

CHARISMA

the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance

J. Špinar, J. Hradec, J. Vítovec

Klíčová slova

primární prevence – sekundární prevence – klopidogrel – mortalita – krvácení

Souhrn

Studie CHARISMA, prezentovaná na kongresu ACC v Atlantě v březnu 2006 a současně publikovaná v časopise New England Journal of Medicine, sledovala u 15 603 nemocných s prokázanou kardiovaskulární poruchou nebo s vysokým rizikem kardiovaskulární nemoci efekt přidání 75 mg klopidogrelu ke standardní léčbě kyselinou acetylsalicylovou. Primární cíl – první infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a kardiovaskulární úmrtí – se vyskytl u 6,8 % nemocných léčených klopidogrelem a u 7,3 % nemocných léčených placebem (ns). Přidání klopidogrelu ke kyselině acetylsalicylové nepřineslo prospěch nemocným v primární prevenci, v sekundární prevenci byl pokles primárního cíle ze 7,9 % na 6,9 % ($p = 0,046$).

Keywords

primary prevention – secondary prevention – clopidogrel – mortality – bleeding

Summary

The CHARISMA study. The CHARISMA study, presented at the ACC congress in Atlanta, Georgia, in March 2006 and published in the New England Journal of Medicine simultaneously, evaluated the effect of 75 mg clopidogrel added to acetylsalicylic acid in 15,603 patients with confirmed cardiovascular disease or at high risk of cardiovascular disease. The primary endpoint – first myocardial infarction, stroke or cardiovascular death – was 6.8% in patients treated with clopidogrel and 7.3% in patients on placebo (ns). Adding clopidogrel to acetylsalicylic acid was not effective in patients in primary prevention, but in secondary prevention indication the decrease of primary endpoint was from 7.9% to 6.9% ($p = 0.046$).

Úvod

Studie CHARISMA byla jednou z nosných studií kongresu Americké kardiologické společnosti (American College of Cardiology – ACC), který se uskutečnil v Atlantě v první polovině března 2006.

Design studie

Studie CHARISMA randomizovala 15 603 nemocných s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním a/nebo s vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací na duální antiagregační léčbu klopidogrelem v dávce 75 mg v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) nebo placebem v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou (schéma). Pacienti byli sledováni průměrně po dobu 28 měsíců.

Vstupní charakteristiku nemocných ukazují tab. 1, 2 a 3.

Z tab. 1 je patrné, že 3 284 nemocných bylo v primární prevenci – dosud bez kardiovaskulárního onemocnění a 12 153 nemocných bylo v sekundární prevenci, tedy již s prokázanou

ischemickou chorobou srdeční, cévním onemocněním mozku a/nebo ischemickou chorobou dolních končetin.

Z tab. 2 vyplývá, že studie byla provedena především u nemocných bílé pleti a v 70 % se jednalo o muže. Velké je procento bývalých i současných kuřáků.

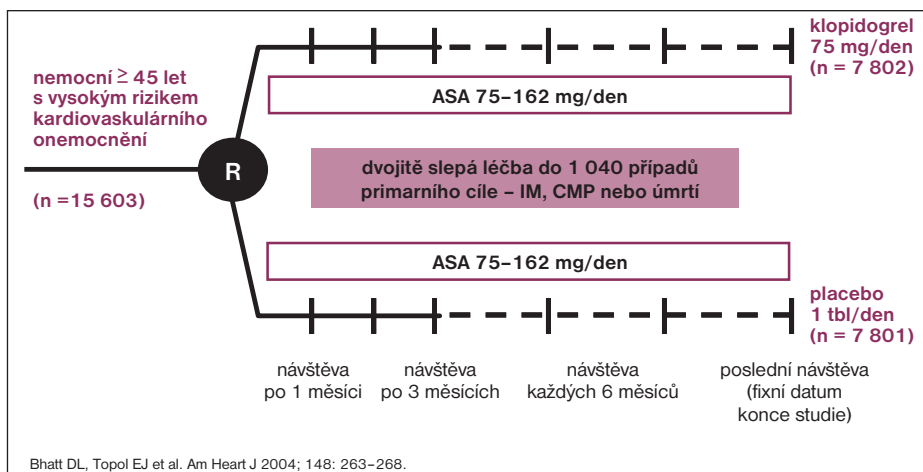


Schéma. Design studie CHARISMA.

Tab. 3 dokumentuje farmakologickou léčbu v průběhu studie. Více než 90 % v obou větvích mělo blokátor systému renin-angiotenzin-aldosteron, 55 % betablokátor a 77 % statin.

Výsledky studie

Hlavní výsledky ukazují tab. 4 a grafy 1, 2.

Z tab. 4 a grafů 1, 2 je patrné, že primární cíl (první infarkt myokardu, první cévní mozková příhoda a/nebo kardiovaskulární úmrtí) byl v obou skupinách prakticky stejný. Sekundární cíl, který navíc zahrnuje hospitalizace pro kardiovaskulární důvody, byl na hranici statistické významnosti nižší při léčbě klopidogrelem v kombinaci s aspirinem než při podávání placeba s aspirinem. Procento závažného krvácení bylo velmi nízké a rozdíl byl statisticky nevýznamný.

Výsledky v podskupinách ukazují graf 3 a 4.

Výsledky při rozdělení souboru na primární a sekundární prevenci ukazují graf 5 a 6.

Výskyt primárního cíle u nemocných v primární prevenci činil 6,6 % při léčbě duální inhibicí a 5,5 % při léčbě samotným aspirinem ($p = 0,20$). Výskyt úmrtí v primární prevenci byl 5,4 % vs 3,8 % v neprospěch klopidogrelu ($p = 0,04$), výskyt kardiovaskulárních

Tab. 1. Vstupní charakteristika nemocných ve studii CHARISMA [1].

<i>nemocní s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění</i>		
	klopidogrel n = 1 659 n (%)	placebo n = 1 625 n (%)
hlavní rizikové faktory	1 532 (92,5)	1 490 (91,7)
diabetes mellitus	1 360 (82,0)	1 295 (79,7)
diabetická neuropatie	716 (43,2)	687 (42,3)
poměr TK lýtko/paže < 0,9	94 (5,7)	92 (5,7)
asymptomatická stenóza karotid \geq 70 %	123 (7,4)	132 (8,1)
1 karotický plát	198 (11,9)	213 (13,1)
vedlejší rizikové faktory	1 474 (88,8)	1 454 (89,5)
<i>nemocní s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním</i>		
	klopidogrel n = 6 062 n (%)	placebo n = 6 091 n (%)
dokumentovaná ICHS	2 892 (47,7)	2 943 (48,3)
angina pectoris s vícečetným postižením koronárních cév	888 (4,6)	885 (14,5)
anamnéza vícečetné PTCA	398 (6,6)	434 (7,1)
anamnéza vícečetného CABG	736 (12,1)	733 (12,0)
infarkt myokardu v posledních 5 letech	1 903 (31,4)	1 943 (31,9)
dokumentované cévní onemocnění mozku	2 157 (35,6)	2 163 (35,5)
tranzitorní ischemie v posledních 5 letech	617 (10,2)	616 (10,1)
ischemická CMP v posledních 5 letech	1 634 (27,0)	1 611 (26,4)
dokumentovaná ischemická choroba dolních končetin	1 418 (23,4)	1 420 (23,3)
klaudikace a poměr TK stehno/paže \leq 0,85	885 (14,6)	892 (14,6)
klaudikace a stav po intervenci	835 (13,8)	801 (13,2)

Tab. 2. Vstupní charakteristika nemocných ve studii CHARISMA [2].

	klopidogrel n = 7 802 n (%)	placebo n = 7 801 n (%)
průměrný věk (roky)	64,0	64,0
ženské pohlaví	2 316 (29,7)	2 328 (29,8)
běloši	6 272 (80,4)	6 230 (79,9)
současní kuřáci	1 571 (20,1)	1 584 (20,3)
bývalí kuřáci	3 811 (48,9)	3 802 (48,7)
hypertenze	5 719 (73,3)	5 764 (73,9)
hypercholesterolemie	5 784 (73,7)	5 787 (74,2)
srdeční selhání	469 (6,0)	457 (5,9)
fibrilace síní	298 (3,8)	285 (3,7)
diabetes mellitus	3 304 (42,3)	3 252 (41,7)
diabetická nefropatie	1 006 (12,9)	1 003 (12,9)

Tab. 3. Doprovodná medikace ve studii CHARISMA.

medikace	klopidogrel n = 7 802 n (%)	placebo n = 7 801 n (%)
aspirin	7 775 (99,7)	7 777 (99,7)
studijní medikace	7 775 (99,7)	7 777 (99,7)
otevřeně klopidogrel	773 (9,9)	814 (10,4)
diuretika	3 757 (48,2)	3 671 (47,1)
nitráty	1 812 (23,2)	1 877 (24,1)
Ca-antagonisté	2 866 (36,7)	2 879 (36,9)
betablokátory	4 292 (55,0)	4 344 (55,7)
All antagonisté	1 990 (25,5)	2 020 (25,9)
ACE-inhibitory	4 994 (64,0)	5 036 (64,3)
statiny	5 991 (76,8)	6 001 (76,9)
fibráty	678 (8,7)	654 (8,4)

úmrť u nemocných v primární prevenci činil 3,9 % při léčbě duální inhibicí a 2,2 % při léčbě samotným aspirinem ($p = 0,01$). Výskyt závažného krvácení (definice GUSTO) v této skupině byl 2,0 vs 1,2 ($p = 0,07$).

Výskyt primárního cíle u nemocných v sekundární prevenci byl 6,9 % při léčbě duální inhibicí a 7,9 % při léčbě samotným aspirinem ($p = 0,046$). Výskyt krvácení (definice GUSTO) v sekundární prevenci byl 1,6 vs 1,4 ($p = 0,39$).

Závěry z výsledků

Studie CHARISMA nesplnila předpokládaná očekávání, a je třeba se ptát proč, abychom si z takto rozsáhlé klinické studie mohli vzít poučení pro každodenní klinickou praxi.

1. U nemocných v primární prevenci došlo k většímu počtu úmrtí i k většímu počtu krvácení při léčbě klopidogrelem v kombinaci s aspirinem než při léčbě placebem v kombinaci s aspirinem.

Duální antiagregační léčba klopidogrelem v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou do primární prevence nepatří.

Je třeba si uvědomit, že v této indikaci nemá klopidogrel schválenou indikaci.

2. U nemocných v sekundární prevenci byl prakticky stejný výskyt krvácení v obou skupinách se statisticky hraničním menším výskytem primárního cíle. Podíváme-li se na výsledky studie CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events), pak rozdíl mezi 6. a 12. měsícem činí asi 0,3–0,4 %, a není tedy překvapující, že i ve studii CHARISMA je po 28 měsících rozdíl 1,0 %.

Studie CHARISMA plně podporuje výsledky studie CURE, a pokud bychom chtěli potvrdit prospěch z léčby klopidogrelem v sekundární prevenci, pak by bylo třeba provést klinickou studii srovnatelnou s klinickými studiemi v sekundární prevenci s ACE-inhibitory nebo statiny – tedy studii trvající nejméně 4 roky při zařazení asi 10 000 nemocných.

Kombinovaná duální antiagregační léčba klopidogrelem v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou je nadále základem léčby po akutní koronární příhodě léčené plasty a stentem [2,4,16,21].

Význam duální antiagregace je zakotven i v doporučeních ESC (European Society of Cardiology) [4,17]:

- Pro léčbu pacientů s akutním koronárním syndromem bez elevací ST-úseku (nestabilní angina pectoris, non-Q-infarkt myokardu) je doporučena léčba kombinací klopidogrelu s kyselinou acetylsalicylovou po dobu 9–12 měsíců nezávisle na léčebné strategii (PCI, aortokoronární bypass nebo konzervativní přístup).

Tab. 4. Hlavní výsledky studie CHARISMA.

	klopidogrel n = 7 802 n (%)	placebo n = 7 801 n (%)	p
účinnost			
primární cíl (první IM, CMP nebo kardiovaskulární úmrtí)	534 (6,8)	573 (7,3)	0,22
úmrtí z jakékoliv příčiny	371 (4,8)	374 (4,8)	0,90
úmrtí z kardiovaskulární příčiny	238 (3,1)	229 (2,9)	0,68
nefatální infarkt myokardu	147 (1,9)	159 (2,0)	0,48
nefatální ischemická CMP	132 (1,7)	160 (2,1)	0,10
nefatální jakákoliv CMP	149 (1,9)	185 (2,4)	0,05
sekundární cíl (primární cíl nebo hospitalizace pro kardiovaskulární důvody)	1 301 (16,7)	1 395 (17,9)	0,04
hospitalizace pro AP, ischemii či revaskularizaci	866 (11,1)	957 (12,3)	0,02
bezpečnost			
závažné krvácení	130 (1,7)	104 (1,3)	0,09
smrtelné krvácení	26 (0,3)	17 (0,2)	0,17
mozkové krvácení	26 (0,3)	27 (0,3)	0,89
větší krvácení	164 (2,1)	101 (1,3)	0,001

● Pro léčbu pacientů po PCI je doporučena duální antiagregace klopidogrelem v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou 6–12 měsíců po lékovém stentu a 1 měsíc po klasickém stentu, u pacientů s AKS bez elevací ST-segmentu s implantovaným stentem je délka léčby 9–12 měsíců (ve shodě se starším doporučením přímo pro tuto diagnózu).

Tyto indikace jsou také z větší části hrazeny pojistkovnou, a to po dobu:

- 6 měsíců (AKS bez elevací ST-úseku)
- 3 měsíců (lékový stent)
- 1 měsíce (klasický kovový stent)

3. Pokud použijeme vstupní kritéria studie CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) – prokázaný IM, CMP a/nebo onemocnění periferních tepen, pak ze studie CHARISMA tato kritéria splnilo 9 478 nemocných. Ve skupině placebo v kombinaci s aspirinem byl výskyt primárního cíle 8,8 %, ve skupině klopidogrel v kombinaci s aspirinem 7,3 %, $p = 0,01$.

Jasný důkaz pro význam klopidogrelu v sekundární prevenci.

4. Studie neodpověděla na otázku, zda je v dlouhodobé sekundární prevenci vhodné pokračovat podáváním kyseliny acetylsalicylové, nebo klopidogrelem nebo kombinací kyseliny acetylsalicylové s klopidogrelem [1,3,5,18–20,22].

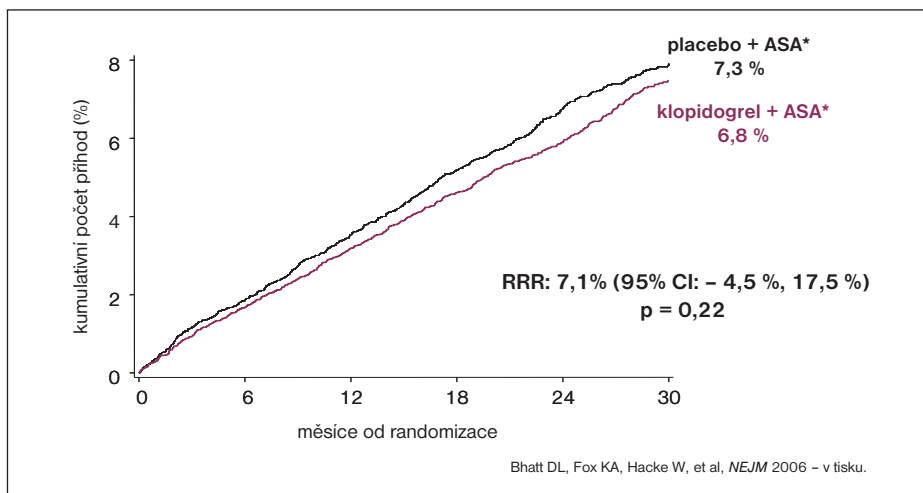
S kyselinou acetylsalicylovou byly provedeny pouze 2 velké klinické randomizované studie v sekundární prevenci více než měsíc po infarktu myokardu – AMIS (Aspirin Myocardial Infarction Study) a PARIS (Persantine-Aspirin Reinfarction Study)[1,13–15]. Ani jedna z nich neprokázala prospěch z léčby kyseliny

acetylsalicylovou! Ve studii CAPRIE snížil u 19 185 nemocných v sekundární prevenci klopidogrel ve srovnání s aspirinem kar-

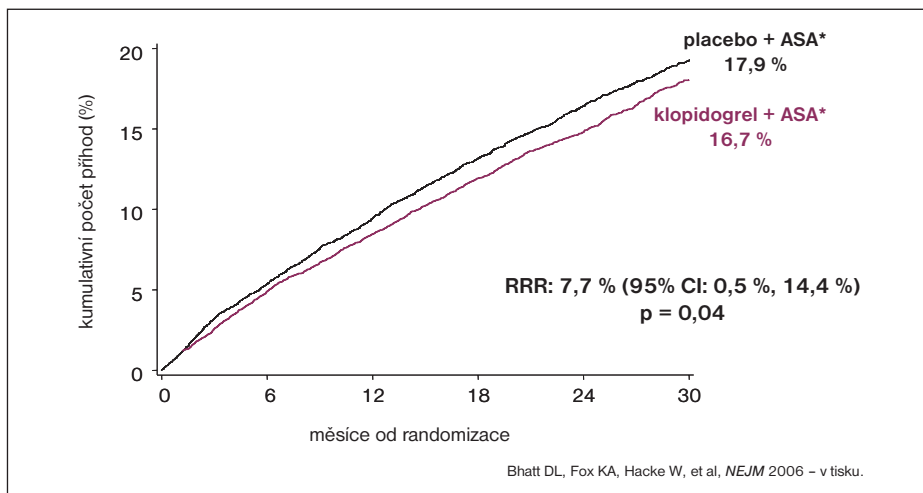
diovaskulární příhody o 9 % a riziko infarktu myokardu o 19 %. U nemocných po koronárním bypassu snížil dokonce riziko úmrtí o 40 % více než aspirin. Ve studii MATCH (Management of atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients with recent transient ischaemic attack or ischaemic stroke) zaměřené na nemocné po cévní mozkové příhodě byl všem nemocným podán klopidogrel, polovině v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou a polovině s placebem [11]. Přidání aspirinu vedlo k většímu výskytu krvácení bez ovlivnění kardiovaskulárních příhod (pokles rizika 1 %, $p = 0,24$).

Na základě nepřímého srovnání výše uvedených výsledků lze shrnout:

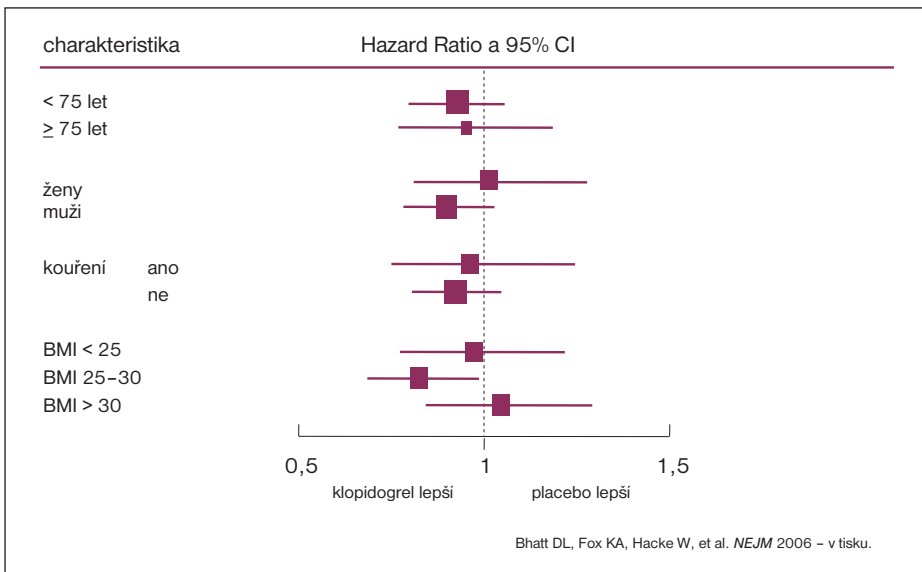
- ASA v sekundární prevenci snižuje riziko ischemické příhody o 23 % (vs placebo) [1].
- klopidogrel o 31,7 % (o 8,7 % účinnější než ASA) [8,12]
- kombinace ASA s klopidogrelem o 35,5 % (o 12,5 % účinnější než ASA) [5]



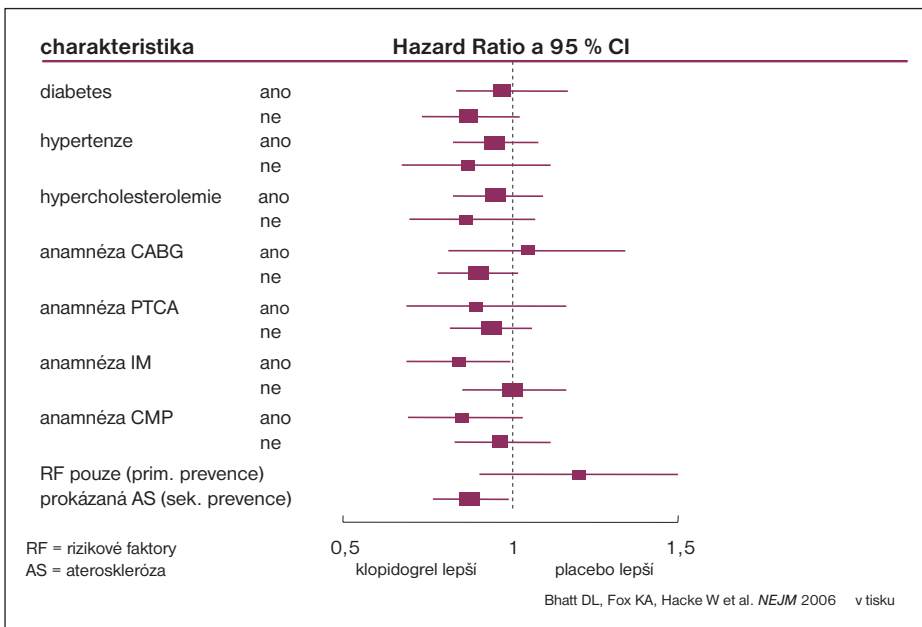
Graf 1. Celá populace – primární cíl.



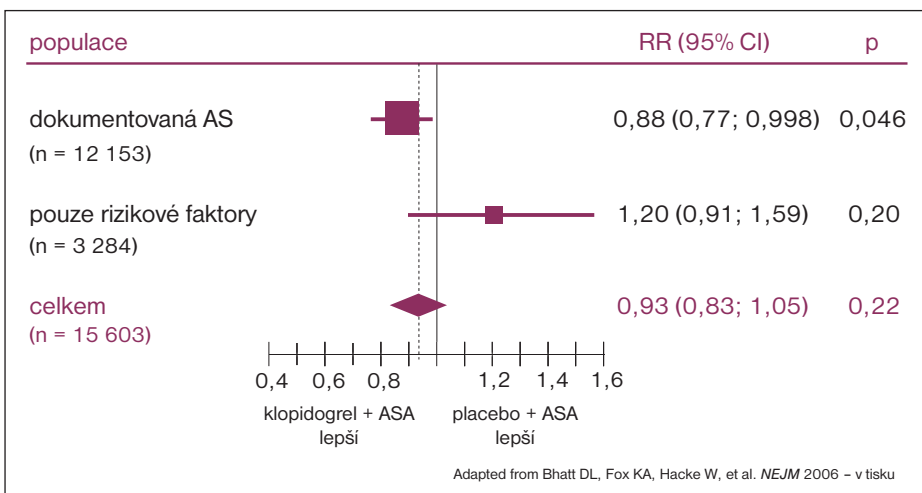
Graf 2. Celá populace – sekundární cíl (primární cíl + hospitalizace).



Graf 3. Primární cíl podle demografických dat.



Graf 4. Primární cíl podle anamnézy.



Graf 5. Primární cíl podle předdefinovaných kategorií.

● Zdá se, že po určité době (1–12 měsíců?) [23] po akutní ischemické příhodě bude vhodné vysadit kyselinu acetylsalicylovou a ponechat klopidogrel [9,10]. Vzhledem k nákladům na léčbu klopidogrelem se věnuje velká pozornost výběru pacientů, kteří budou z této léčby nejvíce profitovat. Z rozboru podskupin pacientů ve studii CAPRIE a farmakoekonomických analýz vyplývá, že největší přínos mají z podávání klopidogrelu pacienti s opakovanými kardiovaskulárními příhodami (klinické selhání ASA?), pacienti s diabetem a pacienti po kardiochirurgických výkonech [6,7]. Důkazy pro tuto teorii však nejsou a schválené indikace tento postup neumožňují.

Podávání dlouhodobé kombinované antiagregační léčby zatím nemá schválenou indikaci a je třeba vyčkat na podrobnější analýzu studie CHARISMA, případně na výsledky dalších studií.

5. Studie taktéž ukazuje na obrovský význam správného plánu studie, konečných primárních cílů a sílu statistického hodnocení. Primární cíl ve studii CHARISMA (první IM, CMP nebo úmrtí) dosáhl rozdílu 7,1 % ve prospěch klopidogrelu, což bylo statisticky nesignifikantní. Po přidání hospitalizací pro kardiovaskulární příčiny byl rozdíl 7,7 %, p = 0,04. Pokud by hospitalizace od počátku byly v primárním cíli, byla by studie považována za úspěšnou a primární cíl by byl dosažen.

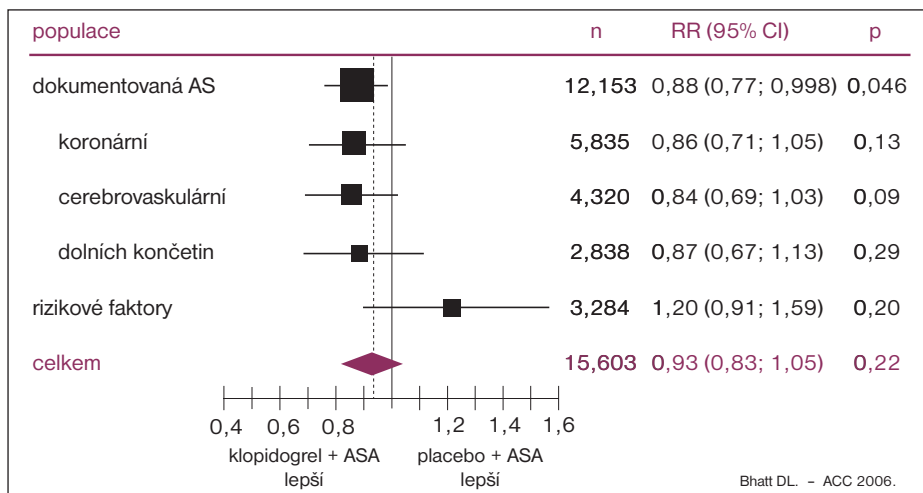
Oficiální doporučení Evropská kardiologická společnosti (ESC) po zveřejnění studie CHARISMA (vydáno dne 17. 3. 2006):

Protože výsledky studie CHARISMA neukázaly všeobecný prospěch z kombinace klopidogrel a aspirin v dlouhodobé léčbě nemocných se stabilním vaskulárním onemocněním a v primární prevenci dokonce i možnost poškození nemocného, ESC doporučuje duální antiagregační terapii do léčby 1 rok po akutním koronárním syndromu bez ST elevací a nejméně 6 měsíců po stentu (poznámka autorů: v ČR je doporučena a z větší části hrazena 6 měsíců po AKS, 3 měsíce po pokrývaném stentu a 1 měsíc po nepokrývaném).

Pacienti, kteří užívají klopidogrel (Plavix), nemají ukončit tuto léčbu bez konzultace lékaře. Pacienti, kteří ukončí léčbu bez doporučení lékaře, se mohou vystavovat velkému nebezpečí.

Literatura

1. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71–86.
2. Ascherman M. Inhibitory destičkových glykoproteiновых receptorů IIb/IIIa – současní možnosti jejich využití v léčba akutních koronárních příhod. Cor Vasa 1999; 41(2): 3577–83.



Graf 6. Primární cíl podle vstupních kritérií.

3. Aspirin myocardial infarction study research group. A randomised, controlled trial of aspirin in persons recovered from myocardial infarction. *JAMA* 1980; 243: 661–668.

4. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA et al for the Task Force on the Management of Acute Coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809–1840.

5. Bhat DL, Keith AA, Fox MB et al for the Charisma study investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *www.nejm.org* (e-verze zveřejněna před otiskem).

6. Bhatt DL, Cheb D, Hirsch AT et al. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation* 2001; 103: 363–368.

7. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 625–628.

8. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic event (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.

9. Cleland JGF, Bulpitt CJ, Falk RH et al. Is aspirin safe for patients with heart failure? *Br Heart J* 1995; 74: 215–219.

10. Cleland JGF. Preventing atherosclerotic events with aspirin. *BMJ* 2002; 324: 103–105.

11. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al on behalf of the MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high risk patients (MATCH): randomised, double blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331–337.

12. Furane-Zaleski I, Bertrand M. The Value of Clopidogrel versus Aspirin in Reducing Atherothrombotic Events: The CAPRIE Study. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(Suppl 4):19–27.

13. Klimt CR, Knatterud GL, Stamler J et al. Persantine-Aspirin Reinfarction Study. Part II. Secondary prevention with persantine and aspirin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 251–269.

14. Leor J, Reicher-Reis H, Goldbourt U et al. Aspirin and mortality in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1920–1925.

15. Peterson JG, Topol EJ, Sapp SK et al. Evaluation of the effects of aspirin combined with angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2000; 109: 371–377.

16. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT et al. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 2004; 35: 528–532.

17. Silber S, Albertsson P, Aviles FF et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26: 804–808.

18. Špinar J, Hradec J, Málek I, Toman J. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání. *Cor et Vasa* 2001; 43(Suppl K): 123–138.

19. Špinar J, Vítovec J, Kubecová L, Pařenica J. Klinické studie v kardiologii. Praha: Grada Publishing 2001.

20. The Antiplatelet trialist collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – 1: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Brit Med J* 1994; 308: 81–106.

21. The Clopidogrel in Unstable Angina to prevent recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndroms without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345(7): 494–502.

22. Vítovec J, Špinar J. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Praha: Grada Publishing 2000.

23. Weintraub W, Jönsson B, Bertrand M. The Value of Clopidogrel in Addition to Standard Therapy in Reducing Atherothrombotic Events. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(Suppl 4): 29–41.

24. Widimský P. Perspektivy protidestičkové léčby: třetí vřadu se směje. *Cor Vasa* 2005; 47(4): 123–124.

Doručeno do redakce 25. 3. 06

Přijato k otištění po recenzi 30. 3. 06

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC¹
prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC²
prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC³

¹Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

²III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

³I. interní kardiologická klinika LF MU a FN U sv. Anny, Brno