

Porównanie dwóch schematów leczenia przeciwplatekowego (dipyridamolu o przedłużonym działaniu w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym vs. klopidogrel) oraz terapii telmisartanem vs. placebo u pacjentów po przebyłym udarze mózgu w prewencji kolejnego incydentu mózgowo-naczyniowego — założenia badania PROFESS

Ludwina Szczepaniak-Chicheł

Opracowano na podstawie:

Diener H., Sacco R., Yusuf S. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PROFESS). *Cerebrovasc. Dis.* 2007; 23: 368–380.

U pacjentów po przebyłym udarze niedokrwinnym lub przejściowym epizodzie niedokrwinnym (TIA, *transient ischaemic attack*) występuje znacznie wyższe ryzyko pojawienia się ponownego incydentu mózgowo-naczyniowego i zgonu w porównaniu z populacją ogólną. Ryzyko ponownego udaru lub TIA wynosi od 5% do 15% i jest najwyższe krótko po pierwszym incydencie. Podawanie kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) w tej grupie pacjentów jest obecnie postępowaniem standardowym i o udowodnionej skuteczności. Ostatnie badania *European Stroke Prevention Study* (ESPS) i *European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial* (ESPRIT) donoszą, że połączenie tego leku z dipyrydamolem o przedłużonym uwalnianiu może być korzystniejsze niż podawanie samego ASA

ze względu na połączenie dwóch różnych mechanizmów działania blokujących agregację płytek. Innym lekiem jest klopidogrel — działający poprzez inhibicję przyłączania difosforanu adenozyiny (ADP, *adenosine diphosphate*) do receptorów trombocytów. Wyniki badania *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events* (CAPRIE) wskazują, że klopidogrel jest nieco skuteczniejszy od ASA w prewencji incydentów naczyniowych u pacjentów po przebyłym udarze lub zawale serca, lub z chorobą naczyń obwodowych (8,7%; CI 95% 0,3–16,5), natomiast w podgrupie pacjentów z przebyłym udarem mózgu względna redukcja ryzyka wynosiła 7,8% (CI 95% — 5,7–18,7). Połączenie klopidogrelu z ASA w badaniach *Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent Transient*

Ischaemic Attaca or Ischemic Stroke (MATCH) i *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization Management and Avoidance* (CHARISMA) wiązało się ze zwiększonym ryzykiem istotnego krwawienia, bez istotnych korzyści względem zastosowania samego ASA.

Na podstawie wyżej przytoczonych badań wydaje się, że połączenie dipirydamolu z kwasem acetylosalicylowym mogłoby być korzystniejsze niż podawanie kłopidogrelu, nie ma natomiast badań porównujących bezpośrednio te dwa schematy leczenia. Porównanie takie jest konieczne także ze względu na fakt, że oba są szeroko stosowane w praktyce klinicznej — również kłopidogrel u pacjentów po przebytym udarze mózgu celem prewencji kolejnego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, mimo że nie ma dowodów na zasadność takiego zastosowania tego leku w dotychczas przeprowadzonych badaniach.

Dane z ostatnich badań (HOPE, SCOPE, LIFE, MOSES, ACCESS) dotyczących inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) i leków blokujących receptor angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blockers*) wskazują, że leki te mogą redukować liczbę incydentów sercowo-naczyniowych niezależnie od działania hipotensyjnego oraz że połączenie leków z tych dwóch grup może mieć działanie addytywne. Mimo to, nadal mniej niż połowa pacjentów po przebytym incydencie mózgowo-naczyniowym otrzymuje jakikolwiek lek z tych dwóch grup. Konieczne jest przeprowadzenie badania w którym jednoznacznie wykaże się, czy zastosowanie takiej terapii u pacjentów po przebytym udarze mózgu jest zasadne.

Celem będącego w toku, zakrojonego na szeroką skalę, badania *Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial* (PROFESS) jest ocena:

— skuteczności dwóch schematów leczenia przeciwplatekowego — dipirydamolu o przedłużonym działaniu (ER-DP) w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym w porównaniu z kłopidogrelem w zapobieganiu nawrotom incydentów mózgowo-naczyniowych;

— skuteczności leczenia telmisartanem w porównaniu z *placebo* dodanego do standardowego leczenia i właściwej terapii przeciwplatekowej, we wtórnej prewencji udaru mózgu.

Protokół badania

Badanie PROFESS zaprojektowano jako prospektywne, 4-letnie, randomizowane badanie wielośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej

próby i kontrolowane *placebo*, które prowadzone jest na terenie 695 ośrodków z 35 krajów całego świata.

Kryteria włączenia do badania były następujące:

— wiek ≥ 55 . roku życia i udar niedokrwienny w czasie ostatnich 90 dni przed włączeniem do badania lub

— wiek od 50. do 54. roku życia i udar niedokrwienny w czasie ostatnich 90–120 dni przed włączeniem do badania oraz obecność co najmniej 2 z wymienionych czynników: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, palenia tytoniu w momencie wystąpienia udaru kwalifikującego do badania, otyłości (wskaźnik masy ciała $> 30 \text{ kg/m}^2$), choroby naczyń przed wystąpieniem udaru kwalifikującego do badania (udar mózgu, zawał serca lub choroba naczyń obwodowych), uszkodzenia narządów docelowych (retinopatia, przerost lewej komory serca lub mikroalbuminuria), hiperlipidemii;

— ustabilizowany stan kliniczny i neurologiczny pacjenta.

Diagnoza ogniskowego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego stawiana była na podstawie oceny klinicznej stanu pacjenta oraz badań obrazowych (tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego). W przypadku objawów utrzymujących się < 24 godzin potwierdzenie w badaniach obrazowych było warunkiem zakwalifikowania pacjenta do programu.

Do kryteriów wyłączających z badania należały:

- udar krwotoczny;
- niestabilna dławica piersiowa lub zawał serca w czasie ostatnich 3 miesięcy;
- choroba rozrostowa w obrębie ośrodkowego układu nerwowego;
- znaczna niesprawność po przebytym udarze (pacjent leżący, z demencją lub niezdolny do wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu);
- udar niedokrwienny na skutek zabiegów endowaskularnych lub chirurgicznych (endarterektomia tętnicy szyjnej, zabiegi kardiochirurgiczne, badanie angiograficzne);
- zabiegi endowaskularne lub duże zabiegi chirurgiczne w ciągu ostatnich 4 miesięcy;
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub innych niż stosowane w badaniu leki przeciwplatekowe;
- trombocytopenia, neutropenia;
- zaburzenia układu krzepnięcia lub krwawienie w wywiadzie;
- choroba wrzodowa w wywiadzie;
- zaawansowana niewydolność nerek lub wątroby;
- zaburzenia elektrolitowe (K^+ , Na^+);

— kobiety ciężarne, karmiące lub niestosujące skutecznych metod antykoncepcji.

Pacjenci zakwalifikowani do badania zostali przydzieleni w sposób randomizowany do 4 grup. Schemat badania i leczenie stosowane w każdej z grup przedstawiono na rycinie 1. Dipirydamol o przedłużonym działaniu i kwas acetylosalicylowy były podawane w dawce podzielonej — dwa razy na dobę (200 mg i 25 mg 2 ×/dobę), natomiast telmisartan (80 mg) i klopidogrel (75 mg) raz na dobę.

W przypadku niewystarczającej kontroli ciśnienia krwi pacjenci mogli stosować inne preparaty hipotensyjne, ordynowane zgodnie z obowiązującymi wytycznymi oraz ewentualnie leki konieczne dla modyfikacji innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Sugerowanymi lekami hipotensyjnymi I rzutu były diuretyki, możliwe było stosowanie ACE-I, natomiast przeciwwskazane były: leki z grupy ARB, leki przeciwkrzepliwe, zawierające kwas acetylosalicylowy, inne leki przeciwplatekcyjne, trombolityczne czy inhibitory receptorów płytkowych IIb/IIIa.

W założeniach badania wszyscy pacjenci podlegali obserwacji klinicznej po włączeniu do programu, również ci, którzy z jakichkolwiek względów z udziału w nim po randomizacji zrezygnowali lub zostali z niego wyłączeni. Po kwalifikacji do badania, pierwsza wizyta kontrolna miała miejsce przy wypisie ze szpitala lub po 7 dniach od randomizacji — w zależności od tego, która sytuacja miała miejsce wcześniej. Kolejne wizyty zaplanowano po 1 miesiącu (2. wizyta), 3 miesiącach (3. wizyta) i 6 miesią-

cach (4. wizyta). Następne wizyty ustalano w odstępach co 6 miesięcy z kontaktem telefonicznym po 3 miesiącach po każdej z wizyt.

Podstawowym punktem końcowym badania PRoFESS był czas do wystąpienia kolejnego udaru mózgu, zarówno niedokrwienego, jak i krwotocznego.

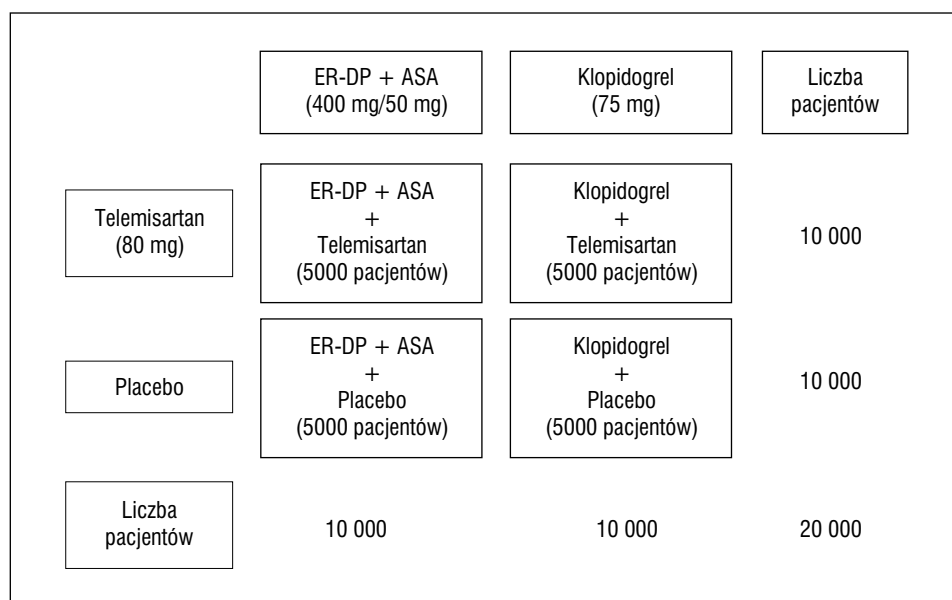
Najistotniejszym punktem końcowym drugorzędowym jest punkt końcowy złożony definiowany jako czas do wystąpienia kolejnego udaru, wystąpienia zawału serca lub zgonu z przyczyn naczyniowych w każdej z badanych czterech grup.

Inne drugorzędowe punkty końcowe to: wystąpienie incydentu naczyniowego lub zastoinowej niewydolności serca bądź jej zaostrenie, nowe przypadki cukrzycy.

Ocenie zostaną poddane również: częstość występowania udaru lub masywnego krwawienia, częstość występowania krwawień z uwzględnieniem ich lokalizacji i stopnia, występowanie innych niż wymienione powyżej incydenty naczyniowe (zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żył ośrodkowego układu nerwowego, zmiany naczyniowe w obrębie siatkówki, epizod przejściowego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, okluzja tętnic obwodowych), częstość występowania neutropenii, plamicy małopłytkowej oraz wystąpienie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Charakterystyka ogólna populacji badania PRoFESS

W okresie od 11 września 2003 roku do 14 lipca 2006 roku w 695 ośrodkach z 35 krajów włączono do



Rycina 1. Schemat badania PRoFESS

Figure 1. PRoFESS Trial design

badania 20 333 pacjentów z udarem mózgu. W tabeli I przedstawiono dane dotyczące charakterystyki wyjściowej populacji badania PROFESS. Ostateczne wyniki badania PROFESS spodziewane są w 2008 roku.

Tabela I. Charakterystyka wyjściowa populacji badania PROFESS

Table I. Baseline characteristics of the PROFESS Trial population

Liczba pacjentów	20 333
Średnia wieku (lata)	66,1 (SD 8,6)
Płeć (% kobiet)	36,0
Kraj, rasa lub grupa etniczna (%)	
Południowa Azja	8,4
Chiny	18,0
Japonia	1,1
Półwysep Malajski	0,6
Inne regiony Azji	4,6
Arabia	0,2
rasa czarna (Afrykanie i Afroamerykanie)	4,0
rasa kaukaska/Europejczycy	57,3
Ameryka Środkowa i Południowa	4,5
Hiszpania/Karaiby	0,3
Inne	0,8
Czas od incydentu kwalifikującego do badania do randomizacji	
Średni czas	15
Grupy (%):	
≤ 10 dni	39,9
11–30 dni	29,0
≥ 30 dni	31,1
Zmodyfikowana skala Rankina (%)	
0 punktów	14,1
1 punkt	37,3
2 punkty	25,0
3–5 punktów	23,7
Klasyfikacja TOAST (%)	
Miażdżycza dużych tętnic	28,5
Zatorowość tętnic wieńcowych	1,8
Zamknięcie drobnych naczyń (<i>lacuna</i>)	52,1
Świeży udar mózgu o innej znanej etiologii	2,0
Udar mózgu o nieznaną etiologię	15,5

Tabela I. cd.

Table I. cd.

Dane z wywiadu	
Udar mózgu (przed incydem kwalifikującym)	18,3
TIA	8,6
Zawał serca	6,7
Zastoinowa niewydolność serca	2,6
Miażdżycza zarostowa kończyn dolnych	2,9
Nadciśnienie tętnicze	73,8
Cukrzyca	28,1
Hiperlipidemia	46,6
Choroba niedokrwienności serca	16,2
Migotanie przedsionków	2,6
Wada zastawkowa serca	1,7
Zakrzepica głęboka żył kończyn dolnych	1,5
Czynniki ryzyka (%)	
Palenie tytoniu — aktualnie	21,2
Palenie tytoniu — w przeszłości	36,2
Spożywanie alkoholu (> 1 drinka/tydzień)	35,4
Leczenie stosowane w trakcie włączenia do badania	
Inhibitory konwertazy angiotensyny	36,8
Statyny	47,2
Fibraty	1,7
Antagoniści wapnia	24,2
Sartany	5,2
Leki blokujące receptory β	20,7
Diuretyki pętlowe	3,2
Diuretyki tiazydowe	17,1
Diuretyki oszczędzające potas	1,5
Insulina	5,6
Doustne leki hipoglikemiczne	18,6
Badanie przedmiotowe (średnia)	
BP [mm Hg]	144/84
BMI	26,8
Obwód pasa [cm]	96,5
Punktacja w skali MMSE (%) sprawdzona po 30 dniach od randomizacji	
Średnia	28
Grupy (%):	
< 25 punktów	17,4
25–27 punktów	21,1
28 punktów	13,3
29 punktów	19,1
30 punktów	29,1

BP (blood pressure) — ciśnienie tętnicze; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; MMSE (mini mental state examination) — krótka skala oceny stanu psychicznego

Dyskusja

Badanie PROFESS jest jak dotąd największym badaniem dotyczącym wtórnej profilaktyki udaru mózgu. Według autorów programu wielkość populacji badania PROFESS — ponad 20 tysięcy pacjentów z różnych krajów i kontynentów — pozwala na bezpośrednie porównanie dwóch schematów leczenia przeciwpłytkowego i identyfikację tych grup pacjentów również z etnicznego punktu widzenia. Mogłyby one skorzystać na zastosowaniu jednego ze schematów leczenia przeciwpłytkowego lub zastosowaniu telmisartanu bardziej niż reszta grupy badanej.

Ze względu na fakt, że ryzyko ponownego incydentu niedokrwienia w ośrodkowym układzie nerwowym jest najwyższe tuż po epizodzie, zalecano w założeniach programu jak najszybsze włączenie do badania. W ciągu pierwszych 10 dni od udaru zostało zakwalifikowanych około 8000 osób. Pozwoli to na wyciągnięcie wniosków co do wczesnego stosowania ASA po udarze niedokrwinnym, aczkolwiek autorzy zaznaczają, że badanie PROFESS dotyczy profilaktyki wtórnej, a nie leczenia ostrego epizodu niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego.

W przedstawionym badaniu zostanie oceniona, oprócz leczenia przeciwpłytkowego, również skuteczność leku blokującego receptor AT1 w profilaktyce wtórnej udaru mózgu. Istnieją przesłanki mówiące o neuroprotektynym działaniu sartanów. Diener i współautorzy zdecydowali się na porównanie telmisartanu z *placebo* w połączeniu z leczeniem hipotensyjnym opartym na dotychczas stosowanych preparatach, modyfikowanym w razie potrzeby i w zależności od sytuacji klinicznej oraz wartości ciśnienia krwi u pacjenta.

Decyzję o przyjęciu wystąpienia kolejnego udaru mózgu, jako pierwotnego punktu końcowego autorzy tłumaczą stopniem upośledzenia jakości życia i możliwości funkcjonowania w społeczeństwie, z jakimi wiąże się on dla pacjenta. Jest to również najczęstszy kolejny incydent naczyniowy w tej grupie chorych — zawał serca czy zgon zdarzają się 3–5 razy rzadziej niż kolejny epizod niedokrwienności. Nie bez znaczenia są koszty leczenia, rehabilitacji i opieki, wzrastające z każdym kolejnym udarem. Oprócz częstości występowania incydentów naczyniowych zostanie oceniona również liczba nowych przypadków cukrzycy i wpływ telmisartanu na funkcję nerek. Dodatkowo prowadzone są cztery badania satelitarne w obrębie badania PROFESS. Dotyczą one wpływu zastosowanego leczenia na funkcje poznawcze (około 580 pacjentów, ocena za pomocą krótkiej skali oceny stanu psychicznego) i parametry hemodynamiczne (około 240 pacjentów, ocena prędkości fali tętna, ciśnienia centralnego, wskaźnika Buckberga i profilu 24-godzinnej wartości ciśnienia na tętnicy ramiennej), jak również rokowania pacjentów z niemymi zmianami w obrazie rezonansu magnetycznego (około 1000 pacjentów) oraz wartości i znaczenia biomarkerów i parametrów biochemicznych u pacjentów po udarze niedokrwinnym (2000 pacjentów, ocena przy kwalifikacji i 2 lata od włączenia do programu).

Według autorów wyniki badania PROFESS pozwolą w przyszłości na bardziej precyzyjny dobór terapii przeciwpłytkowej, celowany na profil czynników ryzyka konkretnego, leczonego pacjenta i uzasadnią wybór terapii hipotensyjnej w prewencji wtórnej udaru mózgu.