

Vieme sa vysporiadať s aterosklerotickou chorobou?

(čo našepkávajú klinické štúdie)

Randomizované klinické štúdie sú základom na praktizovanie „medicíny založenej na dôkazoch“ (evidence-based medicine) a významne ovplyvnili liečbu (najmä kardiovaskulárnych) ochorení. Avšak pre prísne vstupné/vylučovacie kritériá nemôžu tieto štúdie ponúknuť obraz o záťaži (daným) ochorením v reálnom svete (o jeho prognóze, t. j. o dosahu pre práceneschopnosť, invaliditu a morbiditu/mortalitu). Okrem toho sa v poslednom desaťročí významne zvýšil záujem o vytváranie/rozširovanie a prevádzkovanie registrov ochorení.

V súčasnosti nemáme porovnateľné medzinárodné údaje o rizikovom profile a liečebnom prístupe u osôb so stabilným aterosklerotickým ochorením v primárnej praxi. Túto medzeru vyplnil register REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), ktorý zahŕňa osoby z ambulancií so stabilnými aterosklerotickými klinickými stavmi: a) Osoby s (aspoň tromi) rizikovými faktormi (asymptomatické) a b) osoby s prítomným (symptomatické) aterosklerotickým ochorením (ischemickou chorobou srdca, cerebrovaskulárnym ochorením a periférne vaskulárnym ochorením). Ide o medzinárodný, prospektívny a observačný register s minimálne dvojročným sledovaním pacientov. Zaradené doň boli osoby ≥ 45 rokov, zaradenie sa udialo v priebehu sedemmesačnej časovej periódy (december 2003 – jún 2004). Definícia ochorení pacientov pri zaradení do registra: a) Ischemická choroba srdca (stabilná angína pectoris, anamnéza nestabilnej angíny pectoris, anamnéza výkonov PTCA alebo CABG, anamnéza prekonaného infarktu myokardu). b) Cerebrovaskulárne ochorenie (nemocnicou/neuroológom potvrdené prekonanie tranzientnej mozgovej ischemie alebo ischemickej NCPM) c) Periférne arteriálne ochorenie (prítomná intermitentná klaudikácia s indexom ABI, t. j. „ankle-brachial index“, $\leq 0,9$ alebo anamnéza intermitentnej klaudikácie so zákrkom na cievach: angioplastika, stentovanie, aterektómia, periférny by-pass, iné vaskulárne ošetrovanie či amputácia). Rizikové faktory (dokladované z dokumentácie pacientov): liečený diabetes, diabetická nefropatia, $ABI < 0,9$, asymptomatická karotická stenóza $\geq 70\%$, TK systolický ≥ 150 mm Hg (pri minimálne trojmesečnej liečbe), hypercholesterolémia (liečená), terajšie fajčenie (≥ 15 /denne), muži ≥ 65 rokov a ženy ≥ 70 rokov. Do epidemiologického sledovania vybrali mnohé krajiny a analýzu vykonali (praktici, 44 %, internisti, 29 %, kardiológovia 13 %, neurológovia 9 %) mnohí lekári tak, aby bola v registri reprezentovaná celá krajina. Údaje sa zbierali centrálné (štandardizovaný CRF). Výsledky registra: 1. spolu 67 888 pacientov (Severná Amerika: 20 750, Južná Amerika: 1 681, západná Európa: 15 053, východná Európa: 5 375, Stredný východ: 718, Ázia: 5 137, Austrália: 2 567 Japonsko: 4 218). 2. V registri bolo 36,3 % žien a stredný vek súboru bol 68,5 roka. 3. Vysoké bolo zastúpenie diabetu (44 %), hypertenzie (82 %), hypercholesterolémie (72,5 %), obezity (47 % s BMI ≥ 30) aj nadhmotnosti (40 %), fajčiari: terajší (15 %) a predchádzajúci (42 %). 4. Zastúpenie podľa regiónov sveta so zameraním najmä na východnú Európu: priemerný vek bol najnižší (63 rokov), najmenej prípadov diabetu (26 %), najviac hypertenzie (85 %), po Japonsku najmenej prípadov hypercholesterolémie (51 %), na štvrtom mieste vo výskyte obezity (47 %) a na prvom mieste vo výskyte nadhmotnosti (48 %). 5. Liečebný prístup v registri podľa prevalencie aterosklerotických rizikových faktorov: a) Hypertenzia: aspoň jedno antihypertenzívum (96 % osôb), betablokátory (49 %, ak prítomná ICHS, tak 63 %), ACE inhibítory (48 %, ak prítomná ICHS, tak 51 %), diuretiká (44 %), kalciové blokátory (37 %), sartany (25 %), iné látky (10 – 11 %). b) Antiagregácia: aspirín (67 %, ak prítomná ICHS, tak 76 %), iné (25 %), spolu dve látky (13 %, ak ICHS, tak 17 %), aspoň jedna antiagregačná látka (79 %, ak ICHS, tak 86 %). c) Prediabetici: aspoň jedno antidiabetikum (86 %

osôb), sulfonyleurea (43 %), bigvanidy (40 %), inzulín (26 %), tiazolidindióny (17 %), iné antidiabetiká (11 %). (d) Nitráty (25 %, ak prítomná ICHS, tak až 38 %). e) Hypolipidimická liečba: aspoň jedna látka (75 %, ak ICHS, tak 81 % osôb), statíny (70 %, ak ICHS tak 76 %), iné látky (12 %). f) U osôb s periférnym arteriálnym ochorením 29 % pacientov užívalo pentoxifylín naftidofuryl alebo iné látky. 6. Liečebný prístup (ako v predchádzajúcom prípade), podľa geografickej lokalizácie – komentujem len oblasť východnej Európy: a) Hypertenzia: najviac prípadov aspoň jedného antihypertenzívu (98 %), najviac užívania betablokátorov (63 %), najviac užívania ACE inhibítory (77 %), najviac diuretiká (51 %), najmenej kalciových blokátory (30 %), najmenej sartany (4 %). b) Antiagregačná liečba: aspoň jedna látka (86,5 %), aspirín (75 %), iné látky (26 %), obe látky (14 %). c) Prediabetici: aspoň jedno antidiabetikum (najmenej 79,5 %), sulfonyleurea (37 %), bigvanidy (31 %), inzulín (22 %), tiazolidindióny (1,6 % najmenej). d) Nitráty (42,4 %, najviac). e) Hypolipidimická: aspoň jedna látka (62 %), statíny (58 %), iné látky (7 %). f) Liečba periférneho arteriálneho ochorenia (58 %, najviac spomedzi geografických regiónov). 7. Liečebný prístup podľa špecializácií (vyberám len tri profesie: praktík, internista a kardiológ): a) Hypertenzia: aspoň jedno antihypertenzívum (95,5 %, 97,3 % a 98,1 %), betablokátory (45 %, 53 % a 70 %), ACE inhibítory (46 %, 50 %, a 55 %), diuretiká (44 %, 49 %, 41 %), kalciové blokátory (39 %, 37 % a 35 %), sartany (27 %, 27 %, 21 %). b) Antiagregačná liečba: aspoň jedno antiagregans (75 %, 78 % a 90 %), aspirín (64 %, 69 % a 80 %), iné antiagregans (22 %, 23 %, 30 %), dve antiagregačné látky súčasne (11 %, 13 % a 20 %), c) Prediabetici: aspoň jedno antidiabetikum (86 %, 86 % a 82 %), sulfonyleurea (43 %, 43 % a 44 %), bigvanidy (42 %, 39 % a 37 %), inzulín (24 %, 27 % a 20 %), tiazolidindióny (17,4 %, 21 %, 9 %). d) Nitráty (23 %, 23 % a 37 %). e) Hypolipidimická: aspoň jedna látka (76 %, 79 % a 83 %), statíny (69 %, 74 % a 79 %), iné hypolipidimická (12 %, 14 % a 10 %). f) Liečba periférneho arteriálneho ochorenia (28 %, 28 % a 24 %, ale angiológ v 36 %, vaskulárny chirurg v 32 % a neuroológ v 33 %). **Záver/komentár:** 1. Register REACH našiel „medzeru“ medzi odporúčaniami k liečbe a reálnou praxou v starostlivosti o osoby s vysokým rizikom vývoja aterosklerozy (teda vzniku kardiovaskulárnych príhod). 2. Register preukázal „podozrivanie“ osvedčenej liečby aterosklerotického ochorenia/jeho rizikových faktorov (je to tak na celom svete, u jednotlivých typov ochorenia a aj u jednotlivých typov špecializácií). 3. Napriek silným dôkazom účinnosti liečby statínmi a antiagregačnej liečby sú mnohí indikovaní pacienti stále bez tejto liečby. Mnohí pacienti pri liečbe statínmi nedosahujú úroveň cieľových hodnôt sérových lipidov, odporúčanú guidelineami (a tieto dnes vyzývajú k agresívnejším, t. j. nižším cieľovým hodnotám). 4. Len minorita pacientov má liečbou upravený krvný tlak, glykémiu a telesnú hmotnosť. Mnohí fajčia (zdá sa, že nová mladá generácia sa uberať týmto smerom). 5. Kumulácia rovnakých rizikových faktorov je prítomná u osôb s ICHS, u osôb s cerebrovaskulárnym aj periférne vaskulárnym ochorením (je to tak na celom svete). V tomto smere sa dosahuje súhlasné pozorovanie so štúdiou INTERHEART (zverejnená pred dvoma rokmi, išlo o výskyt rizikových faktorov u osôb s nedávno prekonaným infarktom). Teda liečba niekoľkých ústredných rizikových faktorov (hypertenzie, diabetu, hypercholesterolémie, obezity a odstránenie fajčenia) je potrebná na oddialenie epizódy aterosklerozy (t. j. kardiovaskulárnej príhody). Táto liečba sa má používať viac a jej cieľom je dnes znížiť úroveň (krvný tlak, glykémia, sérové lipidy), t. j. liečebnú hladinu týchto faktorov (chceme teda agresívnejšiu liečbu). Vyhne sa tým revaskularizačným procedúram (žiadna štúdia dodnes nepreukázala, žeby revaskularizačná liečba

redukovala mortalitu pacientov so stabilnou formou ICHS viac, než liečba medikamentózna, cieleňá na rizikové faktory). 6. Register REACH potvrdil vysokú prevalenciu nadhmotnosti a obezity v celom svete (ak sa zvolila hranica pre definíciu obezity ako BMI $e^{30,0}$, jej výskyt je 30 %, avšak ak sa obezita definuje obvodom pásu nad príslušnú úroveň, potom je až 50 % osôb vo svete podľa tohoto registra obežných). 7. U pacientov s prítomnou aterotrombózou sa ochorenie často vyskytovalo súčasne vo viacerých riečiskách, napríklad jeden zo šiestich pacientov (buď s ICHS, buď s cerebrovaskulárnym ochorením alebo s periférne vaskulárnym ochorením) mal symptómy ochorenia v druhých dvoch riečiskách – teda aterotrombotické ochorenie treba pokladať za „systémové ochorenie“ a tak treba k nemu aj pristupovať (liečiť súčasne a dnes aj agresívne viaceré prejavy ochorenia a jeho rizikové faktory). 8. „Nedostatky“ tohto registra: a) Nie sú zachytené niektoré oblasti sveta (Afrika, Čína). b) Záujem bol o vzorku „vaskulárne“ stabilných osôb (u tých s nestabilitou klinického stavu možno predpokladať ešte výraznejší vplyv rizikových faktorov – t. j. ich súčasnú prítomnosť u postihnutého a ich zvýšenú aktivitu či intenzitu, pravdepodobne tiež „podliečovanie“). c) Nemožno vylúčiť, že do registra v niektorých prípadoch lekári zaradili „zdravších“ (mali v istom časovom období zaraďovať konzekutívnych pacientov, ale sa to nekontrolovalo). Register nevie tiež odlíšiť, či príčinou neužívania liekov boli kontraindikácie liečby (lekár to spontánne neuviedol), alebo nedostatok ekonomických prostriedkov na strane pacientov. Pretože účasť investigátorov (lekárov) v tomto registri bola dobrovoľná, možno predpokladať, že títo podali dobrý profesionálny výkon a ponúkli reálny obraz výskytu ochorenia (aterotrombózy) a jeho liečby. Register REACH preukázal, že pacienti s aterotrombotickým ochorením majú rovnaké a výskytom početné (súčasne viaceré naraz) rizikové faktory. Zdá sa, že do čela sa dostala nadhmotnosť/obezita (čiže epidémia metabolického syndrómu). Napriek tejto zreteľnej skutočnosti všade pri liečebnom prístupe k tomuto ochoreniu zaoštvávame. Očakávali sme s napätím ďalšie výsledky REACH registra, a to v tzv. fáze sledovania (follow-up) v období prvých dvoch (prípadne ďalších dvoch?) rokov (výskyt vaskulárných príhod a ich vzťah k rizikovým faktorom či k úrovni liečby týchto rizikových faktorov, a to vo viacerých oblastiach sveta súčasne). Prvé výsledky registra REACH (a to pri sledovaní pacientov v priebehu prvého roka) prezentoval **PG Steg (Paríž, Francúzsko)** na nedávnom americkom kardiologickom kongrese v Atlante (marec 2006). Charakteristiky pacientov a ich liečbu sme už spomenuli. Treba pripomenúť, že 66 % zaradených trpelo symptomatickým ochorením, 16 % osôb polyvaskulárnym ochorením a len 18 % zaradených „nemalo“ klinicky prítomné vaskulárne ochorenie (asymptomatické ochorenia), ale trpelo súčasne viacerými závažnými rizikovými faktormi. Liečba týchto pacientov bola pomerne dobrá, založená na princípoch „evidence based medicíny“ (ACE inhibítory: 48 %, sartany: 25 %, betablokátoary: 49 %, antiagregačná liečba: 78 % a aspirín sám tu dominoval s 67 % zaradených, hypolipidémiká – najmä statíny: 75 % osôb). Na konci prvého roka sledovania boli k dispozícii údaje u 63 129 osôb (92,3 % z pôvodne zaradeného súboru). *Výsledky:* a) Charakteristiky súboru po jednom roku: priemerný vek 68,6 roka, 64 % muži, 44 % diabetikov, 72 % s hyperlipidémiou, 82 % s hypertenziou, 40 % s nadhmotnosťou/obezitou. b) Rozdelenie osôb podľa lekárskej špecializácie: praktici (37 %), internisti (33 %), kardiológovia (14 %). c) Mortalitné údaje: výskyt „kardiovaskulárnej mortality“, infarktov myokardu a NCPM bol 3,5 % (samotná kardiovaskulárna mortalita 1,5 %, výskyt nefatálnych infarktov myokardu 1,2 % a výskyt nefatálnych NCPM 1,6 %). d) Výskyt „kardiovaskulárna mortalita – nefatálny infarkt myokardu a NCPM plus kardiovaskulárne hospitalizácie bol 12,9 % (tento údaj významne prekvapil). e) Výskyt nefatálnych infarktov bol najvyšší v podskupine osôb s ICHS, výskyt nefatálnych NCPM u osôb v podskupine cerebrovaskulárných ochorení a výskyt kardiovaskulárnej mortality u osôb s periférnym arteriálnym ochorením (v diskusi zaznelo, že tieto osoby „patrili“ do podskupiny polyvaskulárneho ochorenia, teda s postihom vo viacerých arteriálnych teritóriách; ak išlo len o samotné periférne arteriálne ochorenie prognóza týchto osôb bola veľ-

mi dobrá a s nízkou mortalitou). f) U osôb v podskupine s polyvaskulárnym ochorením (spolu asi 16 % so súboru zaradených) bol dvojnásobne vyšší výskyt vaskulárných príhod než u osôb, ktoré trpeli ochorením len v jednom riečisku. g) V priebehu jedného roka sa u 3 % zaradených osôb rozvinulo chronické srdcové zlyhávanie. h) Potreba revaskularizačného zákroku: 5 % u osôb v podskupine s ICHS, 1,1 % u osôb s cerebrovaskulárnym ochorením a 11 % u osôb s periférnym arteriálnym ochorením. i) Geografické rozdiely: najvyšší výskyt kardiovaskulárných príhod bol v strednej/východnej Európe (poznámka: Slovensko na registri neparticipovalo) a v oblasti stredného východu (tam ale súbor nebol počtom veľký). V oblasti Ázie bolo v Japonsku o 50 % menej kardiovaskulárných príhod ako v ostatnej časti Ázie. j) U žien bola nižšia kardiovaskulárna mortalita ako u mužov, ale mortalita pri cerebrovaskulárných ochoreniach bola u oboch pohlaví podobná. k) Osoby vo veku ≥ 80 rokov mali vyšší výskyt príhod ako osoby mladšie. l) Výskyt krvácaní bol v súbore menej ako 1 %. m) U osôb s periférnym arteriálnym ochorením bol 1,3 % výskyt amputácií (prekvapivo vysoké číslo). *Na záver* prezentátor výsledkov zopakoval podstatné informácie a pripomenul, že aterotrombóza je globálnym ochorením. Náš konkrétny prístup k pacientovi sa bude pri liečbe odvíjať od charakteristík konkrétneho pacienta – čím bude tento rizikovejší (jedno či viac vaskulárných teritórií s prítomným ochorením, alebo bez symptomatického ochorenia len s rizikovými faktormi), tým budeme pri liečbe a prevencii agresívnejší. Register sa bude ďalej analyzovať najmenej ešte ďalšie tri roky. Očakávame, že tieto údaje prispesú k vzniku nového algoritmu liečebného postupu u osôb s aterotrombózou (nielen pri liečbe, ale aj pri prevencii progresie choroby). Vzhľadom na liečebný prístup v problematike aterotrombózy je užitočné vychádzať aj z nedávno zverejnených výsledkov mohutnej klinickej štúdie (americký kardiologický kongres v Atlante, marec 2006) **CHARISMA** (the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemia stabilization Management and Avoidance). Prezentoval ju v bloku „horúco očakávaných štúdií“ **DL Bhatt (Cleveland, USA)**. Aterotrombóza vzniká v dôsledku interakcie medzi genetickou predispozíciou osoby k nej a pre nezdravý spôsob životného štýlu, t. j. najmä so vznikom/progresiou patogenézy dôležitých rizikových faktorov pre aterogenézu (fajčenie, nadhmotnosť/obezita, hyperlipidémia, hypertenzia, pokles telesnej aktivity, iné faktory). Ak pacient už raz prežil ischemickú kardiovaskulárnu príhodu, má výrazne zvýšené riziko rekurencie vaskulárnej príhody (alebo v tom istom vaskulárnom teritórii, alebo v inom vaskulárnom teritórii, napríklad pacient s prekonanou ischemickou NCPM nie je v riziku len rekurencie novej NCPM, ale i rekurencie infarktu myokardu). Okrem toho asymptomatické osoby (diabetici alebo osoby s viacerými inými rizikovými faktormi súčasne, t. j. s hypertenziou, hyperlipidémiou či obezitou, alebo fajčením...) majú tiež zvýšené riziko vzniku ischemických kardiovaskulárných príhod. Antiagregačnou liečbou (aspirín, klopidogrel) možno redukovat výskyt/recidívu ischemických kardiovaskulárných príhod. U osoby s akútnymi koronárnymi syndrómami sa preukázal prídavný benefit dlhodobej duálnej antiagregačnej liečby (aspirín plus klopidogrel) a táto duálna liečba sa uvádza dnes do rutínnej klinickej praxe týchto pacientov. Nepoznáme dnes efekt/bezpečnosť tejto duálnej antiagregačnej liečby u stabilných pacientov so symptomatickým a asymptomatickým aterotrombotickým ochorením. Tak vznikla potreba/zrodenie klinickej štúdie. Do tejto štúdie randomizovali 15 603 pacientov alebo asymptomatických pacientov s rizikovými faktormi pre vznik/vývoj aterotrombotického ochorenia (spolu 3 284, t. j. 21 % zaradených), alebo pacientov s prítomným kardiovaskulárnym ochorením (12 152 pacientov, t. j. 79 % zaradených: osoby s ICHS v počte 5 835 pacientov, t. j. 37 %, osoby s cerebrovaskulárnym ochorením v počte 4 319 pacientov, t. j. 28 % a osoby s periférnym arteriálnym ochorením v počte 2 837 pacientov, t. j. 18 % osôb) na liečbu klopidogrelom (75 mg denne) dlhodobo versus placebo pri ostatnej štandardnej liečbe, vrátane liečby aspirínom (asi dve tretiny osôb v dávke aspirínu pod 160 mg denne a asi tretina osôb v dávke > 160 mg denne). Investigátorov vyzvali, aby čo v najširšej mie-

re siahli u týchto pacientov k „evidence based liečbe“ iných ochorení či rizikových stavov. *Primárnym cieľom* štúdie bolo porovnať účinnosť klopidogrelu (75 mg denne) versus placebo pri prevencii vzniku veľkých kardiovaskulárnych ischemických príhod (NCPM, infarkt myokardu, kardiovaskulárne úmrtie) u vysokorizikových pacientov (≥ 45 rokov), ktorí majú štandardnú liečbu, vrátane liečby aspirínom. Druhotným cieľom bolo posúdiť bezpečnosť liečby klopidogrelom (incidencia fatálnych či závažných hemorágií), ale aj prvý výskyt kardiovaskulárneho úmrtia, infarktu myokardu, NCPM alebo hospitalizácie pre nestabilnú angínu pectoris, tranzitórnu mozgovú ischémiu alebo revaskularizáciu. Štúdia trvala do výskytu 1 040 príhod. *Výsledky:* a) Základné údaje – 15 603 pacientov, 768 centier, 32 krajín na šiestich kontinentoch. Geografická distribúcia: USA (27 % zaradených), Kanada (14 %), západná Európa (28 %), stredná/centrálna Európa (12 %), Austrália (5 %), Ázia (4 %), Južná Amerika (8 %) a Južná Afrika (3 %). b) Demografická charakteristika: priemerný vek (65 rokov), osoby < 65 ročné (50,5 %), osoby 65 – 75 ročné (33,4 %) a osoby ≥ 75 ročné (16,2 %); ženy (30 %); belosi (80,1 %), Hispánci (10,3 %), aziati (5 %), Afroameričania (3,1 %) a iní (1,5 %); hmotnosť: normálna (BMI $< 25,0$, 24,4 %), nadhmotnosť (BMI $25 \leq 30,0$, 42,2 %) a obezita (BMI $\geq 30,0$, 33,4 %). c) Charakteristika rizikových faktorov a ochorení: fajčenie (20 % terazší, 49 % predchádzajúci), hypertenzia (74 %), hypercholesterolémia (74 %), chronické srdcové zlyhávanie (6 %), prekonaný infarkt myokardu (35 %), predsieňová fibrilácia (3,7 %), stav po NCPM (24,6 %, tranzitórny ischemický atak 12 %), diabetes (42 %), periférne arteriálne ochorenie (22,6 %), PTCA (22,8 %), CABG (19,7 %), karotická endarterektómia (5,3 %), periférny by-pass/angioplastika (11 %), diabetická nefropatia (13 %). d) Proporcia pacientov liečených jednotlivými preparátmi v období do 10 dní od randomizácie: antiagregačná liečba (93,6 % zaradených, z toho aspirín: 92,7 %, diuretiká (33 % osôb), nitráty (16,4 %), kalciové blokátory (27,1 %), betablokátory (46,3 %), sartany (16,7 %), ACE inhibítory (37,5 % plus ramipril 12,8 %), iné antihypertenzíva (7,7 %) statíny (65 %), iné hypolipidemiká (8 %, z toho fibráty 5,7 %), antidiabetiká (38,3 %, inzulín: 13,4 %, tiazolidindióny: 5,1 %, iné hypoglykemiká: 30 %). e) Zaujímavou je aj informácia o uplynulom čase od vzniku „zaradujúcej“ kardiovaskulárnej príhody po randomizáciu v štúdií CHARISMA: infarkt myokardu (23,3 mesiacov), NCPM (3,5 mesiaca) a tranzitórny ischemický atak (2,7 mesiaca), periférne obliterujúce ochorenie (23,3 mesiaca). f) *Primárny cieľ* (výskyt prípadov infarktu myokardu/NCPM a kardiovaskulárnych úmrtí): v placebovom ramene 7,3 % versus v klopidogrelom 6,8 % (hodnota redukcie relatívneho rizika, t. j. RR, v prospech liečby klopidogrelom o 7,1 %, ale rozdiel nevýznamný). *Druhotný cieľ* (predchádzajúce príhody plus hospitalizácia pre kardiovaskulárne príhody): v placebovom ramene (17,9 %) versus v klopidogrelom (16,7 %), hodnota RR (pokles o 7,7 % v prospech liečby klopidogrelom, rozdiel tentokrát štatisticky významný). *Druhotný cieľ* (jednotlivé príhody): celková mortalita (neovplyvnená klopidogrelomou liečbou výraznejšie než aspirínom), podobne kardiovaskulárna mortalita, výskyt infarktov myokardu a NCPM (ischemickej) tiež neo-

vplyvnené, výskyt hospitalizácií pre kardiovaskulárne príhody bol významne nižší v ramene liečby klopidogrelom. g) Bezpečnosť liečby: krvácanie sa vyskytlo u 1,3 % pacientov v placebovom ramene a u 1,7 % pacientov v klopidogrelom ramene (rozdiel nevýznamný), fatálne krvácanie a intrakraniálne krvácanie nebolo rozdielne v oboch ramenách liečby, mierne krvácanie: placebové rameno u 1,3 % osôb versus klopidogrelové rameno u 2,1 % osôb. h) Primárny cieľ v podskupine symptomatických osôb, teda s kardiovaskulárnym ochorením (t. j. u 12 153 pacientov) priaznivo a štatisticky významne ovplyvnil klopidogrel s RR: 0,88 (t. j. pokles príhod o 12,5 %). U podskupiny asymptomatických pacientov, teda s rizikovými faktormi, ale nie kardiovaskulárnym ochorením bolo „lepšie“ byť na liečbe aspirínom (RR: 1,20, rozdiel tiež nevýznamný). V jednotlivých „symptomatických podskupinách“ kardiovaskulárnych ochorení bol lepší klopidogrel ako aspirín, ale štatisticky nevýznamne (u ICHS, 5 835 pacientov s RR: 0,86; pri cerebrovaskulárnych ochorení, 4 320 pacientov s RR: 0,84 a pri periférnych vaskulárnych ochorení, 2 838 pacientov s RR: 0,87), podobne výskyt krvácaní bol vyšší v ramene liečby klopidogrelom, ale rozdiel tiež nebol štatisticky významný. *Záver:* V tejto rozsiahlej klinickej štúdií nebol dostatočne priaznivo ovplyvnený primárny cieľ, t. j. výskyt „infarktov myokardu-NCPM-kardiovaskulárnej mortality“ (pokles o 7,1 % v klopidogrelom ramene oproti placebovému ramenu, ale tento rozdiel nebol štatisticky významný). Štúdia preukázala štatisticky významný 7,7 % pokles parametrov druhotného cieľa (výskyt infarktu myokardu-NCPM-kardiovaskulárnej mortality a rehospitalizácií pre kardiovaskulárne dôvody). Ďalej štúdia CHARISMA preukázala, že u asymptomatických osôb, t. j. bez kardiovaskulárneho ochorenia klopidogrel nebol lepší ako aspirín a mal viac krvácaní. U symptomatických osôb, t. j. s kardiovaskulárnym ochorením, preukázala významný 12,5 % pokles príhod (infarkt myokardu, NCPM, kardiovaskulárna mortalita) v klopidogrelom ramene oproti aspirínovému, pričom výskyt závažných krvácaní nebol významne vyšší v klopidogrelom ramene liečby.

Zoberme si z výsledkov oboch práve spomínaných štúdií (REACH, CHARISMA) poučenie pre reálnu klinickú prax. Aterotrombóza je ochorenie v klinickej praxi veľmi časté, u postihnutých osoby sa obvykle vyskytuje aterotrombóza súčasne vo viacerých riečiškách, postihnuté osoby trpia obvykle prítomnosťou viacerých rizikových faktorov či prítomnosťou kardiovaskulárnych ochorení (ktoré si zaslúžia liečbu podľa princípov EBM), osoby vyžadujú antiagregačnú liečbu pomocou aspirínu, a v prípade výskytu akútnych koronárnych syndrómov, ako aj v prípade výskytu symptomatických kardiovaskulárnych ochorení v stabilnom stave profitujú ešte aj z prídania klopidogrelu. Naopak asymptomatické osoby len s (viacerými) rizikovými faktormi bez prítomnosti kardiovaskulárneho ochorenia nie sú indikovaní k duálnej (aspirín plus klopidogrel) antiagregačnej liečbe.

Prof. MUDr. Ján Murín, CSc.
I. interná klinika FN v Bratislave
Pracovisko Staré Mesto