

## **Эффективность комбинации клопидогрель и аспирин в предупреждении атеротромботических событий у стабильных больных не превзошла эффективность одного аспирина. Результаты испытания CHARISMA<sup>1</sup>.**

Добавление клопидогреля к аспирину увеличивает эффективность антитромбоцитарной терапии при обострении коронарной болезни сердца (КБС) или при остром повреждении стенки артерии во время внутрисосудистых вмешательств. Однако неизвестно, превосходит ли комбинация клопидогрель аспирин эффективность одного аспирина у больных со стабильным течением КБС и у людей с множественными факторами риска, которым показана «агрессивная» первичная (в отношении симптоматического заболевания) профилактика. На сессии Американской Коллегии Кардиологов 2006 г. доложены результаты крупного международного испытания CHARISMA, которое было специально спланировано для того, чтобы дать ответ на этот вопрос. Одновременно результаты испытания были опубликованы в Медицинском Журнале Новой Англии. Далее приводится перевод резюме этой публикации.

*«Предпосылки. Двойная антитромбоцитарная терапия клопидогрелем в сочетании с низкой дозой аспирина не изучалась на больших группах людей (пациентов) с высоким риском атеротромботических событий.*

*Методы. Мы в случайном порядке распределили 15603 пациентов или с клинически явным сердечно-сосудистым заболеванием или с множественными факторами риска [табл. 1, 2] к получению клопидогреля (75 мг в сут) плюс низкая доза аспирина (75 до 162 мг в день) или плацебо плюс низкая доза аспирина и наблюдали за ними на протяжении 28 месяцев (медиана продолжительности наблюдения). Первичной конечной точкой для оценки эффективности было наступление следующих событий: инфаркта миокарда, инсульта, или смерти от сердечно-сосудистых причин.*

*Результаты [табл. 3 и рис.]. Частота возникновения первичной конечной точки была 6.8% при применении клопидогреля в сочетании с аспирином и 7.3% при применении плацебо в сочетании с аспирином (относительный риск 0.93; 95% доверительный интервал 0.83-1.05;  $p = 0.22$ ). Соответствующие частоты основной вторичной конечной точки, которая включала еще и госпитализации из-за ишемических событий, были 16.7% и 17.9% (относительный риск 0.92; 95% доверительный интервал 0.86 до 0.995;  $p = 0.04$ ). Частоты тяжелых кровотечений составили 1.7% и 1.3% (относительный риск 1.25; 95% доверительный интервал от 0.97 до 1.61%;  $p = 0.09$ ). Частоты первичной конечной точки среди пациентов с множественными факторами риска были 6.6% на клопидогреле и 5.5% на плацебо (относительный риск, 1.2; 95% доверительный интервал, 0.91 до 1.59;  $p = 0.20$ ). Частота случаев смерти от сердечно-сосудистых причин также была большей на клопидогреле (3.9% vs. 2.2%,  $p = 0.01$ ). В подгруппе с клинически явным атеротромбозом частоты [возникновения первичной конечной точки] были 6.9% на клопидогреле и 7.9% на плацебо (относительный риск, 0.88; 95% доверительный интервал, 0.77 to 0.998;  $p = 0.046$ ).*

*Заключение. В этом испытании получено указание на пользу лечения клопидогрелем у больных с симптоматическим атеротромбозом и вред - у пациентов с множественными факторами риска. В целом клопидогрель в сочетании с аспирином не был достоверно более эффективным, чем один аспирин в отношении уменьшения*

---

<sup>1</sup> Подготовлено Н.А.Грацианским

*частоты возникновения инфаркта миокарда, инсульта, или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний».*

**Таблица 1.**

**Характеристика включенных пациентов**

|   | <b>Клопидогрель<br/>плюс аспирин</b> | <b>Плацебо<br/>плюс<br/>аспирин</b> |
|---|--------------------------------------|-------------------------------------|
|   | Число больных (%)                    |                                     |
| <b>Больные с множественными факторами риска<br/>атеростромбоза</b>  | <b>1659</b>                          | <b>1625</b>                         |
| Основные факторы риска  | 1535 (92.5)                          | 1490 (91.7)                         |
| Диабет типа 1 или 2 (на терапии лекарствами)  | 1360 (82.0)                          | 1295 (79.7)                         |
| Диабетическая нефропатия  | 716 (43.2)                           | 687 (42.3)                          |
| Индекс лодыжка-плечо <0.9   | 94 (5.7)                             | 92 (5.7)                            |
| Бессимптомный стеноз сонной артерии $\geq 70\%$ диаметра<br>просвета  | 123 (7.4)                            | 132 (8.1)                           |
| $\geq 1$ бляшки в сонной артерии по данным измерения<br>толщины интимы-медии  | 198 (11.9)                           | 213 (13.1)                          |
| Прочие факторы риска  | 1474 (88.8)                          | 1454 (89.5)                         |
| Систолическое артериальное давление $\geq 150$ мм рт ст,<br>несмотря на терапию не менее 3 мес  | 809 (48.8)                           | 744 (45.8)                          |
| Первичная гиперхолестеринемия   | 993 (59.9)                           | 1030 (63.4)                         |
| Курение в настоящем >15 сигарет/сут   | 284 (17.1)                           | 271 (16.7)                          |
| Возраст $\geq 65$ лет у мужчин, $\geq 70$ лет у женщин  | 841 (50.7)                           | 853 (52.5)                          |
| <b>Больные с установленным сердечно-сосудистым<br/>заболеванием</b>   | <b>6062</b>                          | <b>6091</b>                         |
| Документированная коронарная болезнь  | 2892 (47.7)                          | 2943 (48.3)                         |
| Стенокардия с документированной многососудистой<br>коронарной болезнью  | 888 (14.6)                           | 885 (14.5)                          |
| Перенесенные многососудистые чрескожные коронарные<br>вмешательства   | 398 (6.6)                            | 434 (7.1)                           |
| Перенесенные многососудистые операции шунтирования<br>коронарных артерий  | 736 (12.1)                           | 733 (12.0)                          |
| Инфаркт миокарда в предшествующие 5 лет   | 1903 (31.4)                          | 1943 (31.9)                         |
| Документированное заболевание мозговых сосудов  | 2157 (35.6)                          | 2163 (35.5)                         |
| Преходящая ишемическая атака в предшествующие 5 лет   | 617 (10.2)                           | 616 (10.1)                          |
| Ишемический инсульт в предшествующие 5 лет  | 1634 (27.0)                          | 1611 (26.4)                         |
| Документированное симптоматическое заболевание<br>периферических артерий  | 1418 (23.4)                          | 1420 (23.3)                         |
| Переменяющаяся хромота в настоящее время и индекс<br>лодыжка-плечо $\leq 0.85$  | 885 (14.6)                           | 892 (14.6)                          |
| Переменяющаяся хромота в прошлом и перенесенное<br>вмешательство (такое как ампутация, периферическое<br>шунтирование, или ангиопластика) | 835 (13.8)                           | 801 (13.2)                          |

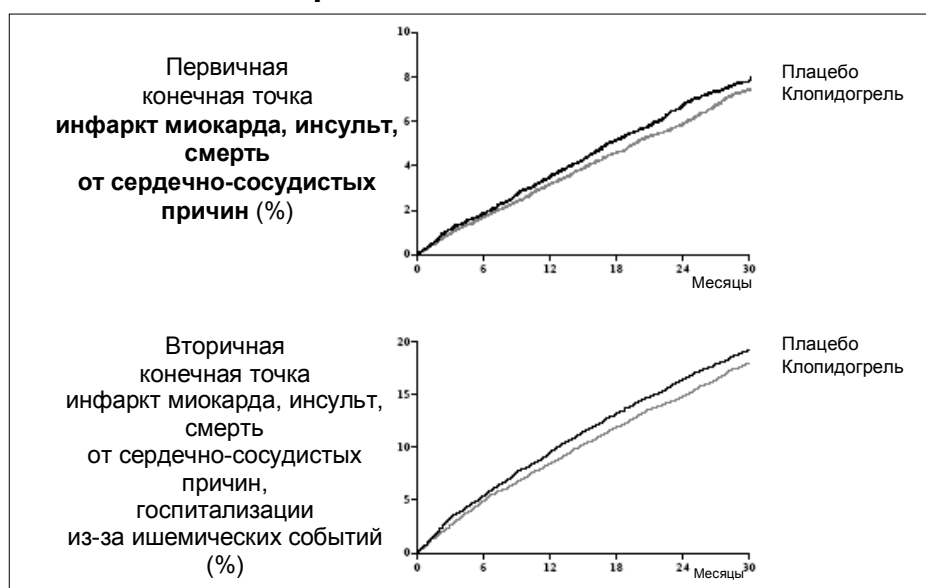
Таблица 2.

## Сопутствующее лечение (с сокращениями)

|  | Клопидогрель<br>плюс аспирин<br>(n=7802) | Плацебо<br>плюс аспирин<br>(n=7801) |
|--|--|-------------------------------------|
| Лечение  | Число больных (%)                        |                                     |
| Аспирин  | 7775 (99.7)                              | 7777 (99.7)                         |
| Испытуемое лекарство                                 | 7775 (99.7)                              | 7777 (99.7)                         |
| Диуретики  | 3757 (48.2)                              | 3671 (47.1)                         |
| Нитраты  | 1812 (23.2)                              | 1877 (24.1)                         |
| Антагонисты кальция                                  | 2866 (36.7)                              | 2879 (36.9)                         |
| Бета-блокаторы                                       | 4292 (55.0)                              | 4344 (55.7)                         |
| Блокаторы рецепторов к ангиотензину II               | 1990 (25.5)                              | 2020 (25.9)                         |
| Рамиприл   | 1387 (17.8)                              | 1424 (18.3)                         |
| Другие ингибиторы ангиотензин превращающего фермента | 3607 (46.2)                              | 3612 (46.3)                         |
| Другие антигипертензивные средства                   | 966 (12.4)                               | 968 (12.4)                          |
| Статины  | 5991 (76.8)                              | 6001 (76.9)                         |
| Другие липид-снижающие средства                      | 1114 (14.3)                              | 1094 (14.0)                         |
| Антидиабетические лекарства                          | 3259 (41.8)                              | 3237 (41.5)                         |
| Инсулин  | 1360 (17.4)                              | 1334 (17.1)                         |

Рис.

## CHARISMA. Частота возникновения первичной и вторичной конечной точки



Bhatt DL et al. NEJM 2006; 354. www.nejm.org

Таблица 3.

**Результаты (составные и индивидуальные  
первичные и вторичные конечные точки)**

| Конечная точка   | Клопидогрель<br>плюс аспирин<br>(n = 7802) | Плацебо<br>плюс аспирин<br>(n = 7801) | Относительный<br>риск (95% ДИ) | p                |
|--|--|---------------------------------------|--------------------------------|------------------|
|  | Число больных (%)                          |                                       |                                |                  |
| <b>Конечные точки оценки<br/>эффективности</b>   |  |                                       |                                |                  |
| <b>Первичная конечная точка<br/>при оценке эффективности</b>   | <b>534 (6.8)</b>                           | <b>573 (7.3)</b>                      | <b>0.93 (0.83–1.05)</b>        | <b>0.22</b>      |
| Смерть от любой причины  | 371 (4.8)                                  | 374 (4.8)                             | 0.99 (0.86–1.14)               | 0.90             |
| Смерть от сердечно-<br>сосудистых причин   | 238 (3.1)                                  | 229 (2.9)                             | 1.04 (0.87–1.25)               | 0.68             |
| Инфаркт миокарда<br>(нефатальный)  | 147 (1.9)                                  | 159 (2.0)                             | 0.92 (0.74–1.16)               | 0.48             |
| Ишемический инсульт (нефа-<br>тальный)   | 132 (1.7)                                  | 160 (2.1)                             | 0.82 (0.66–1.04)               | 0.10             |
| Инсульт (нефатальный)  | 149 (1.9)                                  | 185 (2.4)                             | 0.80 (0.65–0.997)              | 0.05             |
| <b>Вторичная конечная точка<br/>при оценке эффективности</b>   | <b>1301 (16.7)</b>                         | <b>1395 (17.9)</b>                    | <b>0.92 (0.86–0.995)</b>       | <b>0.04</b>      |
| Госпитализации из-за неста-<br>бильной стенокардии, прехо-<br>дящие ишемические атаки,<br>или процедуры ревазуляри-<br>зации | 866 (11.1)                                 | 957 (12.3)                            | 0.90 (0.82–0.98)               | 0.02             |
| <b>Конечные точки оценки<br/>безопасности</b>  |  |                                       |                                |                  |
| Тяжелые кровотечения   | 130 (1.7)                                  | 104 (1.3)                             | 1.25 (0.97–1.61)               | 0.09             |
| Кровотечения, приведшие к<br>смерти  | 26 (0.3)                                   | 17 (0.2)                              | 1.53 (0.83–2.82)               | 0.17             |
| Первичные внутричерепные<br>кровоизлияния  | 26 (0.3)                                   | 27 (0.3)                              | 0.96 (0.56–1.65)               | 0.89             |
| <b>Умеренные кровотечения</b>  | <b>164 (2.1)</b>                           | <b>101 (1.3)</b>                      | <b>1.62 (1.27–2.10)</b>        | <b>&lt;0.001</b> |

**Некоторые дополнительные сведения.**

«Симптоматическими» были названы больные, включенные из-за наличия документированного сердечнососудистого заболевания. Термином «бессимптомные» обозначены пациенты без документированного сердечнососудистого заболевания, включенные в связи с наличием множественных «атеротромботических факторов риска». Однако среди последних были больные, сообщившие о перенесенных сердечнососудистых событиях: инфарктах миокарда (10.4%), инсультах (5.8%), преходящих нарушениях мозгового кровообращения - преходящих ишемических атаках - (5.2%), чрезкожных коронарных вмешательствах (7.7%), операциях коронарного шунтирования (9.8%). Это делает выделение подгрупп с «симптоматическим» и «асимптомным» атеротромбозом достаточно условным.

### **Из комментария к публикации результатов CHARISMA.**

Комментарий написан М.А.Pfeffer и J.A.Jarcho [2]. Его авторы заключают, что испытание не выявило достоверной пользы от длительной терапии клопидогрелем в дополнение к аспирину. «Отсутствие же такой пользы в отношении клинических исходов, в сочетании с повышенной частотой кровотечений (также как и с экономическими соображениями, связанными с длительным использованием клопидогреля), дает ясный ответ на центральный вопрос испытания и является доводом против использования двойной антитромбоцитарной терапии в этой популяции больных» (т.е. «больных с установленным заболеванием коронарных, церебральных, или периферических артерий или с множественными факторами риска атеротромбоза») [2].

Авторы комментария считают методически неправильными попытки выделить на основании анализа отдельных подгрупп в CHARISMA состояния, при которых применение клопидогреля может оказаться целесообразным. По их мнению, чтобы определить такие состояния потребуется найти какие то «генотипические или фенотипические (патофизиологические) характеристики» для выявления гомогенных групп больных, у которых можно ожидать эффекта от конкретной антитромбоцитарной терапии, и уже на них осуществить «персонализированные» испытания этой терапии. Но пока следует **«не поддаваться харизме вытягивания благоприятных значений *P* из подгрупп и избегать двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов со стабильным заболеванием»** [2].

**Результаты CHARISMA не распространяются на состояния, при которых целесообразность применения клопидогреля была доказана ранее.**

В связи с тем, что результаты CHARISMA могут быть восприняты многими как предлог для немедленного отказа от дорогостоящего лечения, крупнейшие кардиологические организации - Американская Ассоциация Сердца, Американская Коллегия Кардиологов, Европейское Кардиологическое Общество – выпустили специальные краткие заявления [3-4]. Суть их заключается в том, что полученные в CHARISMA данные не являются основанием для прекращения больными КБС применения комбинации клопидогрель-аспирин по ранее установленным показаниям – после имплантации стентов и после перенесенного острого коронарного синдрома без подъемов сегмента ST.

### **Литература.**

1. Bhatt D.L., Fox K.A.A., W.Hacke, et al, for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. N Engl J Med 2006; 354. [www.nejm.org](http://www.nejm.org), March 12, 2006.
2. Pfeffer M.A., Jarcho J.A. The Charisma of Subgroups and the Subgroups of CHARISMA. N Engl J Med 2006; 354. [www.nejm.org](http://www.nejm.org) March 12, 2006.
3. American Heart Association Statement: Patient Guidance Based on Results of the CHARISMA Trial. 03/15/2006. <http://www.American-heart.org><http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3038359>.
4. Dangers of Stopping Clopidogrel for Patients with Stents and Certain Other Conditions. A Public Health Alert from the American College of Cardiology. March 16, 2006. <http://www.acc.org/Charisma%20Health%20Alert.pdf>.
5. ESC statement on the CHARISMA Trial on Clopidogrel: Patients should continue treatment as advised by their physicians. 17 March 2006. [www.escardio.org/vpo/press\\_releases/clopidogrel.htm](http://www.escardio.org/vpo/press_releases/clopidogrel.htm).