proLékaře.cz | 3.5.2024

STUDIE PROFESS – PREVENTION REGIMEN FOR EFFECTIVELY AVOIDING SECOND STROKE

J. Špinar, J. Vítovec

Studie PRoFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Stroke) má dvě části: Telmisartan to Prevent Recurrent Stroke and Cardiovascular Events [1] a Aspirin and Extended–Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Reccurent Stroke [2].

Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events

Tato studie měla za cíl potvrdit, že dlouhodobé snižování krevního tlaku telmisartanem po cévní mozkové příhodě (CPM) povede ke snížení rizika opakování cévní mozkové příhody [1]. Účinek blokády renin-angiotenzinového systému je podrobně popsán po infarktu myokardu (IM) a srdečního selhání, zda má ale tato blokáda význam i časně po cévní mozkové příhodě, nebylo zatím ve větší klinické studii zkoumáno.

Jednalo se o mezinárodní multicentrickou klinickou studii, do které bylo zařazeno 20 332 nemocných s čerstvou cévní mozkovou příhodou. Vhodní byli nemocní starší 55 let s anamnézou cévní mozkové příhody v 90 dnech před randomizací. Po zařazení prvních 6 000 nemocných byla věková hranice snížena na 50 let. Randomizace byla 2 × 2, nejprve na fixní kombinaci aspirin 25 mg + dipyridamol 200 mg vs clopidogrel 75 mg a následně telmisartan vs placebo.

10 146 nemocných dostalo telmisartan v dávce 80 mg jedenkrát denně a 10 186 užívalo placebo. Primárním cílem byla nová cévní mozková příhoda, sekundárním velké kardiovaskulární příhody (úmrtí na kardiovaskulární (KV) příhodu, nová CMP, infarkt myokardu, zhoršení srdečního selhání) a nový diabetes mellitus.

Průměrná doba od CMP do zařazení byla 15 dní, průměrná doba sledování byla 2,5 roku. Krevní tlak na začátku studie byl 144,1/83,8 mmHg a po telmisartanu byl snížen o 3,8/2,0 mmHg více než po placebu. Charakteristiku souboru ukazuje tab. 1.

Celkem 880 (8,7 %) nemocných léčených telmisartanem a 934 (9,2 %) léčených placebem dostalo novou cévní mozkovou příhodu (p = 0,23).

Na konci studie bylo v placebové větvi výrazně vyšší užívání jiné antihypertenzní medikace, a to: diuretika 22,6 % vs 28,2 %, ACE inhibitory 28,4 % vs 33,9 %, kalciové blokátory 26,5 % vs 30,9 % a betablokátory 22,3 % vs 25,4 %. Výskyt nežádoucích účinků byl vyšší po telmisartanu 14,3 % vs 11,1 % (p < 0,001), a to především kvůli hypotenzi 3,9 % vs 1,8 % (p < 0,001).

Velké kardiovaskulární příhody se vyskytly u 1 367 (13,5 %) nemocných léčených telmisartanem a u 1 463 (14,4 %) nemocných léčených placebem (p = 0,11). Nový diabetes byl

Tab. 1. Vstupní charakteristika ve studii PRoFESS – rozdělení na telmisartan a placebo.

Charakteristika	Telmisartan (n = 10 146)	Placebo (n = 10 186)
věk (roky)	66,1 ± 8,6	66,2 ± 8,6
krevní tlak (mmHg)	144,1/88,3	144,2/83,8
tepová frekvence	73,2 ± 11,7	73,1 ± 11,7
ženy	3 619 (35,7 %)	3 691 (36,2 %)
hypertenze	7 510 (74,0 %)	7 538 (74,0 %)
diabetes mellitus	2 840 (28,0 %)	2 903 (28,5 %)
fibrilace síní	266 (2,6 %)	274 (2,7 %)
statiny	4 742 (46,7 %)	4 872 (47,8 %)
ACE inhibitory	3 737 (36,8 %)	3 782 (37,1 %)
diuretika	2 093 (20,6 %)	2 168 (21,3 %)
kalcioví antagonisté	2 487 (24,5 %)	2 473 (24,3 %)
betablokátory	2 096 (20,7 %)	2 138 (21 %)

Tab. 2. Výsledky studie PRoFESS – telmisartan vs placebo.

Parametr	Telmisartan	Placebo	P
první nová CMP	880 (8,7 %)	934 (9,2 %)	0,23
KV úmrtí, CMP, IM zhoršení srdečního selhání	1 367 (13,5 %)	1 463 (14,4 %)	0,11
KV úmrtí	223 (2,2 %)	263 (2,6 %)	
opakovaná CMP	855 (8,4 %)	914 (9,0 %)	
infarkt myokardu	168 (1,7 %)	169 (1,7 %)	
zhoršení srdečního selhání	121 (1,2 %)	117 (1,1 %)	
nový diabetes mellitus	125 (1,2 %)	151 (1,5 %)	0,10
úmrtí na kardiovaskulární příhody + CMP + IM	1 298 (12,7 %)	1 377 (13,5 %)	0,13
úmrtí celkem	755 (7,4 %)	740 (7,3 %)	0,55
úmrtí nebo opakovaná CMP	1 171 (11,5 %)	1 249 (12,3 %)	0,15

proLékaře.cz | 3.5.2024

Tab. 3. Vstupní charakteristika ve studii PRoFESS – rozdělení na aspirin + dipyridamol vs clopidogrel.

Charakteristika	Aspirin + dipyridamol (n = 10 181)	Clopidogrel (n = 10 151)
věk (roky)	66,1 ± 8,6	66,7 ± 8,5
ženy (%)	35,9	36,0
hypertenze (%)	74,4	73,6
diabetes mellitus (%)	28,5	28,0
fibrilace síní (%)	2,7	2,6
obvod pasu (cm)	96,2 ± 4,1	96,7 ± 14,0

Tab. 4. Výsledky studie PRoFESS – rozdělení na aspirin + dipyridamol vs clopidogrel.

Parametr	Telmisartan	Placebo	RR
první nová CMP	916 (9,0 %)	898 (8,8 %)	1,01
KV úmrtí, CMP, IM	1 333 (13,1 %)	1 333 (13,1 %)	0,99
infarkt myokardu	178 (1,7 %)	197 (1,9 %)	0,90
ischemická CMP	789 (7,7 %)	807 (7,9 %)	0,97
KV úmrtí	435 (4,3 %)	459 (4,5 %)	0,94
úmrtí	739 (7,3 %)	756 (7,4 %)	0,97
nové srdeční selhání či jeho zhoršení	144 (1,4 %)	182 (1,8 %)	0,78
velké krvácení	419 (4,1 %)	365 (3,6 %)	1,15
intrakraniální krvácení	147 (1,4 %)	103 (1,0 %)	1,08

RR (Relative Risk) – relativní riziko

zjištěn u 1,7 % na telmisartanu a 2,1 % na placebu (p = 0,10) (tab. 2).

Studie PRoFESS prokázala příznivý trend v poklesu CMP, kardiovaskulárních příhod i nového diabetes mellitus u nemocných po cévní mozkové příhodě léčených telmisartanem oproti placebu. Pokles nedosáhl statistické významnosti především z důvodu krátkého trvání studie – 2,5 roku. Je třeba zdůraznit, že ani velké klinické studie s ACE inhibitory po infarktu myokardu HOPE, EUROPA a PEACE po 2,5 letech ještě nedosahovaly statistické významnosti a bylo třeba sledování minimálně tříleté, aby alespoň některé ukazatele byly na hranici významnosti. Na základě výsledků studie PRoFESS můžeme uzavřít, že telmisartan by měl být samozřejmou součástí sekundární prevence u nemocných po cévní mozkové příhodě.

Aspirin and Extended-Release Dipirydamole versus Clopidogrel for Reccurent Stroke

Studie měla za cíl srovnat doporučovanou kombinaci aspirin + dipyridamol s clopidogrelem, který je v poslední době doporučován všem nemocným po infarktu myokardu, především pak nemocným, kteří mají implantovaný pokrývaný stent. Zda bude mít podávání clopidogrelu smysl i v sekundární prevenci cévní mozkové příhody, nebylo dosud v mortalitní studii zkoumáno.

Aspirin samotný snižuje recidivy CMP asi o 23 %. Studie srovnávající aspirin s clopidogrelem po cévní mozkové příhodě ukázaly 8% snížení cévních mozkových příhod po clopidogrelu [3–4], zatímco studie s aspirinem vs kombinace aspirin + dipyridamol 20% snížení recidiv CMP [5]. Předpokládalo se tedy, že kombinace aspirin + dipyridamol bude účinnější než samotný clopidogrel.

Pacienti byli randomizováni na 25 mg aspirinu + 200 mg pomalu se uvolňujícího dipyridamolu dvakrát denně vs 75 mg clopidogrelu jednou denně. Primárním cílem byla recidiva cévní mozkové příhody, sekundárním cílem úmrtí na kardiovaskulární příhody + cévní mozková příhoda + infarkt myokardu (tzv. HOPE primární cíl).

Základní charakteristiku souboru ukazuje tab. 3.

20 332 nemocných bylo sledováno po dobu 2,5 let. Opakovaná CMP se vyskytla u 916 (9,0 %) nemocných léčených kombinací a u 898 (8,8 %) nemocných léčených clopidogrelem (ns). Hlavní výsledky ukazuje tab. 4.

Z tabulky je patrné, že ani jeden parametr nedosáhl statistické významnosti, a tedy nebyl prokázán primární cíl inferiority clopidogrelu oproti kombinaci aspirin + dipyridamol.

Oba preparáty – tedy kombinovaný preparát aspirin + dipyridamol a clopidogrel jsou registrovány ve většině zemí EU a v severní Americe pro sekundární prevenci ischemické cévní mozkové příhody. Studie neukázala větší efekt ani jednoho z preparátů, ani nebyl rozdíl v nežádoucích účincích, především ve výskytu krvácení. Přesto je třeba upozornit na větší výskyt intrakraniálního krvácení při použití aspirin + dipyridamol, který ale nedosáhl statistické významnosti. Do sekundární prevence ischemické neembolické cévní mozkové příhody můžeme tedy doporučit oba léky.

Práce byla podpořena VVZ MŠMT 0021 622 402

Literatura

1. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL et al. PRoFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. N Engl J Med 2008; 359: 1225–1237.

2. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S et al. Aspirin and Extended–Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Reccurent Stroke. N Engl J Med 2008; 359: 1238–1251.

3. Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr et al. A randomised trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. N Engl J Med 1989; 321: 501–507.

4. CAPRIE steering committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329–1339.

5. 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.

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC[1]
prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC[2]
[1] Interní kardiologická klinika, FN Brno-Bohunice
[2] I. interní kardioangiologická klinika FN u sv. Anny a LF MU, Brno
jspinar@fnbrno.cz