

# CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events)

**Kezelés:** A kórházba érkezés után a betegek először telítődagban vagy 300 mg clopidogrelt kaptak per os, vagy placebót. Ezt napi 75 mg clopidogrel vagy placebo szedése követte. A PCI-CURE részvizsgálat betegei a percutan coronariaintervenció (PCI) után az acetilszalicilsav mellett clopidogrelt vagy ticlopidint szedtek 2–4 hétig, majd kettős vak elrendezésben, randomizáció szerinti terápia következett a vizsgálat végéig.

**Kísérő kezelés:** per os napi 75–325 mg acetilszalicilsav.

**Kezelt személyek:** A fájdalom kezdetétől számított 24 órán belül heveny coronariaszindróma miatt kórházba szállított betegek, akiknek EKG-ján ST-eleváció nem mutatkozott. Összesen 12 562 beteget randomizáltak, az acetilszalicilsav mellett 6259 kapott közülük clopidogrelt, 6303 pedig placebót.

A PCI-CURE részvizsgálat betegeinél (n=2658) percutan PCI-t is végeztek, közülük 1313 került a clopidogrel-, 1345 pedig a placebocsoportba.

**A vizsgálat célja** annak tanulmányozása volt, hogy ST-eleváció nélküli akut coronariaszindrómában az acetilszalicilsav mellé adott clopidogrel mennyire hatékony és biztonságos, illetve a PCI-CURE részvizsgálatban a clopidogrel-előkezelést követő clopidogrelterápia jobb eredménnyel jár-e PCI után, mint az a módszer, ha csak az intervenció után adnak clopidogrelt egy hónapon át. Vizsgálták még azt is, hogy mennyire biztonságos a különböző acetilszalicilsav-adagok mellett a kiegészítő clopidogrelkezelés.

**Vizsgálati terv:** Multicentrikus, prospektív, randomizált, kettős vak, placebokontrollos tanulmány.

**Vizsgálati időszak:** 3–12 (középtértékben 9) hónap.

**Eredmények:** Az elsődleges, kombinált végpont – a szív- és érrendszeri eredetű halál, a nem halálos infarktus vagy szélütés – a clopidogrellel kezelték 9,3%-ánál, a placebót szedők 11,4%-ánál fordult elő. A relatív kockázat-csökkenés az aktív terápia hatására 20%,  $p < 0,001$ . A kedvező hatás mindjárt a terápia első óráiban érvényesült és a megfigyelési idő alatt mindvégig tapasztalták. Cardiovascularis eredetű haláleset, nem halálos infarktus, szélütés vagy refrakter ischaemia a clopidogrelcsoport 16,5%-ánál, a placebocsoport 18,8%-ánál következett be (esélyhányados: 0,86,  $p < 0,001$ ). A clopidogrellel kezelték körében a placebót szedőkhöz képest szignifikánsan kisebb volt azok aránya, akiknél a kórházi kezelés során súlyos vagy refrakter ischaemia, illetve keringési elégtelenség tünetei alakultak ki, vagy revascularisatióra szorultak.

Súlyos vérzés gyakrabban fordult elő az aktív szerrel kezelt csoportban (3,7%), mint a placebocsoportban (2,7%,  $p < 0,001$ ). A két csoport viszont nem különbözött egymástól az életveszélyes vérzés vagy a vérzéses szélütés előfordulása szempontjából (2,1%, illetve 1,8%,  $p = 0,13$ ).

A PCI-CURE elsődleges, kombinált végpontja a szív- és érrendszeri halálozás, az infarktus, továbbá a

kezelt éren a PCI-t követő egy hónapon belül bekövetkező esemény miatt végzett revascularisatio volt. Ennek a primer végpontnak a bekövetkezését a clopidogrelcsoportban 59 esetben (4,5%), a placebocsoportban 86 esetben (6,4%) észlelték (relatív kockázat: 0,70,  $p = 0,03$ ). A clopidogrel tartós alkalmazása PCI után csökkentette a cardiovascularis mortalitást, az infarktust vagy a revascularisatiót ( $p = 0,03$ ), valamint a cardiovascularis halálozást vagy a szívinfarktust ( $p = 0,047$ ). A PCI előtt és után történő eseményeket is beszámítva a szív- és érrendszeri halálozás vagy az infarktus előfordulása clopidogrel hatására 31%-kal csökkent ( $p = 0,002$ ). Az aktív szerrel végzett kezelés után glikoprotein IIa/IIIb adására ritkábban került sor ( $p = 0,001$ ). A két csoport között a jelentősebb mértékű vérzések előfordulásában értékelhető különbség nem mutatkozott ( $p = 0,64$ ). Külön értékelték a clopidogrel hatásosságát és biztonságosságát az egyidejűleg adott acetilszalicilsav adagjától függően is. Az acetilszalicilsav dózisától függetlenül a clopidogrel igen kedvező hatásának bizonyult. A vérzéses szövődmények előfordulása az acetilszalicilsav adagjának emelkedésével – a clopidogrel párhuzamos adásától függetlenül – gyakoribbá vált. Ebben a tanulmányban az acetilszalicilsav optimális adagját – clopidogrellel vagy a nélkül – napi 75–100 mg-nak találták.

**Közlemény:** The Clopidogrel and Unstable angina to prevent Recurrent Events trial investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevations. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.

Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.

Peters RJG, Mehta SR, Fox KAA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. Observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108:1682-7.

**Megjegyzés:** Az American Heart Association (AHA) 2003 novemberében tartott kongresszusán ismertették a CURE tanulmány egészségügyi-gazdasági elemzését, amely szerint akut coronariaszindrómában a clopidogrelkezelés legalább egy évig nem csupán hatásosnak, de igen költséghatékonyak is bizonyult. [Weintraub WS, Mahoney EM, Lamy A, et al. Long-term cost effectiveness of platelet inhibition with clopidogrel in patients presenting with acute coronary syndromes: Results from the CURE trial. *Circulation* 2003;108(SupplIV):IV-417.]

**dr. Matos Lajos**

Fővárosi Szent János Kórház, Kardiológiai  
Járóbeteg-rendelés