

Klopidogrel w połączeniu z aspiryną w porównaniu z samą aspiryną w prewencji epizodów aterosklerozy. Wyniki badania CHARISMA

Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone in prevention of atherothrombotic events. The results of CHARISMA study

Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-17.

Zbigniew Gaciong

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Akademia Medyczna, Warszawa

Kardiologia 2006; 64: 548-551

Określenie *aterosklerozy* wprowadzono, aby podkreślić podstawowy proces związany z groźnym dla życia powikłaniem miażdżycy, jakim jest powstawanie skrzepiny na powierzchni aktywnej blaszki miażdżycowej. Powyższy mechanizm leży u podłoża większości objawów związanych z chorobą wieńcową, udarem mózgu czy niedokrwieniem kończyn, będąc podstawową przyczyną zgonów i zachorowalności na całym świecie. Szczególną rolę w aterosklerozie pełnią płytki krwi, które uczestniczą w powstawaniu i rozwoju blaszki miażdżycowej, a ich aktywacja na jej powierzchni bezpośrednio prowadzi do groźnych powikłań. Kwas acetylosalicylowy (ASA), który hamuje cyklooksigenazę płytkową, jest skutecznym środkiem w prewencji wtórnej epizodów sercowo-naczyniowych, jak też w prewencji pierwotnej w grupie o zwiększonym ryzyku. Pochodna tienopirydynowa, klopidogrel, blokuje inny szlak aktywacji płytek, związany z receptorem purynergicznym P2Y₁₂. W połączeniu z ASA lek ten zmniejsza ryzyko powikłań związanych z aterosklerozą u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi (zarówno z uniesieniem odcinka ST, jak i bez niego), chorych poddanych zabiegom plastyki wieńcowej (PCI), co stwier-

dzono w badaniach takich jak CURE, CREDO, COMMIT, CLARITY [1-4].

Jednocześnie we wcześniejszym badaniu CAPRIE, które objęło chorych po przeżytym zawale serca, udarze mózgu lub z objawowym niedokrwieniem kończyn, klopidogrel okazał się skuteczniejszy od ASA w zapobieganiu powikłaniom o typie aterosklerozy, zwłaszcza w grupach szczególnie dużego ryzyka, jak chorzy z cukrzycą czy chorzy po przeżytych epizodach naczyniowych. Istnieją dane, które sugerują istnienie u części chorych oporności na przeciwplatekowe działanie ASA, wiadomo także, że w pewnych sytuacjach klinicznych (np. ostry zespół wieńcowy) blokowanie różnych szlaków aktywacji płytek znacząco poprawia rokowanie. Zatem uzasadnione wydawało się badanie, w którym porównano skuteczność połączenia klopidogrelu z ASA wobec samego ASA w prewencji pierwotnej i wtórnej powikłań o typie aterosklerozy w grupie chorych dużego ryzyka.

Do badania CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance*) włączono grupę 15 603 chorych

Adres do korespondencji:

prof. Zbigniew Gaciong, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, tel.: +48 22 599 28 28, faks: +48 22 599 18 28, e-mail: zgaciong@hotmail.com

powyżej 45. roku życia, którzy spełniali co najmniej 1 z 4 poniższych kryteriów:

- istniejąca choroba wieńcowa (wykazana w koronarografii choroba wielonaczyniowa, wcześniejsza interwencja wieńcowa, przebyty zawał serca);
- przebyty udar lub TIA w ciągu 5 poprzedzających lat;
- niedokrwienie kończyn (chromanie przestankowe ze wskaźnikiem ABI $\leq 0,85$, przebyte zabiegi naczyniowe, amputacja itp.);
- występowanie czynników ryzyka: 2 dużych lub 1 dużego i 2 mniejszych, lub 3 mniejszych.

Do dużych czynników ryzyka zaliczono cukrzycę, nefropatię cukrzycową, wartość ABI $< 0,9$, bezobjawowe zwężenie tętnicy szyjnej $\geq 70\%$, obecność co najmniej jednej blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej, natomiast za mniejsze czynniki ryzyka zostały uznane skurczowe ciśnienie tętnicze powyżej 150 mmHg, hipercholesterolemia, palenie tytoniu (> 15 sztuk dziennie) i wiek (mężczyźni $\geq 65.$, kobiety $\geq 70.$ roku życia). W badaniu nie mogli uczestniczyć chorzy, którzy niedawno przebyli ostry zespół wieńcowy lub mogli mieć potencjalne wskazania do stosowania klopidogrelu (np. planowany zabieg), wymagali terapii dużą dawką ASA, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (z wyjątkiem inhibitorów COX-2) lub przyjmowali doustne antykoagulanty.

Chorzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej ASA z klopidogrelem 75 mg lub ASA z *placebo*. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy określono wystąpienie udaru, zawału serca lub zgonu sercowo-naczyniowego. Oceniono też, jak klopidogrel wpływa na ryzyko krwawień ocenianych wg klasyfikacji GUSTO.

Charakterystykę chorych włączonych do badania przedstawia Tabela I. Chorzy w grupie klopidogrelu i *placebo* nie różnili się stopniem kontroli ciśnienia tętnicze-

go, częstością przyjmowania statyn (77%), inhibitorów ACE (60%), β -adrenolityków (55%) i innych analizowanych leków.

W trakcie prowadzenia badania pierwotny punkt końcowy wystąpił u 6,8% chorych z grupy klopidogrelu i 7,3% chorych przyjmujących *placebo* (ryzyko względne 0,93; 95%, CI=0,83–1,05; $p=0,22$). Wyniki w odniesieniu do poszczególnych powikłań zostały zamieszczone w Tabeli II. Prawie 80% chorych włączonych do badania miało objawy kliniczne choroby naczyń, dlatego wyróżniono 2 podstawowe podgrupy chorych: objawowych i bezobjawowych. Wśród 3284 chorych z dużym ryzykiem, bez wcześniejszych objawów choroby (bezobjawowych), stwierdzono 20%

Tabela I. Charakterystyka badanych chorych

	klopidogrel + ASA [%] (n=7802)	<i>placebo</i> + ASA [%] (n=7801)
nadciśnienie tętnicze	73,3	73,9
hipercholesterolemia	73,7	74,2
niewydolność serca	6,0	5,9
przebyty zawał	34,2	34,9
migotanie przedsionków	3,8	3,7
przebyty udar	24,9	24,3
TIA	12,0	11,9
cukrzyca	42,3	41,7
chromanie przestankowe	22,6	22,7
PCI	22,4	23,1
CABG	19,5	19,9
endarterektomia szyjna	5,4	5,2
zabiegi naczyniowe na kończynach	11,3	11,0
nefropatia cukrzycowa	12,9	12,9

Tabela II. Podstawowe wyniki badania CHARISMA

	klopidogrel + ASA (n=7802)	<i>placebo</i> + ASA (n=7801)	RR (95% CI)	p
liczba (%) zdarzeń				
pierwszorzędowy punkt końcowy	534 (6,8)	573 (7,3)	0,93 (0,83–1,05)	0,22
zgon ogółem	371 (4,8)	374 (4,8)	0,99 (0,86–1,14)	0,90
zgon sercowo-naczyniowy	238 (3,1)	229 (2,9)	1,04 (0,87–1,25)	0,68
zawał serca	146 (1,9)	155 (2,0)	0,94 (0,75–1,18)	0,59
udar niedokrwieny	132 (1,7)	163 (2,1)	0,81 (0,64–1,02)	0,07
udar ogółem	150 (1,9)	189 (2,4)	0,79 (0,64–0,98)	0,03
drugorzędowy punkt końcowy (zawał serca, udar, zgon sercowo-naczyniowy, hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej, TIA, rewaskularyzacja)	1301 (16,7)	1395 (17,9)	0,92 (0,86–0,995)	0,04
hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej, TIA lub rewaskularyzacja	866 (11,1)	957 (12,3)	0,90 (0,82–0,98)	0,02

Tabela III. Ocena bezpieczeństwa w badanych grupach (krwawienia w klasyfikacji GUSTO)

	klopidogrel + ASA (n=7802)	placebo + ASA (n=7801)	RR (95% CI)	p
liczba (%) zdarzeń				
ciężkie krwawienie	130 (1,7)	104 (1,3)	1,25 (0,97; 1,61)	0,09
zakończone zgonem	26 (0,3)	17 (0,2)	1,44 (0,79; 2,63)	0,23
krwawienie śródmózgowe	26 (0,3)	27 (0,4)	0,93 (0,54; 1,58)	0,78
umiarkowane krwawienie	164 (2,1)	101 (1,3)	1,62 (1,27; 2,08)	<0,001

większe ryzyko względne powikłań w grupie klopidogrelu aniżeli w grupie *placebo* ($p=0,20$), natomiast chorzy objawowi mieli korzyść z terapii klopidogrelem wyrażającą się 12% redukcją ryzyka wystąpienia pierwotnego punktu końcowego ($p=0,046$). Ponadto wśród chorych bezobjawowych terapia klopidogrelem wiązała się ze zwiększonym ryzykiem zgonu ogółem (5,4% wobec 3,8% w grupie *placebo*, $p=0,04$) i zgonu wywołanego przyczynami sercowo-naczyniowymi (3,9% wobec 2,2% w grupie *placebo*, $p=0,01$). W grupie objawowej terapia klopidogrelem nie wiązała się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu.

Kombinacja ASA + klopidogrel zwiększała ryzyko krwawień i wzrost ten był większy w grupie bezobjawowej (2,0% wobec 1,2% w grupie *placebo*, $p=0,07$) aniżeli objawowej (odpowiednio: 1,6% i 1,4%, $p=0,39$). Częstość powikłań krwotocznych w zależności od rodzaju terapii została przedstawiona w Tabeli III. W trakcie prowadzenia badania wystąpił 1 przypadek płamicy małopłytkowej u chorego leczonego klopidogrelem, chory zmarł po miesiącu z powodu niewydolności oddechowej wiktającej ciężką postacią POChP.

Wyniki badania CHARISMA potwierdzają wcześniejsze obserwacje, że korzyści z intensywnego leczenia przeciwplatekowego odnoszą chorzy o dużym ryzyku powikłań sercowo-naczyniowych, jak osoby po przebytym epizodzie powikłań w mechanizmie aterosklerozy. Przy braku odpowiedniego poziomu zagrożenia, przewagi kombinacji ASA + klopidogrel nad samym ASA nie obserwuje się. Podobne wnioski płyną z zakończonych niedawno badania *Women's Health Study*, w którym 39 876 zdrowych kobiet powyżej 45. roku życia otrzymywało ASA lub *placebo*. Po średnio 10-letniej obserwacji nie zauważono zmniejszenia ryzyka wszystkich powikłań sercowo-naczyniowych. Jedynie u kobiet przyjmujących ASA rzadziej występowały powikłania naczyniowo-mózgowe o charakterze niedokrwiennym. Pewnym zaskoczeniem może być fakt, że terapia ASA + klopidogrel nie okazała się lepsza dla chorych z cukrzycą, którzy stanowili 80% grupy bezobjawowej.

Jakie jest zatem miejsce długotrwałej terapii skojarzonej ASA i klopidogrelem u osoby po przebytym epizo-

dzie wieńcowym, zwłaszcza poddanej plastycie z założeniem stentu? W oparciu o wyniki badania CURE, PCI-CURE i CREDO, ACC/AHA zaleca kontynuowanie takiego postępowania nawet do 12 mies. W badaniu CHARISMA chorzy objawowi byli włączani po 23 mies. od zawału i 3 mies. od przebytego udaru (wartości średnie). W tej właśnie grupie obserwuje się nieznaczną korzyść z terapii skojarzonej. Być może analiza zależności czasu od włączenia klopidogrelu po incydencie do ryzyka wystąpienia kolejnego powikłania sercowo-naczyniowego pozwoli określić optymalny czas trwania terapii klopidogrelem po przebytym epizodzie wieńcowym. Z wyników wcześniejszego badania MATCH wiemy, że terapia skojarzona nie przekłada się na znaczne korzyści u chorych po udarze mózgu [5].

Niepokój może budzić zwiększona liczba zgonów, i to wywołanych przyczynami sercowo-naczyniowymi, u otrzymujących klopidogrel chorych bezobjawowych, czego nie stwierdzano u chorych objawowych. Trudno jest zaproponować wytłumaczenie tego faktu: może wynikać jedynie z *przypadku*. Inna hipoteza zakłada, że u chorych objawowych istnieje znaczna aktywacja płytek, która blokuje leczenie skojarzone. Chorzy bezobjawowi nie mają tak zwiększonej gotowości prozakrzepowej i podwójna blokada wywołuje u nich nadmierną skłonność do krwawień. Zwiększone zagrożenie powikłaniami sercowo-naczyniowymi w tej grupie wg interpretacji Erica Topola mogłoby wynikać z krwawień do blaszki miażdżycowej.

Czego dowiedzieliśmy się z badania CHARISMA? Po pierwsze, że istnieje grupa, która może odnieść korzyści z terapii ASA + klopidogrel, jednak nie potrafimy jej jeszcze dokładnie zidentyfikować. Po drugie, oporność na ASA, jeśli w ogóle istnieje, nie ma dużego znaczenia klinicznego. Czego, być może, dowiemy się z kolejnych analiz danych? Przede wszystkim tego, jak długo można bezpiecznie prowadzić terapię skojarzoną po przebytym epizodzie wieńcowym.

Piśmiennictwo

1. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. *N Eng J Med* 2001; 345: 494-502.

2. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
3. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-89.
4. Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 47-55.
5. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
6. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. 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: 331-7.

Komentarz redakcyjny

prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski

Oddział Kardiologii, Centralny Szpital Kolejowy, Warszawa



Na wyniki badania CHARISMA oczekiwano z dużym zainteresowaniem, sądząc, że uzupełnią one naszą wiedzę dotyczącą wskazań do długotrwałego skojarzonego leczenia przeciwplatekowego kwasem acetylosalicylowym i klopidogrelem.

Dotychczas wykazano, że leczenie takie, stosowane przez czas od miesiąca do roku, jest korzystniejsze niż leczenie samym ASA chorych po planowych angioplastykach wieńcowych (CREDO) i ze wszystkimi postaciami ostrych zespołów wieńcowych (CURE, CLARITY i COMMIT) [1-4]. U chorych po udarze mózgowym stosowanie klopidogrelu wraz z ASA nie było jednak lepsze niż terapia samym klopidogrelem, a wiązało się z istotnie większą liczbą krwawień (MATCH) [5].

Badanie CHARISMA miało odpowiedzieć na pytanie o korzyści z długotrwałego (mediana obserwacji 28 mies.) stosowania leczenia skojarzonego oraz jego przydatność w innych grupach chorych zwiększonego ryzyka, w tym u chorych z miażdżycą zarostową tętnic kończyn dolnych i u chorych z cukrzycą. W całej badanej grupie nie wykazano korzyści z takiego sposobu leczenia, korzyści na granicy znamienności statystycznej (12% redukcja ryzyka wystąpienia pierwotnego złożonego punktu końcowego, $p=0,046$) zaobserwowano w *a priori* zdefiniowanej podgrupie z objawową miażdżycą, w odróżnieniu od grupy chorych dużego ryzyka, lecz bez klinicznych objawów miażdżycy. Definicja tej grupy nie jest jednak zgodna z tradycyjnym klinicznym

rozumieniem praktyki lekarskiej, gdyż kwalifikowali się do niej również chorzy, u których między wystąpieniem zdarzenia naczyniowego a rekrutacją do badania minęło więcej niż 5 lat. Dlatego też należy wspomnieć o tym, że u 10,4% z tych chorych w przeszłości wystąpił zawał serca, 5,8% udar, 5,2% TIA, 7,7% spośród nich wykonano PTCA, a 9,8% operację pomostów aortalno-wieńcowych. Komentowana praca nie zawiera jednak informacji dotyczących ryzyka w obydwu grupach.

Oczekiwano również, że skojarzone leczenie klopidogrelem i ASA będzie korzystne u chorych na cukrzycę. Szereg danych wskazuje na mniejszą skuteczność ASA w prewencji pierwotnej zakrzepów tętnicznych w tej grupie [6]. Nieoczekiwanie w badaniu CHARISMA korzyści z leczenia skojarzonego były mniejsze u chorych na cukrzycę niż u osób bez cukrzycy. Z kolei analiza podgrup wykazuje, że ze skojarzonego leczenia przeciwplatekowego korzystali chorzy po udarach mózgowych. Zestawienie wyników badania CHARISMA, w którym komparatorem był ASA, z badaniem MATCH, w którym komparatorem był klopidogrel, wskazuje na to, że być może najlepszą formą leczenia przeciwplatekowego u chorych po udarze mózgowym jest monoterapia klopidogrelem, na co wskazywały już wyniki badania CAPRIE. Bardziej skuteczne niż sam ASA we wtórnej prewencji udaru mózgu okazało się również połączenie małej dawki ASA z dipyridamolem o przedłużonym uwalnianiu [6]. Toczące się badanie PROfESS ma na celu porównanie tej kombinacji leków z klopidogrelem w grupie chorych po przebytych epizodach niedokrwienia mózgu.

Największe wątpliwości po badaniu CHARISMA budzi postępowanie z chorymi po ostrych zespołach wieńcowych. Niewątpliwie korzystają oni ze skojarzonego leczenia przeciwplateletowego w ostrym okresie choroby i przez następne miesiące. Między 1. a 2. rokiem leczenia korzyści ulegają jednak wyraźnemu osłabieniu. Dziś można już powiedzieć, że badanie CHARISMA nie zmusi nas do przepisywania na nowo aktualnych standardów i zaleceń.

Piśmiennictwo

1. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
2. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
3. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-89.
4. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
5. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. 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: 331-7.
6. Pasierski T. Cukrzyca a układ hemostazy. In: Narkiewicz K, Pasierski T, Pikto-Pietkiewicz W, et al. *Diabetokardiologia. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2004: 63-74.
7. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.