

STUDIE CHARISMA

Petr Janský

Kardiovaskulární centrum FN v Motole

Klinická studie CHARISMA ukázala, že dlouhodobá duální protidestičková léčba kombinací klopidoogrelu s aspirinem u pacientů s manifestním kardiovaskulárním onemocněním nebo vícečetnými rizikovými faktory nevede ke zlepšení účinnosti a zvyšuje riziko krvácivých komplikací.

Analýza podskupin naznačuje, že pravděpodobně existují rozdíly ve výsledcích léčby mezi primární a sekundární prevencí.

Klíčová slova: atherotrombóza, duální protidestičková léčba, primární a sekundární prevence.

TRIAL CHARISMA

Clinical trial CHARISMA showed that long-term dual antiplatelet therapy with combination of clopidogrel and aspirin in patients with manifest cardiovascular disease or multiple risk factors did not improve efficacy and increased risk of bleeding.

Subgroup analysis seems to show different therapeutic results in primary and secondary prevention.

Key words: atherothrombosis, dual antiplatelet therapy, primary and secondary prevention.

Interv Akut Kardiol 2006;5:186–188

Na sjezdu American College of Cardiology v březnu letošního roku byly předneseny napjatě očekávané výsledky rozsáhlého projektu dlouhodobého podávání duální protidestičkové léčby širokému spektru pacientů s různými stupni rizika atherotrombotických komplikací – klinické studie Charisma (the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance). O měsíc později byly kompletní výsledky studie publikovány v New England Journal of Medicine.

Studie Charisma se zúčastnilo 15 603 nemocných, kteří měli buď již prokázané kardiovaskulární onemocnění nebo byli ohroženi vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací na základě přítomnosti závažných rizikových faktorů.

Tabulka 1. CHARISMA: vstupní kritéria

Pacienti ve věku ≥ 45 let s nejméně jedním faktorem z následujících:

1. dokumentované cerebrovaskulární onemocnění a/nebo
2. dokumentované koronární onemocnění a/nebo
3. dokumentovaná symptomatická ICHDK a/nebo
4. dva velké či jeden velký a dva malé či tři malé rizikové faktory

Tabulka 2. CHARISMA: vstupní kritéria- pacienti pouze s rizikovými faktory

závažné rizikové faktory

- diabetes mellitus 1 nebo 2 typu (medikamentózně léčený)
- diabetická nefropatie
- poměr TK kotník/paže (ABI) < 0,9
- asymptomatická stenóza karotid ≥ 70 %
- přítomnost alespoň jednoho plátu karotid

malé rizikové faktory

- STK ≥ 150 mmHg (navzdory terapii)
- primární hypercholesterolemie
- nikotinismus (> 15 cigaret denně)
- muži ve věku ≥ 65 let nebo ženy ve věku ≥ 70 let

Zařazování byli pacienti starší než 45 let, kteří měli ischemickou chorobu srdeční nebo dokumentované cerebrovaskulární onemocnění nebo symptomatickou ischemickou chorobu dolních končetin. Druhou část souboru tvořili dosud asymptomatictí jedinci s přítomností řady rizikových faktorů (tabulka 1). Kvalifikující rizikové faktory ukazuje tabulka 2.

Do studie bylo zařazeno 78 % pacientů se symptomatickým onemocněním, 21 % studijní populace mělo pouze některé z rizikových faktorů a 1 % nesplnilo zařazovací kritéria. Průměrný věk byl 64 let, ženy tvořily zhruba třetinu studijní populace, převážná většina byli běloši, zhruba 2/3 bývalí či současní kuřáci (tabulka 3). Zastoupení různých typů onemocnění ukazuje tabulka 4.

Pacienti byli randomizováni k léčbě nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové (75–162 mg) v kombinaci s klopidoogrelem 75 mg nebo s placebem (graf 1). Průměrná doba sledování byla 28 měsíců. Primárním cílem účinnosti byla kom-

Tabulka 3. CHARISMA: celková populace – základní charakteristika

	klopidoogrel + ASA (n=7802)	placebo + ASA (n=7801)
dokumentované atherotrombotické onemocnění	77,7	78,1
mnohočetné rizikové faktory	21,3	20,8
žádné vstupní kritérium	1,0	1,1
věk (medián)	64,0	64,0
ženy	29,7	29,8
běloši	80,4	79,9
hispánci	10,0	10,7
asiaté	5,0	5,0
černoši	3,2	3,0
ostatní	1,5	1,4
stávající kuřák	20,1	20,3
dřívější kuřák	48,8	48,7
údaje o věku jsou v letech, všechny ostatní v procentech		

MUDr. Petr Janský

Kardiovaskulární centrum FN v Motole, V Úvalu 84, Praha 5, 150 06

e-mail: petr.jansky@lfmotol.cuni.cz

Tabulka 4. CHARISMA: vstupní kritéria u pacientů s dokumentovaným aterosklerotickým onemocněním

	klopidogrel + aspirin	placebo + aspirin
vstupní kritéria – N (%)	(N = 6 062)	(N = 6 091)
dokumentovaná ICHS:	2 892 (47,7)	2 943 (48,3)
angina pectoris s postižením více koronárních tepen	888 (14,6)	885 (14,5)
anamnéza vícečetné PCI (v posledním roce)	398 (6,6)	434 (7,1)
anamnéza vícečetného CABG (v posledním roce)	736 (12,1)	733 (12,0)
prodělaný infarkt myokardu	1 903 (31,4)	1 943 (31,9)
dokumentované CV onemocnění:	2 157 (35,6)	2 163 (35,5)
TIA (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 symptomatická ICHDK:	1 418 (23,4)	1 420 (23,3)
intermitentní klaudikace a ABI $\leq 0,85$	885 (14,6)	892 (14,6)
intermitentní klaudikace a předchozí intervence (amputace, periferní bypass, angioplastika atd.)	835 (13,8)	801 (13,2)
pacienti mohli mít více než 1 vstupní kritérium		

binace prvního výskytu nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkomíšní příhody a kardiovaskulární úmrtí (včetně úmrtí na krvácení). Primárním bezpečnostním cílem byly závažné krvácivé komplikace podle GUSTO definice včetně fatálního a cerebrovaskulárního krvácení.

Hlavní výsledek studie ukazuje graf 2, ze kterého je zřejmé, že v celkové studijní populaci nebylo dosaženo statisticky významného rozdílu ve výskytu primárního cíle (klopidogrel + ASA 6,8 % vs placebo + ASA 7,3 %, relativní snížení rizika 7,2 %, $p = 0,22$). Rovněž hlavní sekundární cíl, který zahrnoval ještě hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris, TIA nebo revaskularizace, se lišil jen velmi málo a na hranici statistické významnosti (klopidogrel + ASA 16,7 % vs placebo + ASA 17,9 %, RRR 7,7 %, $p = 0,04$) (graf 3).

Při podrobnější analýze se však ukázalo, že výsledky byly odlišné u pacientů, kteří již prodělali aterosklerotické komplikace a u pacientů bez manifestního onemocnění pouze s rizikovými faktory.

Zatímco v podskupině se sekundární prevencí došlo při duální protidestičkové léčbě ke statisticky významnému 12 % relativnímu snížení rizika primárního cíle, v primární preventivní podskupině byl naopak zjištěn trend k horší prognóze, včetně statisticky významného zvýšení kardiovaskulární mortality (3,9 % vs 2,2 %, $p = 0,01$) (graf 4).

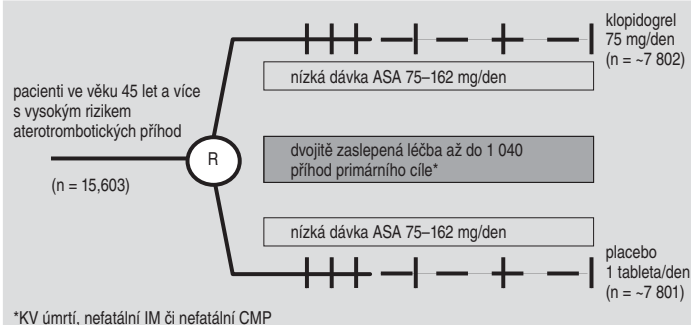
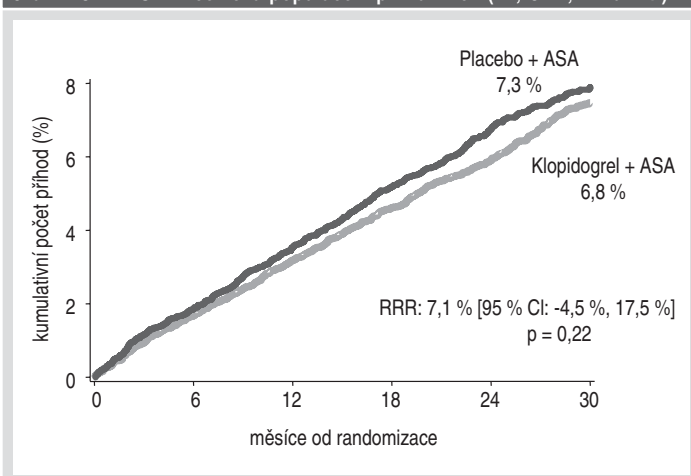
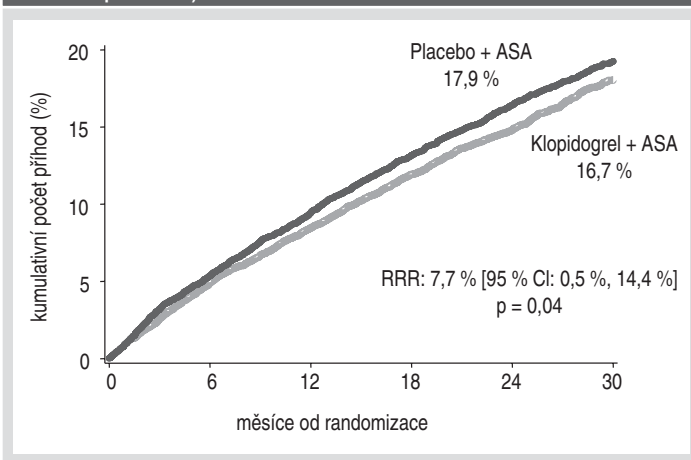
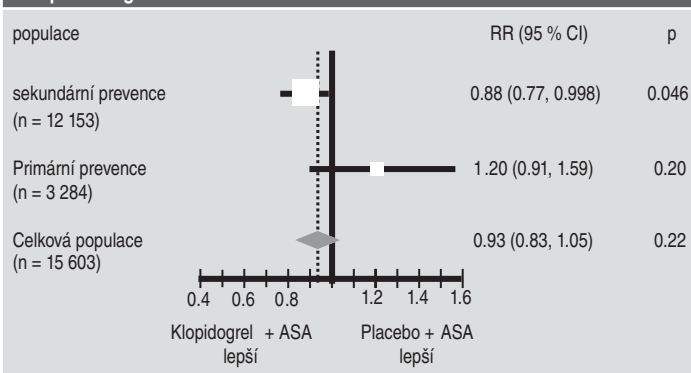
Studie CHARISMA nepochybně výrazným způsobem pomohla upřesnit hranice pro duální protidestičkovou léčbu. Zatímco v primární prevenci jednoznačně není vhodná, u pacientů s chronickými manifestními formami aterosklerózy může být pravděpodobně přínosná. Její indikace však bude nutně ještě upřesnit dalšími klinickými studiemi.

CHARISMA v kontextu s ostatními studiemi

Studie CAPRIE prokázala již dříve benefit monoterapie klopidogrelem u populace s nedávným IM, nedávnou CMP či prokázanou ICHDK ve srovnání s ASA. Po CAPRIE, další velké klinické studie, včetně CURE, CREDO, CLARITY a COMMIT v souhrnu podporují podávání duální terapie u AKS a PCI.

CHARISMA zkoumala účinnost a bezpečnost dlouhodobé duální terapie klopidogrelu s ASA v širokém spektru populace včetně pacientů s anamnézou onemocnění a pacientů s rizikovými faktory. Výsledky studie CHARISMA připomínají klinický benefit klopidogrelu s aspirinem verzus aspirin samotný u pacientů s prokázanou aterosklerotickou příhodou.

CHARISMA poukazuje na to, že u pacientů s mnohočetnými rizikovými faktory, bez jasně prokázaného onemocnění, není duální terapie vhodná.

Graf 1. CHARISMA: design studie**Graf 2. CHARISMA: celková populace – primární cíl (IM, CMP, KV úmrtí)****Graf 3. CHARISMA: celková populace – hlavní sekundární cíl (IM/CMP/KV úmrtí/hospitalizace)****Graf 4. CHARISMA: primární cíl (IM/CMP/KV úmrtí) podle předdefinované vstupní kategorie**

Závěry

Nová data ze studie CHARISMA zvyšují naše porozumění, kteří pacienti profitují z duální protideštičkové terapie a kteří nikoli

- 7,1 % RRR primárního cíle (IM/CMP/KV úmrtí) patrné v celkové populaci nedosáhlo statistické významnosti
- hlavní sekundární cíl, který navíc zahrnoval hospitalizaci prokázal signifikantní 7,7 % snížení ve prospěch klopidoogrelu s ASA versus ASA samotná
- celkové výsledky byly ovlivněny rozdílnými nálezy ve dvou hlavních skupinách zařazených do studie.

Pacienti s mnohočetnými rizikovými faktory, bez zjevného aterotrombotického onemocnění neprofitovali z duální protideštičkové terapie; bylo patrné zvýšené riziko KV mortality a zvýšené riziko krvácení.

Pacienti s nepopíratelným aterotrombotickým onemocněním (koronární, cerebrovaskulární onemocnění či ICHDK) užívající dlouhodobou léčbu klopidoogrem + ASA dosáhli signifikantního 12,5% snížení aterotrombotických příhod (IM/CMP/KV úmrtí) bez zvýšení rizika závažného krvácení při srovnání s ASA samotnou⁽¹⁾.

Literatura

1. 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: 1706–1717.

