

Studie CHARISMA

The Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance

Jaromír Hradec, Jindřich Špinar*

III. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha,

*Interní-kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno

a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

Hradec J, Špinar J* (III. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, *Interní-kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika). **Studie CHARISMA.** The Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance. *Cor Vasa* 2006;48(5):202–206.

V klinické studii CHARISMA byl u 15 603 nemocných s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním aterosklerotické etiologie nebo s vysokým kardiovaskulárním rizikem sledován účinek přidání 75 mg clopidogrelu denně ke standardní léčbě kyselinou acetylsalicylovou. Primární kombinovaný klinický ukazatel účinnosti – infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a kardiovaskulární úmrtí – se vyskytl u 6,8 % nemocných léčených clopidogrelem a u 7,3 % nemocných léčených placebem (relativní riziko = 0,93; $p = 0,22$). Přidání clopidogrelu ke kyselině acetylsalicylové nepřineslo prospěch nemocným v primární prevenci (relativní riziko = 1,20; $p = 0,20$), u nemocných v sekundární prevenci byl pokles výskytu primárního kombinovaného ukazatele účinnosti ze 7,9 % na 6,9 % statisticky významný (relativní riziko = 0,88; $p = 0,046$).

Klíčová slova: Clopidogrel – Duální antiagregační léčba – Primární prevence – Sekundární prevence

Hradec J, Špinar J* (Department of Medicine III, General University Hospital and Charles University School of Medicine 1, Prague, *Department of Medicine/Cardiology, Brno University Hospital and Masaryk University School of Medicine, Brno, Czech Republic). **CHARISMA.** The Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance trial. *Cor Vasa* 2006;48(5):202–206.

In the CHARISMA trial, the effect of 75 mg clopidogrel added to acetylsalicylic acid was evaluated in 15,603 patients with documented cardiovascular disease of atherosclerotic origin or at high risk of cardiovascular disease. The rates of the primary combined end point of efficacy—myocardial infarction, stroke or cardiovascular death—were 6.8% in patients treated with clopidogrel and 7.3% in patients on placebo (relative risk = 0.93; $p = 0.22$). While addition of clopidogrel to acetylsalicylic acid was not effective in patients in primary prevention (relative risk = 1.20; $p = 0.20$), the rate of the primary efficacy end point decreased significantly from 7.9% to 6.9% (relative risk = 0.88; $p = 0.046$) in secondary prevention.

Key words: Clopidogrel – Dual antiplatelet therapy – Primary prevention – Secondary prevention

Adresa: prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., III. interní klinika, VFN a 1. LF UK, U nemocnice 1, 128 08 Praha 2, Česká republika, e-mail: jhradec@vfn.cz

Ve dnech 11.–14. března 2006 se konal v Atlantě (USA) 55. výroční kongres American College of Cardiology (ACC). Jako v posledních letech již tradičně na něm patřily k nejzajímavějším programovým blokům zprávy o výsledcích nedávno ukončených klinických studií. Snad nejvíce očekávané byly výsledky studie CHARISMA, která zkoumala, zda duální antiagregační léčba kombinací kyseliny acetylsalicylové (ASA) a clopidogrelu vede k většímu poklesu rizika výskytu kardiovaskulárních příhod než léčba samotnou ASA.

Východiska ke studii CHARISMA

Trombocyty hrají klíčovou úlohu při vzniku atherotrombotických příhod bez ohledu na lokalizaci aterosklerózy. V mnoha klinických studiích bylo přesvědčivě prokázáno, že antiagregační léčba ASA i jinými

protidestičkovými léky významně snižuje riziko výskytu atherotrombotických příhod u nemocných se širokým spektrem klinických manifestací aterosklerózy.⁽¹⁾ Jediným protidestičkovým lékem, u kterého bylo prokázáno, že snižuje riziko vzniku atherotrombotických příhod více než ASA, je clopidogrel. Ve studii CAPRIE snížil u 19 185 nemocných s manifestní aterosklerózou (se symptomatickou ischemickou chorobou srdeční /ICHs/, ischemickou chorobou dolních končetin a cerebrovaskulární ischemickou chorobou), a tudíž s vysokým rizikem následných kardiovaskulárních atherotrombotických příhod, relativní kombinované riziko výskytu cévní smrti, infarktu myokardu a ischemické cévní mozkové příhody o 8,7 % ($p = 0,043$) proti ASA podávané v denní dávce 325 mg.⁽²⁾ Relativní riziko vzniku infarktu myokardu

Tabulka I
Kvalifikační kritéria pro zařazení ve studii CHARISMA

Nemocní s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění		
	Clopidogrel 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 kotník/paže < 0,9	94 (5,7)	92 (5,7)
asymptomatická stenóza karotid $\geq$ 70 %	123 (7,4)	132 (8,1)
$\geq$ 1 karotický plát	198 (11,9)	213 (13,1)
Vedlejší rizikové faktory	1 474 (88,8)	1 454 (89,5)
Nemocní s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním		
	Clopidogrel n = 6 062 (n, %)	Placebo n = 6 091 (n, %)
Dokumentovaná ICHS	2 892 (47,7)	2 943 (48,3)
angina pectoris s vícečetným koronárním postižením	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 cerebrovaskulární onemocnění	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 ICHDK	1 418 (23,4)	1 420 (23,3)
klaudikace a index kotník/paže $\leq$ 0,85	885 (14,6)	892 (14,6)
klaudikace a stav po intervenci	835 (13,8)	801 (13,2)

ICHS – ischemická choroba srdeční, PTCA – perkutánní koronární angioplastika, CABG – aortokoronární bypass, CMP – cévní mozková příhoda, ICHDK – ischemická choroba dolních končetin

bylo clopidogrelem sníženo proti ASA dokonce o 19,2 % ($p = 0,008$). Rozdíl v účinku clopidogrelu a ASA byl ještě vyšší u podskupin nemocných s mimořádně vysokým kardiovaskulárním rizikem, například u diabetiků a u nemocných po chirurgické revaskularizaci myokardu. Clopidogrel i ASA působí antiagregačně různými mechanismy. Kyselina acetylsalicylová inhibuje ireverzibilně destičkovou cyklooxygenázu I a blokuje tak vznik silně proagregačního tromboxanu A_2 . Thienopyridiny, mezi něž patří vedle ticlopidinu i clopidogrel, blokují povrchový destičkový receptor $P2Y_{12}$, na který se váže adenosindifosfát (ADP) a aktivuje destičku. Zcela logicky vznikl koncept, že duální blokáda obou těchto proagregačních mechanismů současně kombinací ASA a clopidogrelu bude účinnější než izolovaná blokáda každého zvlášť. Tento koncept byl potvrzen několika velkými klinickými studiemi. Ve studii CURE u 12 562 nemocných s akutními koronárními syndromy bez elevací úseků ST (nestabilní angina pectoris a NSTEMI) snížila léčba kombinací clopidogrelu a ASA výskyt kombinovaného klinického ukazatele složeného z kardiovaskulárních úmrtí, infarktů myokardu a cévních mozkových příhod o 20 % ($p = 0,00009$) ve srovnání s antiagregační léčbou samotnou ASA.⁽³⁾ Významný prospěch z krátkodobé duální antiagregační léčby byl zjištěn také u nemocných s akutním infarktem myokardu s elevací úseků ST (STEMI) léčených trombolýzou^(4,5) a u nemocných po perkutánních koronárních intervencích, zejména těch, které jsou spojeny s implantací stentu.⁽⁶⁾ Naprosto logickým dalším krokem proto bylo otestovat účinnost duální perorální antiagregační léčby u širokého spektra nemocných se stabilizovaným aterosklerotickým onemocněním a u osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem.

Tabulka II
Vstupní klinické charakteristiky nemocných ve studii CHARISMA

	Clopidogrel (n = 7 802)	Placebo (n = 7 801)
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 %)

Uspořádání studie

Do prospektivní, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie CHARISMA bylo zařazeno celkem 15 603 nemocných v 768 centrech z 32 zemí. Zúčastnilo se také 10 center z ČR, většinou to byla centra s neurologickými nemocnými. Nemocní byli zařazeni buď na základě dokumentované ischemické choroby srdeční, ischemické cerebrovaskulární choroby a symptomatické ischemické choroby dolních končetin (sekundární prevence, $n = 12 153$, 78 %) nebo na základě vysokého kardiovaskulárního rizika daného nahromaděním minimálně tří rizikových faktorů (primární prevence, $n = 3 284$, 22 %). Kritéria kvalifikační pro zařazení do studie jsou uvedena v *tabulce I*, klinická charakteristika nemocných při vstupu do studie v *tabulce II* a doprovodná medikace v *tabulce III*. Všichni nemocní byli na malé dávce ASA (75–162 mg denně), ke které byl randomizovaně přidán buď clopidogrel

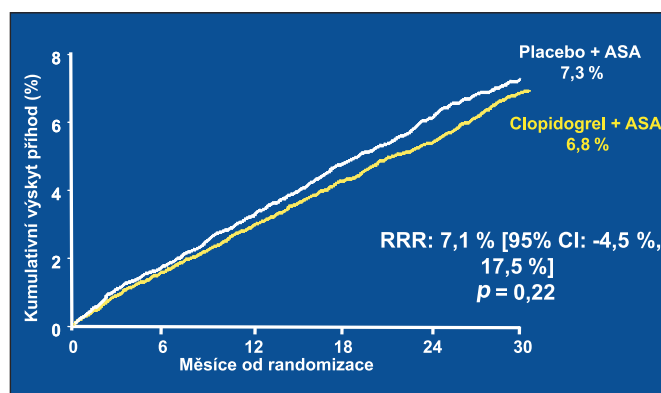
Tabulka III
Doprovodná medikace ve studii CHARISMA

Medikace	Clopidogrel (n = 7 802)	Placebo (n = 7 801)
	Počet nemocných (%)	
Kyselina acetylsalicylová	7 775 (99,7)	7 777 (99,7)
Studijní medikace	7 775 (99,7)	7 777 (99,7)
Otevřeně clopidogrel	773 (9,9)	814 (10,4)
Diuretika	3 757 (48,2)	3 671 (47,1)
Nitráty	1 812 (23,2)	1 877 (24,1)
Blokátory kalciových kanálů	2 866 (36,7)	2 879 (36,9)
Betablokátory	4 292 (55,0)	4 344 (55,7)
Blokátory receptorů AT ₁ (sartany)	1 990 (25,5)	2 020 (25,9)
Inhibitory ACE	4 994 (64,0)	5 036 (64,3)
Statiny	5 991 (76,8)	6 001 (76,9)
Fibráty	678 (8,7)	654 (8,4)

(75 mg denně) nebo placebo. Primárním sledovaným klinickým ukazatelem účinnosti byl kombinovaný výskyt kardiovaskulárních úmrtí, prvních infarktů myokardu a cévních mozkových příhod. Hlavním sekundárním klinickým ukazatelem účinnosti byl kombinovaný výskyt kardiovaskulárních úmrtí, prvních infarktů myokardu, cévních mozkových příhod a hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris, přechodnou ischemickou ataku nebo revaskularizační výkon (ať již na koronárním, cerebrovaskulárním nebo periferním řečišti). Primárním bezpečnostním ukazatelem byl výskyt závažných krvácení definovaných podle kritérií studie GUSTO, která zahrnovala fatální krvácení, intrakraniální krvácení nebo krvácení vyžadující podání krevních transfuzí, inotropní podporu nebo chirurgickou intervenci. Průměrná doba sledování nemocných ve studii byla 28 měsíců.

VÝSLEDKY

Hlavní výsledky studie jsou shrnuty v *tabulce IV*. Byly publikovány bezprostředně po první ústní prezentaci v Atlantě v prestižním New England Journal of Medicine.⁽⁷⁾ Výskyt primárního kombinovaného klinického ukazatele účinnosti byl u nemocných užívajících clopidogrel 6,8 % a u nemocných na placebo 7,3 %



Obr. 1 Výskyt primárního klinického kombinovaného ukazatele účinnosti (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, kardiovaskulární úmrtí) u nemocných ve studii CHARISMA⁽⁷⁾

ASA – kyselina acetylsalicylová, RRR – relativní pokles rizika, CI – meze spolehlivosti

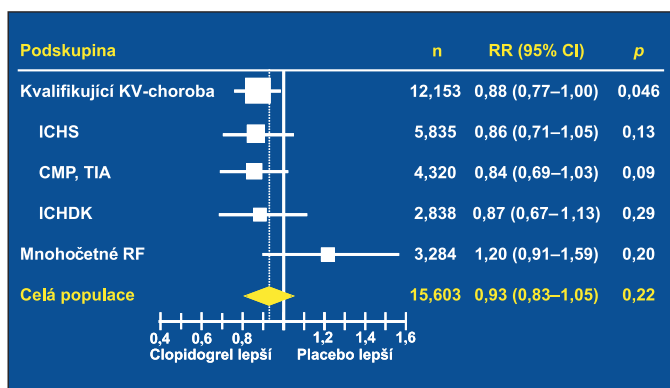
(relativní riziko = 0,93; $p = 0,22$), *obrázek 1*. Výskyt hlavního sekundárního ukazatele účinnosti byl u nemocných užívajících clopidogrel 16,7 % a u nemocných na placebo 17,9 % (relativní riziko = 0,92; $p = 0,04$). Výskyt primárního bezpečnostního ukazatele – závažného krvácení – byl v clopidogrelové skupině 1,7 % a v placebové skupině 1,3 % (relativní riziko = 1,25; $p = 0,09$). Výskyt středně závažného krvácení v clopidogrelové skupině byl 2,1 % a v placebové skupině 1,3 % (relativní riziko = 1,62; $p < 0,001$).

Velmi zajímavá je podskupinová analýza výsledků. U podskupiny asymptomatických nemocných zařazených na základě vysokého kardiovaskulárního rizika (primární prevence) byl při léčbě clopidogrelem nárůst výskytu primárního ukazatele účinnosti o 20 % (6,6 % proti 5,5 % při placebo; $p = 0,20$), zatímco u podskupiny symptomatických nemocných zařazených na základě dokumentovaného kardiovaskulárního onemocnění aterosklerotického původu (sekundární prevence) při léčbě clopidogrelem výskyt primárního ukazatele účinnosti statisticky významně poklesl o 12 % (6,9 % proti 7,9 % při placebo; $p = 0,046$), *obrázek 2*. U nemocných v primární prevenci při clopidogrelu ve srovnání s placebem také

Tabulka IV
Hlavní výsledky studie CHARISMA

	Clopidogrel n = 7 802 (n, %)	Placebo n = 7 801 (n, %)	Relativní riziko	p
Klinické ukazatele účinnosti				
Primární cíl (první IM, CMP nebo kardiovaskulární úmrtí)	534 (6,8)	573 (7,3)	0,93	0,22
Úmrtí z jakékoliv příčiny	371 (4,8)	374 (4,8)	0,99	0,90
Úmrtí z kardiovaskulární příčiny	238 (3,1)	229 (2,9)	1,04	0,68
Nefatální infarkt myokardu	147 (1,9)	159 (2,0)	0,92	0,48
Nefatální ischemická CMP	132 (1,7)	160 (2,1)	0,82	0,10
Nefatální jakákoliv CMP	149 (1,9)	185 (2,4)	0,80	0,05
Sekundární cíl (primární cíl nebo hospitalizace pro kardiovaskulární důvody)	1 301 (16,7)	1 395 (17,9)	0,92	0,04
Hospitalizace pro AP, ischemii či revaskularizaci	866 (11,1)	957 (12,3)	0,90	0,02
Bezpečnostní ukazatele				
Závažné krvácení	130 (1,7)	104 (1,3)	1,25	0,09
Smrtelné krvácení	26 (0,3)	17 (0,2)	1,53	0,17
Mozkové krvácení	26 (0,3)	27 (0,3)	0,96	0,89
Větší krvácení	164 (2,1)	101 (1,3)	1,62	< 0,001

IM – infarkt myokardu, CMP – cévní mozková příhoda, AP – angina pectoris



Obr. 2 Podskupinová analýza výskytu primárního klinického kombinovaného ukazatele (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, kardiovaskulární úmrtí) podle kvalifikujících vstupních kritérií ve studii CHARISMA⁽⁷⁾

ICHS – ischemická choroba srdeční, CMP – cévní mozková příhoda, TIA – přechodná ischemická ataka, ICHDK – ischemická choroba dolních končetin, RF – rizikové faktory, RR – snížení rizika

významně stoupla celková mortalita (5,4 % vs. 3,8 %; $p = 0,04$) i kardiovaskulární mortalita (3,9 % vs. 2,2 %; $p = 0,01$). U nemocných v sekundární prevenci clopidogrel žádný nepříznivý vliv na kardiovaskulární mortalitu neměl. U nemocných léčených clopidogrelem byl větší výskyt krvácení, ať již závažného nebo středně závažného, ale rozdíl proti placebo dosáhl statistické významnosti jen pro středně závažné krvácení u nemocných v sekundární prevenci (2,1 % vs. 1,3 %; $p < 0,001$).

Co z výsledků vyplývá?

Výsledky studie CHARISMA vzbudily mimořádnou pozornost a nejenom v odborných kruzích. Již druhý den po jejich prezentaci na kongresu ACC v Atlantě přinesl denník USA Today o nich na první stránce referát se senzacechtivým titulkem. Výsledky nepochybně nastolují celou řadu důležitých otázek, o kterých se jistě bude v blízké budoucnosti hodně diskutovat. U nás již zahájil tuto diskusi prof. Špinar a spol. na stránkách Kardiologické revue.⁽⁸⁾ Evropská kardiologická společnost (ESC) vydala záhy po zveřejnění výsledků studie tiskové prohlášení, ve kterém se praví: „ESC chce připomenout, že duální protidestičková léčba je nezbytným, odsouhlaseným a doporučeným léčebným postupem po dobu jednoho roku u nemocných po prodělaném akutním koronárním syndromu bez elevací úseků ST a po dobu minimálně 6 měsíců po implantaci stentu“. Varuje také před tím, aby nemocní užívající clopidogrel (Plavix®) přestali tento antiagregační lék užívat bez konzultace svého ošetřujícího lékaře. Vysazení léku bez vědomí jejich lékaře by je mohlo vážně ohrozit.

Jak interpretovat výsledky studie CHARISMA, a jaký mají dopad na klinickou praxi se pokusíme zobecnit v následujících bodech:

1. Každá antiagregační léčba je spojena s rizikem nežádoucích účinků, především krvácivých komplikací. Toto riziko je tím větší, čím je antiagregační léčba účinnější. Výsledný účinek antiagregační léčby je dán snížením rizika budoucích aterosklerotických kardiovaskulárních příhod,

od kterého je nutno odečíst riziko výskytu krvácivých komplikací.

2. Preventivní účinek antiagregační léčby je tím větší, čím je vyšší výchozí riziko aterosklerotických komplikací. Vyplynulo to z metaanalýzy velkých randomizovaných studií antiagregační léčby.⁽¹⁾ Nemocný s nestabilní anginou pectoris má proto z antiagregační léčby podstatně větší prospěch než nemocný se stabilní anginou pectoris nebo dokonce asymptotický nemocný v primární prevenci.
3. U nemocným s nízkým kardiovaskulárním rizikem může riziko krvácivých komplikací znevážit nebo dokonce i převážit prospěch z antiagregační léčby. To bylo dokumentováno již velkými klinickými studiemi s ASA v primární prevenci. Výsledky podskupinové analýzy studie CHARISMA u asymptotických nemocných zařazených do studie na základě kombinace několika rizikových faktorů (primární prevence) to jenom potvrzují.
4. Duální antiagregační léčba je účinnější než monoterapie ASA u nestabilního aterosklerotického plátu, v nestabilní klinické situaci, u nestabilního nemocného. Příkladem jsou nemocní s akutním koronárním syndromem bez elevací úseků ST (nestabilní angina pectoris nebo NSTEMI) nebo nemocní po intrakoronární intervenci. Není jasné, jak dlouho by po akutním koronárním syndromu měla duální antiagregační léčba trvat. Ze studie CURE máme doklady o prospěchu z ní po dobu 12 měsíců od akutní příhody.⁽³⁾ Účinek však byl největší časně po akutním koronárním syndromu, po 6 měsících již minimální a statisticky nevýznamný. Ani v sekundární prevenci není dlouhodobá duální antiagregační léčba indikovaná. S postupem času její rizika převáží nad jejím prospěchem.
5. V primární prevenci není duální antiagregační léčba kombinací ASA a clopidogrelu indikovaná. Nevelký prospěch z ní je převážen vyšším výskytem krvácivých komplikací.
6. Není jasné, jak s duální antiagregační léčbou u diabetiků. Diabetici mají mimořádně vysoké kardiovaskulární riziko srovnatelné s rizikem nemocných v sekundární prevenci. Přestože ve studii CHARISMA bylo mezi asymptotickými nemocnými zařazenými do studie 80 % diabetiků, duální antiagregační léčba jim prospěch nepřinesla.
7. V monoterapii je clopidogrel o něco účinnější než ASA, jak ukázala studie CAPRIE.⁽²⁾ Vzhledem k mnohonásobně vyšší ceně clopidogrelu však nepochybně základním antiagregačním lékem pro klinicky stabilizované nemocné zůstane v nejbližších letech ASA.

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. *Br Med J* 2002;324: 71–86.
2. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–39.

3. The Clopidogrel in Unstable Angina to prevent recurrent Events Trial Investigators. 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.
 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. 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.
 6. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary interventions: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;288:2411–20.
 7. Bhatt DL, Keith AA, Fox MB, et al. for the Charisma study investigators: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Eng J Med* 2006;354: *v tisku*, zatím publikováno na www.nejm.org
 8. Špinar J, Hradec J, Vítovec J. CHARISMA – the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance. *Kardiol Rev* 2006;8: *v tisku*.
-

Došlo do redakce 7. 4. 2006

Přijato k otištění 19. 4. 2006