

i kratším intervalem zařazování pacientů do studie – do 12 h po vzniku příhody. Také úvodní dávka klopidogrelu byla vyšší – 600 mg oproti 300 mg – než ve studii CHANCE. O výsledcích obou studií referujeme níže. Studie CHANCE a POINT prokázaly lepší účinnost kombinované léčby. Účinnost je vázána na včasnou periodu onemocnění, což může vysvětlovat výsledky dřívějších déle trvajících studií CHARISMA (14), SPS3 (17), MATCH (18) (Tab. 1), v nichž nebyl prokázán prospěch z duální léčby.

Trojkombová léčba

Kombinace 3 antiagregačních přípravků byla v klinice použita již dříve, avšak jednalo se spíše o kazuistická sdělení. Velká klinická studie byla provedena až nedávno (19). Autoři opět vycházeli z předpokladu, že kombinace 3 antiagregačních látek může být efektivnější v porovnání s dosud doporučovanou léčbou. Ve studii s pacienty po nkiCMP nebo TIA byl porovnáván efekt trojkombové (ASA 75 mg/den, klopidogrel 75 mg/den a dipyridamol 200 mg 2x denně) s klopidogrelem samotným nebo kombinací ASA + klopidogrel. Léčba byla započata do 48 h od vzniku příhody. Incidence a závažnost recidiv nkiCMP nebo TIA se nelišily mezi intenzivně léčenou skupinou a mezi ostatními léčenými podle dosavadních doporučených postupů za sledované období 90 dnů. Naproti tomu se výrazně zvýšil výskyt hemoragických komplikací.

Studie byla předčasně ukončena na doporučení monitorovací komise a autoři trojkombové léčbu v rutinní praxi nedoporučují. Studie byla kritizována z mnohých důvodů: pozdní zařazování do studie od vzniku příhody (70 % pacientů až v intervalu 24–48 h), závažný iktus mělo 11 % pacientů a dalších 10 % absolvovalo trombolýzu, trojkombová se podávala po dobu 30 dnů místo vhodnějších 8–10 dnů apod. (20).

Krátkodobá vs. dlouhodobá protidestičková léčba

Duální léčba

Také v této problematice se vycházelo z výsledků kardiologických studií CURE (21) a CREDO (22), kde duální léčba s klopidogrelem po dobu 1 roku výrazně snižovala recidivu kardiovaskulárních příhod. Podobné výsledky se očekávaly i v prevenci nkiCMP. Následně provedené studie CHARISMA (14), SPS3 (17) a MATCH (18) však ukázaly, že duální léčba v sekundární prevenci nkiCMP podávaná dlouhodobě nepřináší žádný prospěch, zejména ne u pacientů s lakunárním typem iCMP. Naopak studie CHANCE (15) ukázala, že duální léčba podávaná po dobu prvních 21 dnů po iCMP snižovala riziko recidivy zhruba o 30 % ve sledovaném období 90 dnů.

Tab. 1. Základní údaje k citovaným studiím s duální protidestičkovou léčbou

Studie/r	Pacienti (n)	Léčba	Trvání léčby	Výsledky	Komplikace
CHARISMA (14) 2006	15 603	Clo 75 mg/d + ASA 75–162 mg/d vs. monoterapie ASA	28 m	Výsledky kombinované léčby a monoterapie se nelišily (6,8 % vs. 7,3 %, RR 0,93, CI 0,83–1,05; p = 0,22)	Závažné hemoragie u kombinované léčby (1,7 % vs 1,3 % RR 1,25, 95% CI 0,97–1,61; p = 0,09)
ESPRIT (11) 2006	2 739	30–325 mg ASA + 200 mg Dip 2krát denně vs. ASA 30–325 mg/d	42 m	Kombinace Dip + ASA málo lepší než u ASA (PC: 13 % vs. 16 %, HR 0,80, 95% CI: 0,66–0,98; ARR 1 % za rok)	Předčasně ukončení léčby u pacientů s Dip (33 %) pro bolesti hlavy
CHANCE (15) 2013	5 170	75 mg ASA + Clo 75 mg vs. ASA 75 mg/d	21 dní	Kombinovaná léčba má lepší výsledky než monoterapie ASA (8,2 % vs. 11,7 %, HR 0,68; 95% CI 0,57–0,81, p < 0,001)	Středně závažné a závažné hemoragické komplikace – stejné v obou skupinách (0,3 %, p = 0,73)
POINT (16) 2018	4 881	ASA 50–325 mg/d + Clo 75 mg/d vs. ASA monoterapie	3 m	Duální léčba více snižovala riziko CMP než monoterapie ASA (5 % vs. 6,5 %, HR 0,75; 95% CI 0,59–0,95; p = 0,02)	Více než dvojnásobný výskyt krvácení u kombinované léčby (0,9 % vs. 0,4 %, HR 2,32, 95% CI 1,10–4,87, p = 0,02)
SPS-2 (10) 1996	6 602	ASA 25 mg 2x denně +Dip 200 mg 2x denně vs. ASA monoterapie a Dip monoterapie	24 m	Vyšší výskyt hemoragických komplikací zaznamenán u ASA monoterapie	Kombinovaná léčba v porovnání s placebem snižovala riziko CMP o 37 % (p < 0,001), ASA o 18 % (p < 0,013) Dip o 16 % (p < 0,039)
PRoFESS (12) 2008	20 332	ASA 25 mg + Dip 200 mg 2x denně vs. Clo 75 mg/d	2,5 r	Výskyt recidiv CMP v obou skupinách stejný (9 % vs. 8,8 %, HR 1,01; 95% CI 1,01–1,11)	Krvácení častější ve skupině ASA + Dip (4,1 %, Clo 3,6 %, HR 1,15; 95% CI 1,00–1,32)
SPS-3 (17) 2012	3 020	ASA 325 mg/d + Clo 75 mg/d vs. ASA 325 mg/d	3,4 r	Kombinovaná léčba i monoterapie mají stejné výsledky. Riziko recidivy 2,5 % vs. 2,7 % ročně (HR 0,92; 95% CI 0,72–1,16, p = 0,48)	U DL zvýšené hemoragické komplikace (2,1 % vs. 1,1 % ročně, HR 0,92; 95% CI 0,72–2,71, p < 0,001) i celková mortalita
MATCH (18) 2004	7 599	ASA 75 mg + Clo 75 mg/d vs. Clo 75 mg/d	18 m	Statisticky nevýznamný rozdíl v ovlivnění PC mezi oběma skupinami (15,7 vs. 16,7, RR 6,4; 95% CI 4,6–16,3, ARR 1 %)	U DL častější výskyt život ohrožujících krvácení (2,6 % vs. 1,3 %, AR 1,3 %, 95% CI 0,6–1,9)

ASA – kyselina acetylsalicylová, Clo – klopidogrel, Dip – dipyridamol, iCMP – ischemická cévní mozková příhoda, DL – duální léčba, m – měsíc, r – rok, PC – primární cíl, RR – relativní riziko, HR – poměr rizik (hazard ratio), AR – absolutní riziko, ARR – absolutní redukce rizika, CI 95% – 95% konfidenční interval (interval spolehlivosti)