

Az elnyújtott hatású dipiridamol-acetilszalicilsav kombináció és a clopidogrel vizsgálata a stroke szekunder prevenciójában

A világ fejlett országaiban a stroke a mortalitási és morbiditási statisztikák előkelő helyén áll; a leggyakoribb olyan betegség, amely lehetlenné teszi a független életvitelt. Az agyi katasztrófák körülbelül 80%-át ischaemiás eredetű kórképek alkotják. Az akut stroke kezelési lehetőségei még jelenleg is korlátozottak, a rekurrens stroke-ok aránya kiemelkedően magas. Korábbi stroke-ot, illetve tranziens ischaemiás attakot elszenvedett betegeknél az agyi érkatasztrófa ismétlődési kockázata évente 5–15%, legmagasabb az első eseményt követő hónapokban. Agyérbetegeknél az újabb stroke kockázata nagyobb, mint az egyéb vascularis eseményeké. Mindezek alapján a kórkép kezelésében kiemelt jelentőségű az adekvátan végzett prevenció, ennek legfontosabb szempontjai az antihipertenzív és lipidszintcsökkentő kezelés, a dohányzás elhagyása, a thrombocytáaggregáció-gátló terápia, valamint pitvarfibrilláló betegnél a tartós antikoaguláns kezelés. Az eddigi multicentrikus vizsgálatok eredményei alapján az antiaggregációs kezelés révén mintegy 25%-kal csökkenthető az ismétlődés rizikója. Az évtizedek óta sikerrel alkalmazott acetilszalicilsav-medikáció mellett jelenleg már a thrombocytáaggregáció-gátló készítmények széles skálája áll rendelkezésünkre, az újabb ajánlások egyre inkább egyénre optimalizált kezelést javasolnak.

Az antiaggregációs kezelésben rutinszerűen alkalmazott készítmények az acetilszalicilsav és a dipiridamol, hatásmechanizmusuk eltér egymástól. Korábbi stroke-prevenációs vizsgálatok (ESPS2, ESPIRIT) igazolták, hogy az acetilszalicilsav és az elnyújtott hatású dipiridamol kombinációja hatékonyabb védelmet jelent az újabb stroke-kal szemben, mint az acetilszalicilsav-monoterápia, a kombináció mellett nem emelkedik meg a major vérzéses szövődmények kockázata.

A thrombocytáaggregáció-gátló kezelés további lehetőségét a clopidogrelterápia jelenti. E készítmény a thrombocyták ADP- (adenozin-difoszfát) receptorának blokkolása révén fejt ki hatását, stroke-prevenációs hatása mérsékelten meghaladja az acetilszalicilsav-terápia eredményességét (CAPRIE vizsgálat). A clopidogrel-acetilszalicilsav kombináció hatékonyságát vizsgáló ko-

rábbi tanulmányok eredményei a monoterápiához képest nem igazoltak szignifikánsan jobb preventív hatást az újabb vascularis eseményekkel (stroke, atherothromboticus esemény) kapcsolatban, ugyanakkor szignifikánsan nőtt a vérzéses szövődmények előfordulása.

A clopidogrel-monoterápia és az acetilszalicilsav-dipiridamol kombináció indirekt összehasonlítása az utóbbi kezelési forma effektívebb voltát valószínűsíti, a kérdés egyértelműen természetesen csak direkt analízis alapján dönthető el.

A rendelkezésre álló vizsgálati eredmények alapján az ACE-gátlók és az angiotenzin-II-receptor-blokkolók (ARB) a vérnyomáscsökkentő kezeléstől függetlenül redukálják a vascularis események valószínűségét. További, elsősorban szívbetegknél nyert adatok arra utalnak, hogy az előbbi két szer kombinációja additív hatású. Az ígéretes vizsgálati eredmények ellenére az ACE-gátlókat és az angiotenzin-II-receptor-blokkolókat az agyérbetegek csak kevesebb mint felénél alkalmazzák.

Fenti tények ismeretében óriási jelentőségű a jelenleg is zajló PRoFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) vizsgálat. A tanulmány célja egyrészt annak eldöntése, hogy vajon az acetilszalicilsav és az elnyújtott hatású dipiridamol kombináció vagy pedig a clopidogrel-monoterápia biztosít-e hatékonyabb stroke-prevenációt; másrészt az angiotenzin-II-receptor-blokkolók közé tartozó telmisartan stroke-megelőző hatását vizsgálja a placebóval szemben. A tanulmányt a Cerebrovascular Diseases februári számában publikálták.

Betegek, módszer

A PRoFESS vizsgálat multicentrikus, randomizált, kettős vak, az eddigi legnagyobb stroke-prevenációs vizsgálat. 2003. szeptember és 2006. július között 35 ország 695 vizsgálohelyén 20 333 beteget választottak be. A vé-

Rekurrens stroke után tovább romlik a beteg életminősége, a kezelési költségek ekkor a legmagasabbak.

A teljes közlemény: Diener HC, Sacco R, Yusuf S, for the Steering Committee and PRoFESS Study Group. Rationale, design and baseline data of a randomised, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes trial (PRoFESS). *Cerebrovasc Dis* 2007;23:368-80.

letlenszerűen beválogatott betegek átlagéletkora 66,1 ± 8,6 év volt, 64%-uk férfi.

Beválasztási kritériumok:

– 55 évesnél idősebb, a megelőző 90 napon belül ischaemiás stroke-ot elszenvedett betegek;

– a vizsgálatba bekerültek olyan 50–54 év közötti, 90–120 nappal a korábbi ischaemiás stroke után lévő betegek is, akiknél a következő rizikófaktorok közül legalább kettő ismert volt: diabetes mellitus, hypertonia, dohányzás, obesitas (BMI >30), korábbi vascularis esemény, igazolt célszervkárosodás (retinopathia, balkamra-hypertrophia, microalbuminuria), hyperlipidaemia.

A randomizálás átlagos ideje 15 nap volt, a betegek 39,9%-át tíz napon belül választották be. A vizsgáltak 57,3%-a az európai/kaukázusi rasszhoz tartozik. A beválasztott betegek klinikai és neurológiai szempontból stabilak voltak; a tudatzavar, illetve progresszív stroke esetén a beteget kizárták. Az ischaemiás stroke diagnózisát a klinikai kép, valamint a képalkotó vizsgálatok (koponya CT/MRI) eredménye biztosították.

A számos kizárási kritérium között szerepelt az első stroke vérzéses eredete, ismert agydaganat, súlyos dementia, kontrollálatlan hypertonia, ismert súlyos vese- és májkárosodás, aktív peptikus fekély, instabil angina és három hónapon belüli myocardialis infarctus, véralvadási rendellenesség, szisztémás vérzés.

Az úgynevezett TOAST-kritériumok alapján definiálták a stroke típusát, ennek alapján 28,5%-ban nagyérbetegség, 52,1%-ban kisérbetegség, 1,8%-ban cardioembolisatio állt a háttérben; a betegek 15%-ánál nem tisztázódott az etiológia.

A beválasztott betegeknél a randomizálás alapját jelentő stroke-ot megelőzően agyi vascularis esemény 18,3%-ban fordult elő. A vizsgáltak 73,8%-a hypertoniás, 28,1%-a diabeteses, 46,6%-a hyperlipidaemiás volt. Ischaemiás szívbetegség 16,2%-ban, pitvarfibrilláció 2,6%-ban fordult elő. A betegek 21,2%-a dohányzott, 35,4%-uk rendszeresen fogyasztott alkoholt.

A vizsgálatban részt vevő orvosok többsége neurológus, kisebb részük belgyógyász, háziorvos.

A vizsgálat monitorozása

Független monitorbizottság révén folyik a vizsgálóhelyek folyamatos ellenőrzése. A tanulmány tervezői előre megbecsülték az egyes végpontok vizsgálat végére várható előfordulási számát, ez alapján a követési periódus során két alkalommal terveznek előzetes adatfeldolgozást (a kalkulált végpontgyakoriság harmadánál, illetve két-harmadánál).

Vizsgálati gyógyszerek

A beválasztott 20 000 betegből 10 000 napi kétszeri adagolásban 25 mg acetilszalicilsav és 200 mg dipiridamol kombinációt kapott, a másik 10 000 beteget napi 75 mg clopidogrel-monoterápiával kezelték, azaz mindkét cso-

portban minden beteg aktív thrombocytáaggregáció-gátló kezelésben részesült. Mind az acetilszalicilsav-dipiridamol, mind a clopidogrelcsoportban kiegészítésként a betegek fele napi 80 mg aktív telmisartan-, a másik felük placebokezelést kapott. Valamennyi beteg vérnyomásának kezelésénél a normotenzio elérésére törekedtek; amennyiben szükséges volt, a telmisartant, illetve a placebót szedő betegek a protokoll által megengedett egyéb antihipertenzív gyógyszerelést is kaptak. A vérnyomást minden centrumban standard módon, Omron típusú digitális vérnyomásmérővel mérték.

Kiegészítő gyógyszeres kezelés

A további, rendszeresen szedett gyógyszerek között leggyakrabban statinok (47,2%), ACE-gátlók (36,8%), kalciumcsatorna-blokkolók (24,2%) és béta-receptor-blokkolók (20,7%) szerepeltek. A vizsgálati gyógyszerelés mellett tilos egyéb angiotenzin-II-receptor-blokkoló, antikoaguláns kezelés, acetilszalicilsav-tartalmú készítmény, egyéb thrombocytáaggregáció-gátló, thrombolyticum, glikoprotein IIb/IIIa-inhibitor alkalmazása.

Végpontok

A vizsgálat *elsődleges végpontja* a követési időtartam (tervezetten négy év) alatt észlelt ismételt stroke. *Másodlagos végpontként* az összes vascularis esemény (stroke, myocardialis infarctus, vascularis halálozás), a vascularis események és a kongesztív szívelégtelenség, valamint az újonnan jelentkező diabetes előfordulását értékelik.

A vizsgálat *harmadlagos végpontjai*: egyéb vascularis események (tüdőembolia, retinai ischaemia, mélyvénás thrombosis, perifériás erek occlusiója, tranzien ischaemiás attack vagy agyi vénás thrombosis), elhalálozás, major és minor vérzéses események, thromboticus thrombocytopeniás purpura, neutropenia, változás a Mini Mental teszt eredményében. Az alkalmazott kezelés biztonságosságának fő szempontja a major vérzéses szövődmények előfordulása.

A betegek követése

A randomizációt egyes betegeknél már a primer stroke hospitalizációs szakában, másoknál a stroke-ot követő 120 napon belül végezték. Az első vizitre a hospitalizáció során beválasztott betegeknél az elbocsátáskor, a többiekénél a randomizáció után egy héttel került sor. A második vizitet egy hónap, a harmadikat három hónap, a negyediket hat hónap múlva végezték el. Ezt követően a vizsgálat befejezéséig félévente ismétlik meg az ellenőrzéseket, a klinikai vizitek félidejében telefonon is tartják a kapcsolatot. Amennyiben a beteg nem tud megjelenni az előírt klinikai viziteken, úgy telefonon keresztül veszik fel az adatokat. A vizsgálok minden erőfeszítést megtesznek annak érdekében, hogy ne vesszen el a betegekkel való kontaktus, a betegek compliance-e a lehető legjobb legyen, a vizsgálati gyógyszereket folyamatosan szedik, valamint a végpontokat és a súlyos mellékhatásokat kövessék és regisztrálják.

Az ischaemiás stroke alcsoportjait külön vizsgálva a stroke különböző típusaira célzott gyógyszeres prevenció létrehozása várható.

A randomizált betegeknel az első vizit során TOAST-kritériumok alapján klasszifikálták a stroke típusát; a tünetek súlyosságát a modifikált Rankin-skála segítségével mérték fel. A vizsgálat követési periódusa során elszenvedett második stroke-ot követően három hónappal ismételt felvették a Rankin-skálát, valamint a betegek napi aktivitását jellemző Barthel-indexet. A rekurrens stroke-ot TOAST-kritériumok alapján tipizálták a vizsgálat során.

A P_{RO}FESS vizsgálat altanulmányai

Négy kisebb vizsgálatot is értékelték a tanulmánnyal párhuzamosan.

1. *A kognitív* altanulmány során mintegy 580 betegnél ítélik meg, hogy a vizsgálati gyógyszerek lassítják-e a mentális hanyatlást.

2. *A hemodinamikai* altanulmányban a vizsgált szerek perifériás és centrális hemodinamikai hatásait értékeli (körülbelül 240 betegnél).

3. *A mágneses rezonancia* altanulmányban mintegy 1000 beteg esetében azt vizsgálják, hogy a néma agyi infarktusú betegeknel nagyobb-e a rekurrens stroke rizikója, illetve a vizsgálat kezdetén fehérállományi laesiókat mutató eseteknel gyakoribb-e a dementia kialakulása.

4. *Biomarker és genetikai alvizsgálat*: 2000 beteg esetében a kiinduláskor és a két év múlva gyűjtött vérmintákat értékeli.

Összegzés

Az igen nagy betegszámú, többéves követési időtartamú P_{RO}FESS vizsgálat révén lehetővé válik két, különböző thrombocytáaggregáció-gátló készítmény direkt összehasonlítása, kiválaszthatók azok a betegcsoportok, akik számára speciális előnyt jelent valamelyik antiaggregációs kezelési forma. Meghatározható azon betegek köre, akiknél az angiotenzin-II-receptor-blokkoló telmisartannal folytatott terápia további előnyöket ad. Mivel az első stroke-ot követően az újabb agyi esemény kockázata különösen a korai fázisban nagy, a vizsgálok a P_{RO}FESS tanulmányban a betegek mielőbbi randomizálására törekedtek. Mivel több mint 8000 beteget választottak be tíz napon belül, a vizsgálatról fontos információ várható annak megítélésében, hogy mennyire effektív a korán megkezdett thrombocytáaggregáció-gátló kezelés a stroke korai ismétlődési kockázatának csökkentésében. Kiemelendő, hogy a P_{RO}FESS stroke-prevenációs vizsgálat, és nem szolgált adatokat az akut agyi érkatasztrófa kezelésével kapcsolatban.

A P_{RO}FESS tanulmány az antiaggregációs kezelésekre összehasonlítása mellett az angiotenzin-II-receptor-blokkoló preventív hatékonyságát is értékeli a stroke és a vascularis végpontok tekintetében. A vizsgálok a már meglévő vérnyomáscsökkentő kezelés kiegészítésére a telmisartant választották, a vizsgálati időtartam alatt a be-

tegek orvosai minden egyéb antihipertenzív gyógyszerterápiás kiegészítéssel élhettek. A tanulmány telmisartanában nemcsak a vascularis végpontokat értékelik, hanem megvizsgálják, vajon kedvezően befolyásolja-e a készítmény a diabetes mellitus incidenciáját vagy a csökkent vesefunkciót.

Állatkísérletes adatok alapján az angiotenzin-II-receptor-blokkolók neuroprotektív hatásúak is, így a tanulmány további értékelési pontja, hogy a telmisartan hat-e az ismétlődő stroke súlyosságára. A telmisartan elméletileg csökkentheti a vascularis dementia rizikóját, ezzel kapcsolatos információ várható a követési periódus során több alkalommal rögzítésre kerülő Mini-Mental State vizsgálatról.

A P_{RO}FESS vizsgálat az eddigi legnagyobb szekunder preventív stroke-tanulmány. A beválasztott több mint 20 000 beteg – az összes nagy kontinens képviselve – etnikai szempontból rendkívül változatos populációt jelent. Mindezek révén várhatóan lehetőség lesz annak megítélésére is, hogy a terápiás hatékonyság összefügg-e etnikai vonatkozásokkal.

Az eddigi irodalmi adatok ismeretében nem véletlen, hogy a tanulmány elsődleges végpontjaként a rekurrens stroke előfordulását választották ki. Az agyérbetegeket gondozó kollégák számára a legnagyobb kihívást az újabb stroke elkerülése jelenti, hiszen e betegcsoportban ez a leggyakoribb szövődmény; a második stroke után tovább romlik a funkcionális kimenetel, a beteg életminősége, a kezelési költségek is ekkor a legmagasabbak. A cerebrovascularis betegségben szenvedőknél fokozott a myocardialis infarctus, a vascularis típusú halálozás veszélye is, de előfordulási kockázatuk jóval kisebb, mint az újabb stroke veszélye.

A fenti megvizsgáló megtervezése, levezetése a résztvevők igen szoros kollaborációját igényli. A követési periódus közbeni analízist egy független bizottság (Data Monitoring Committee), az adatok végső statisztikai feldolgozását a vizsgálat vezetői (Steering Committee) végzik. A négy alvizsgálattól további, a stroke-prevenáció során jól felhasználható információ várható. E tanulmányokat a vizsgálok kezdeményezésére hozták létre, támogatásukat a szponzorok vállalták.

A P_{RO}FESS vizsgálat eredményei várhatóan újabb evidenciákkal gazdagítják majd a stroke szekunder preventív terápia stratégiáit. A jelenlegi gyógyszeres megelőzés lényegében csak a cardiogen és a thromboticus eredetű agyérbetegségek között tesz különbséget, antikoaguláns kezelést az előbbi, thrombocytáaggregáció-gátló kezelést az utóbbinál alkalmazva. A P_{RO}FESS tanulmány igen magas betegszáma lehetővé teszi, hogy az ischaemiás stroke egyes alcsoportjait külön is analizálják, így az eredmények alapján a stroke különböző típusaira célzott gyógyszeres preventív körvonalozódása várható.

dr. Szapáry László,

Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika

A legnagyobb kihívást az újabb stroke elkerülése jelenti.