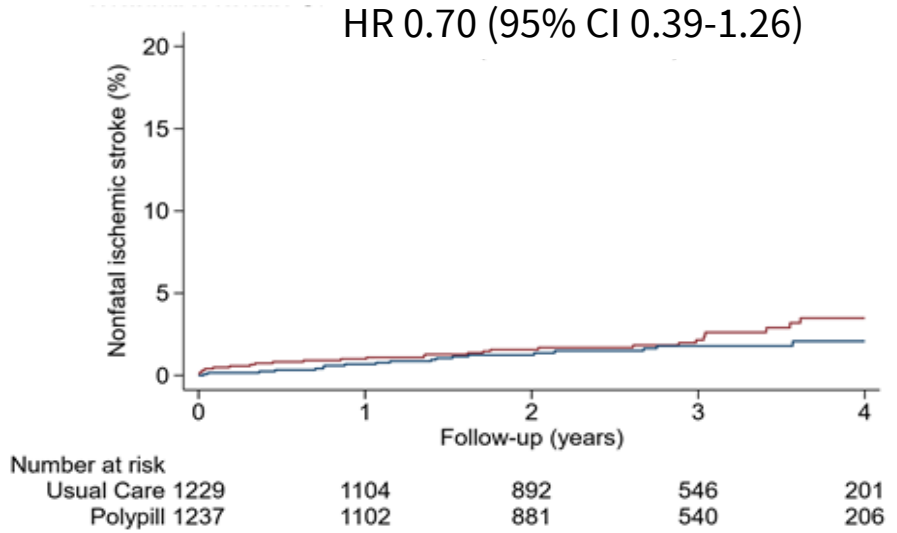
## KV úmrtí



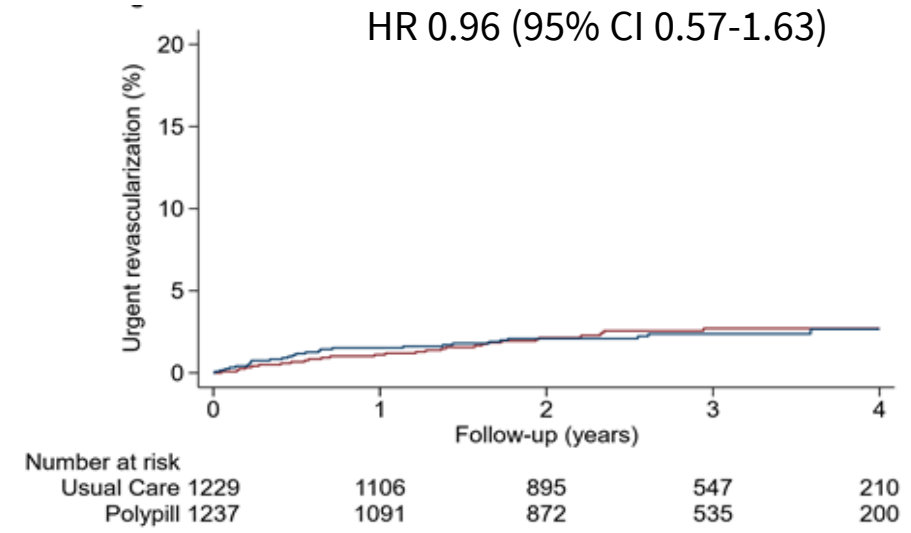
## Nefatální IM



## Nefatální iCMP



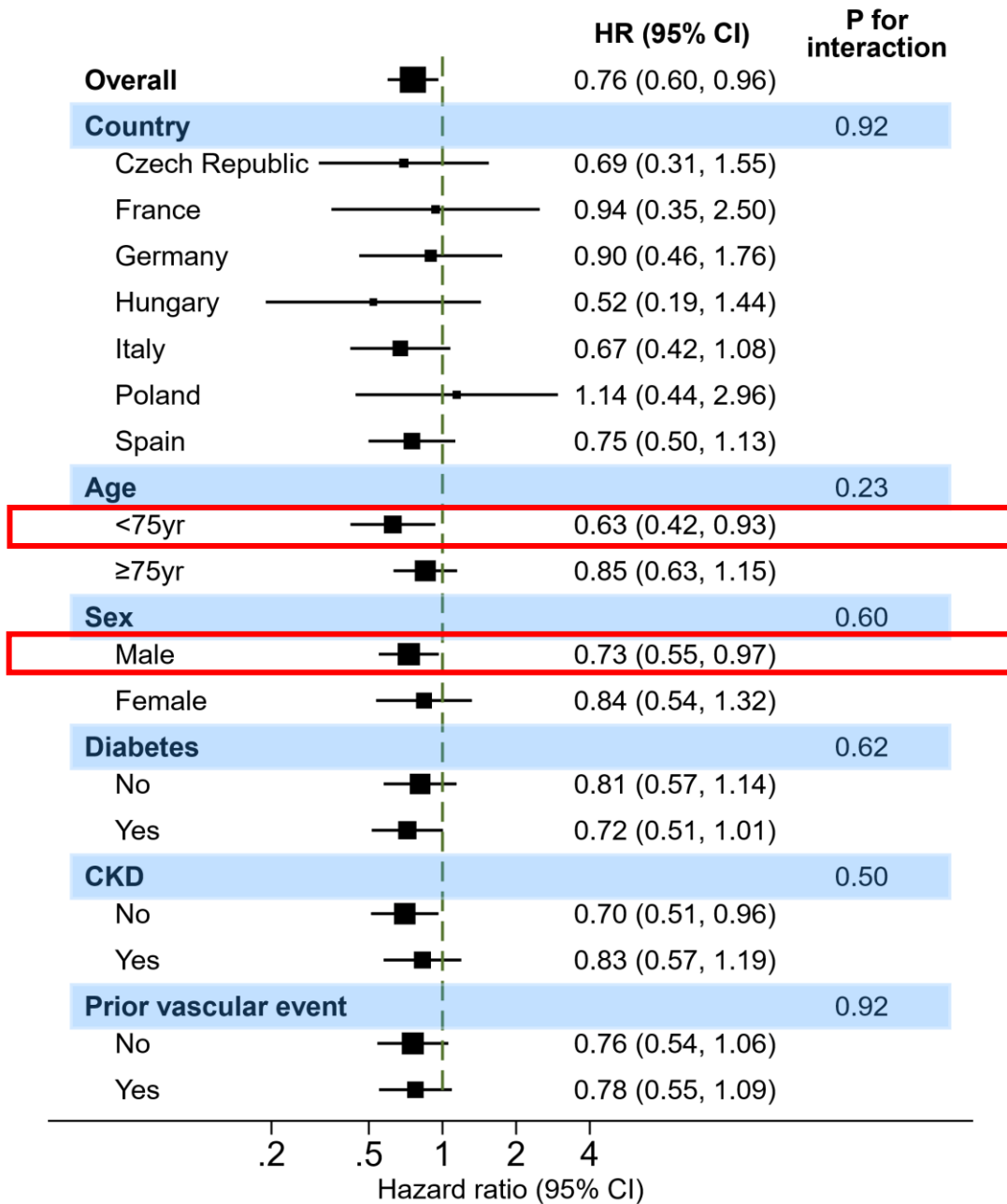
## Urgentní Revaskularizace



— Usual Care — Polypill



# Analýza podskupin



# Další sledované parametry | STK, DTK, LDL

	Polypill			Usual Care		
	N	Mean (SD)	Change from baseline, mean (SD)	N	Mean (SD)	Change from baseline, mean (SD)
<b>SBP, mmHg</b>						
Baseline	1235	129.1 (17.6)		1226	129.1 (17.9)	
6 months	1067		5.2 (21.3)	1053		5.7 (22.1)
12 months	986		7.5 (22.5)	972		5.7 (22.4)
24 months	882		6.3 (21.9)	830		6.3 (22.1)
<b>DBP, mmHg</b>						
Baseline	1235	71.1 (11.0)		1226	71.4 (11.4)	0.0 (0.0)
6 months	1067		3.0 (12.7)	1052		2.7 (13.0)
12 months	986		3.5 (12.7)	972		2.3 (13.1)
24 months	882		3.6 (12.6)	829		3.1 (13.3)
<b>LDL cholesterol, mg/dL</b>						
Baseline	1144	90.3 (37.9)		1144	88.3 (36.3)	
12 months	874		-20.3 (35.6)	871		-20.5 (36.9)
24 months	781		-22.3 (36.7)	715		-20.7 (38.4)



# Nežádoucí příhody (AEs)

	<b>Polypill (n=1237)</b>	<b>Usual Care (n=1229)</b>
<b>Total AEs, n</b>	704	688
Patients experiencing an AE, n (%)	404 (32.7)	388 (31.6)
Total non-fatal SAEs, n	339	346
Experiencing a non-fatal SAE, n (%)	237 (19.2)	224 (18.2)
<b>Specific AEs of interest</b>		
BARC Bleeding	57 (4.6)	49 (4.0)
Refractory cough <sup>*</sup>	40 (3.2)	35 (2.8)
Renal <sup>†</sup>	24 (1.9)	22 (1.8)
Drug allergy	14 (1.1)	7 (0.6)



Léčba pomoci kombinovaného polypilu obsahující aspirin, ramipril a atorvastatin během 6 měsíců po infarktu myokardu vedla k významně nižšímu riziku závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod oproti standardní péči.

Došlo ke snížení relativního rizika KV úmrtí o 33% oproti standardní léčbě bez zvýšení počtu nežádoucích příhod.

Tato studie poprvé prokázala mortalitní benefit při používání strategie založena na kombinovaných preparátů s cílem zlepšení adherence.

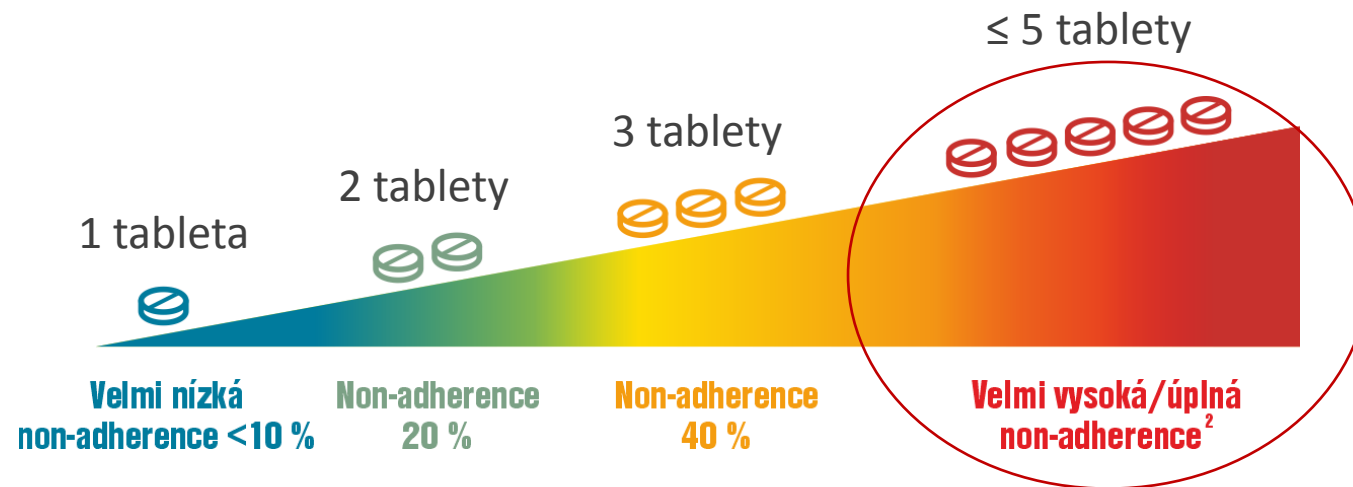
Kombinovaná terapie by měla by preferovanou zejména pro starší pacienty





# „Špatná adherence je spojena se zvýšeným KV rizikem“

řešení = fixní kombinace



2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension

Příklady vhodných fixních kombinací pro pacienty po IM:

bisoprolol/perindopril

atorvastatin/perindopril/amlodipin

(bisoprolol/perindopril/amlodipin/indapamid)

(ramipril/atorvastatin/aspirin)

**XXXI.** VÝROČNÍ SJEZD  
ČESKÉ KARDIOLOGICKÉ  
SPOLEČNOSTI

