

Kombinált clopidogrel-acetilszalicilsav kezelés akut coronaria szindrómában és angioplastica kapcsán

Keltai Máttyás

Az akut coronaria szindróma konzervatív és intervenciós kardiológiai kezelésében egyaránt fontos a thrombocytaaggregáció-gátlás. A közelmúltban három fontos gyógyszervizsgálat eredményét publikálták, amelyek az acetilszalicilsav-clopidogrel kombinált kezelés hatékonyságát igazolták. A szerző a CURE, a PCI-CURE és a CREDO vizsgálat eredményeit ismerteti. A CURE vizsgálatban a kombinált elsődleges végpont a csak acetilszalicilsavval kezelt betegek 11,4%-ában fordult elő, míg a clopidogrellel kezelt csoportjában 9,3%-ban. Ez 20%-os relatív kockázat-csökkenésnek felel meg. Az elsődleges végpont összetevői a cardiovascularis halálozás, a nem halálos infarktus és a stroke együttese volt. A kombinált kezelés elsősorban a nem halálos infarktus és a stroke megelőzésében bizonyult hatásosnak. A PCI-CURE vizsgálatban 2658, percutan coronariaintervenciával is kezelt akut coronaria szindrómás beteg összehasonlítása során megállapították, hogy a kombinált végpont – cardiovascularis halálozás, nem halálos myocardiuminfarctus, sürgős revascularisatio – a placebo csoportban 6,4%-ban, a clopidogrel csoportban 4,5%-ban fordult elő. Ez a relatív kockázat 30%-os csökkenését jelenti. A CREDO vizsgálatban az akut vagy krónikus ischaemiás tünetek miatt percutan intervencióra kerülő betegeknél végeztek hosszú távú acetilszalicilsav- vagy acetilszalicilsav-clopidogrel kombinált kezelést. Az egyéves felülvizsgálatkor a kombinált elsődleges végpont szignifikánsan ritkábban fordult elő a clopidogrellel kezelt csoportban, mint a kontrollcsoportban. A relatív rizikócsökkenés 26,9% volt. Az acetilszalicilsav-clopidogrel kombinált kezelés mindhárom vizsgálatban kismértékben fokozta a vérzések kockázatát.

A három vizsgálat eredményeit együttesen értékelve akut coronaria szindrómában minden betegcsoportban – függetlenül attól, hogy konzervatív vagy intervencionális kezelést végeznek – indokolt a kombinált acetilszalicilsav-clopidogrel kezelés; a terápiát tartósan, legalább egy évig javasolt folytatni. Ugyanez vonatkozik a percutan coronariaintervenciával kezelt betegek teljes csoportjára is.

**akut coronaria szindróma,
percutan coronariaintervenció,
thrombocytaaggregáció-gátlás, prognózis**

**BENEFITS OF COMBINED CLOPIDOGREL
+ ASPIRIN PLATELET AGGREGATION
INHIBITION IN ACUTE CORONARY
SYNDROME AND AFTER PERCUTANEOUS
CORONARY ANGIOPLASTY**

Platelet aggregation inhibition is equally important both in conservative and interventional cardiological treatment of acute coronary syndrome. Recently, results from three important trial were published. All three proved the efficacy of the combined aspirin + clopidogrel treatment. The basic results of the three clinical trials (CURE, PCI-CURE, CREDO) are summarized in the article. In the CURE trial the combined primary endpoint was reached in 11.4% of the patients in the control group and in 9.3% in the clopidogrel group. The relative risk reduction was 20%. The combined primary endpoint included CV mortality, MI and stroke. The treatment effect was mostly detectable in the prevention of MI and stroke. In the PCI-CURE trial 2658 patients of the CURE trial were analysed. All of them were treated by coronary angioplasty. In this group the primary endpoint (CV death, nonfatal MI, urgent revascularisation) was reached in 6.4% of the aspirin treated and in 4.5% of the aspirin + clopidogrel treated patients. The relative risk reduction was 30%. The CREDO trial investigated patients after coronary angioplasty. The indication of angioplasty was either acute or chronic. All patients received combined aspirin + clopidogrel but only for four weeks in the control group or for one year in the treatment group. The combined primary endpoint was decreased by 26.9%. In all the 3 trials the risk of bleeding was slightly but significantly increased by the combined aspirin + clopidogrel treatment.

Clinical application: based on the results of the 3 trials it is concluded that combined aspirin + clopidogrel treatment is indicated in all patients with acute coronary syndrome, independently from the treatment strategy. The treatment should be continued for one year. This is also applicable for all patients treated with coronary angioplasty.

**acute coronary syndrome,
percutaneous coronary intervention,
platelet aggregation inhibition, prognostics**

dr. Keltai Máttyás (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar, Kardiológiai Tanszék, Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet/Semmelweis University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, György Gottsegen National University of Cardiology; H-1450 Budapest Pf. 88. E-mail: keltai@kardio.hu

Érkezett: 2003. február 3. Elfogadva: 2003. március 19.

Az Európai Kardiológus Társaság 2001. évi kongresszusának legnagyobb szenzációját és szakmai visszhangját a CURE és a PCI-CURE vizsgálatok ismertetése keltette. Az egyik vizsgálatot – a prezentációval csaknem egy időben – a New England Journal of Medicine, a másikat pedig a Lancet publikálta, a vizsgálat elrendezését és a betegek demográfiai adatait az European Heart Journal közölte (1–3). A két vizsgálat eredményeként az akut coronaria szindróma kezelését illetően az Amerikai Kardiológus Társaság és az Európai Kardiológus Társaság ajánlása egyaránt alapvetően módosult (4, 5). Ezeket követte a Magyar Kardiológiai Szakmai Kollégium útmutatójának átdolgozása is (6). A 2002. novemberben tartott amerikai kardiológuskongresszuson a CREDO vizsgálatot *Steinhubl* ismertette, majd a közlemény rövidesen a JAMA-ban jelent meg (7). Mindezek alapján indokolt, hogy részletesebben ismertessük azokat az újabb vizsgálatokat, amelyek alapján az akut coronaria szindróma és a percutan coronariaintervenció kiegészítő kezelésében igazolták, hogy a kombinált thrombocytáaggregáció-gátlás javítja a betegek prognózisát.

Akut coronaria szindróma

Akut coronaria szindróma néven foglaljuk össze az instabil angina pectorist, a kialakulóban lévő és a definitív szívizomelhalást. Megkülönböztetünk ST-elevációval járó akut coronaria szindrómát, valamint ST-elevációval nem járó (NSTEMI) heveny coronaria szindrómát. Mind az ST-elevációval, mind az ST-elevációval nem járó kórforma hátterében a coronaria plakkrupturája, eróziója és következményes thrombosis áll. ST-eleváció nélküli akut coronaria szindrómában a kombinált thrombocytáaggregáció-gátlás a konzervatív gyógyszeres és a revascularisatiós kezelésben egyaránt fontos faktor.

Percutan coronariaintervenció

A percutan coronariaintervenció vagy percutan transluminális coronaria-angioplastica katéterterápiás eljárás, ennek során ballonkatéterrel kitágítjuk a jelentős coronariaszűkületet, és a kitágított érszakaszt a coronariaperfúzió zavartalanúsága érdekében igyekszünk nyitva tartani.

Thrombusellenes kezelés

Angioplastica előtt

Az angioplasticára való előkészítés során feltétlenül alkalmazunk acetilszalícilsavat, a vele szembeni túlérzékenység vagy rezisztencia esetén thienopyridinszármazékot. Az acetilszalícilsav-túlérzékenységről a beteg panasza és tünetei alapján tudhatunk. A betegek 20–30%-a acetilszalícilsavra rezisztens (non respon-

RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK

ACS: akut coronaria szindróma.
 LMWH (low molecular weight heparin): kis molekulatömegű heparin.
 NYHA: New York Heart Association (beosztás).
 PCI: percutan coronariaintervenció.
 PTCA: percutan coronaria-angioplastica.
 TAGG: thrombocytáaggregáció-gátlás.

der); erről csak a laboratóriumi thrombocytáaggregáció-mérés tájékoztat. Mivel a legtöbb esetben a PCI során stentimplantációt is végzünk, ezért lehetőség szerint acetilszalícilsav-thienopyridin kombinált kezeléssel készítjük elő a betegeket. Több vizsgálatban bizonyították, hogy a szubakut stentthrombosis kivédése érdekében két tényező nagyon fontos: nagy nyomással, teljesen az érfalra feszíteni a stentet, és acetilszalícilsav-thienopyridin kombinált thrombocytáaggregáció-gátló kezelést alkalmazni, legalább 2–4 hétig.

A thienopyridincsoportba tartozó két szert meg kell különböztetni egymástól, mivel a ticlopidin hatása lassan, néhány nap alatt alakul ki; a clopidogrel anti-thrombocytá hatása már néhány óra alatt kimutatható, különösen akkor, ha nagy telítődéssel kezdjük a kezelést. Ha tehát hosszabb idő áll rendelkezésre, akkor mindkét szer alkalmazható; ha kevés az idő, akkor csak a clopidogrel ajánlható. A betegek jelentős részénél akut coronaria szindróma miatt végzünk angioplasticát; ezek a betegek az alapbetegség miatt már amúgy is kapnak kombinált thrombocytáaggregáció-gátló és antitrombinkezelést. Akut coronaria szindrómában a tervezett PCI során a legjobb eredményt a kombinált acetilszalícilsav-glikoprotein IIb/IIIa-receptor-blokkoló kezelés alkalmazásával várhatjuk. A CURE vizsgálat eredményei alapján mind szélesebb körben alkalmazzák a kombinált acetilszalícilsav-clopidogrel kezelést. Kérdéses, hogy az így előkezelt betegnél szükséges-e még fibrinogénreceptor-gátló kezelést is alkalmazni.

Ha a beteg korábban nem kapott antitrombinkezelést, akkor a heparinadagolást az intracoronariás manipuláció előtt alkalmazzuk (csökkentett, 80–100 E/ttkg adagban). Ha már antitrombinkezelést is kapott a beteg, akkor az a. femoralis punkciója előtt néhány órával leállítjuk a heparininfúziót, vagy eltekintünk a kis molekulatömegű heparin beadásától.

Angioplastica alatt

Az eljárás alatt teljes thrombocytáaggregáció-gátlásra és az antitrombin gátlására törekszünk. Ha a beteg előkészítésére nincs lehetőség és úgynevezett ad hoc angioplasticára kerül sor, akkor acetilszalícilsav-injekciót (300–500 mg iv.), 300 mg clopidogrelt vagy/és fibrinogénreceptor-gátló infúziót (eptifibatid, abciximab vagy tirofiban) alkalmazunk, 80–100 E/ttkg

heparinbolus mellett. Elhúzódó PCI esetén az anti-trombinhatás teljességét az aktivált alvadási idő mérésével ellenőrizhetjük. A beavatkozás alatt nem frakcionált heparin helyett néhány vizsgálatban kis molekulatömegű heparint alkalmaztak, kielégítő eredményességgel. Ezen az indikációs területen azonban egyelőre még nem terjedt el széles körben az LMWH-k alkalmazása.

Ha a beavatkozás alatt nagy mennyiségű thromboticus masszát találunk az a. coronariákban (például elzárt saphenagraft megnyitása során), akkor a dilatáció során nagy területen léphet fel distalis embolisatio, következményes „no reflow” jelenséggel, nem kielégítő klinikai eredménnyel. Ennek gátlására mechanikus eszközök is rendelkezésre állnak; kezelésére korábban kis adag, szelektíven adott fibrinolitikumot ajánlottak, ma inkább fibrinogénreceptor-gátlók adását választjuk.

Angioplastica után

Angioplastica után azért nem távolítjuk el a punkció helyén lévő katétert, mert a több támadáspontú antithromboticus kezelés miatt súlyos haematomák kialakulásával kellene számolnunk. Négy-öt órás várakozás után akkor távolítjuk el a katétereket és helyezzük fel a nyomóköteget a punkció helyére, ha a heparinhatás már mérséklődött, s a PTI már legfeljebb a kontroll kétszerese. Sikeres, jó eredményű PCI után antitrombin- vagy krónikus, orális antikoaguláns kezelés általában nem indokolt, hacsak az alapbetegség miatt ez nem szükséges. A kombinált acetilszalicilsav-thienopyridin thrombocytáaggregáció-gátló kezelést azonban fenn kell tartani. Stentimplantáció után legalább négy hétig adunk clopidogrelt és acetilszalicilsavat együtt, akkor is, ha nem akut coronaria szindróma miatt végeztük a beavatkozást. Ha a PCI-re akut coronaria szindróma miatt került sor, akkor legalább kilenc hónapig érdemes ezt a kezelést alkalmazni (1, 2). Lehetséges, hogy az ennél tartósabb kombinált alkalmazás is előnyösebb, mint a ma általánosan ajánlott szekunder prevenció: az élethosszig alkalmazott acetilszalicilsav-kezelés. Erre egyelőre nincs bizonyíték.

A CURE vizsgálat

A Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events vizsgálatot az instabil anginás, ST-eleváció nélküli, infarktusos betegek randomizált kezelésére tervezték. A vizsgálatba olyan betegek kerülhettek be, akiknél akut coronaria szindrómának megfelelő tünetek léptek fel 24 órán belül, egyidejű ischaemiára utaló EKG-eltérések vagy enzim- (troponin-) emelkedés kíséretében. Azok az akut coronaria szindrómában szenvedő betegek, akiknél az EKG-n ST-elevációt láttak, nem kerülhettek be a vizsgálatba. Azokat is kizárták, akiknél az antithromboticus vagy thrombocytáaggregáció-gátló kezelés ellenjavallata állt fenn; ha szívéltelenségük miatt a NYHA IV-es osztályba sorolták őket; ha tartós orális antikoaguláns kezelésre szorul-

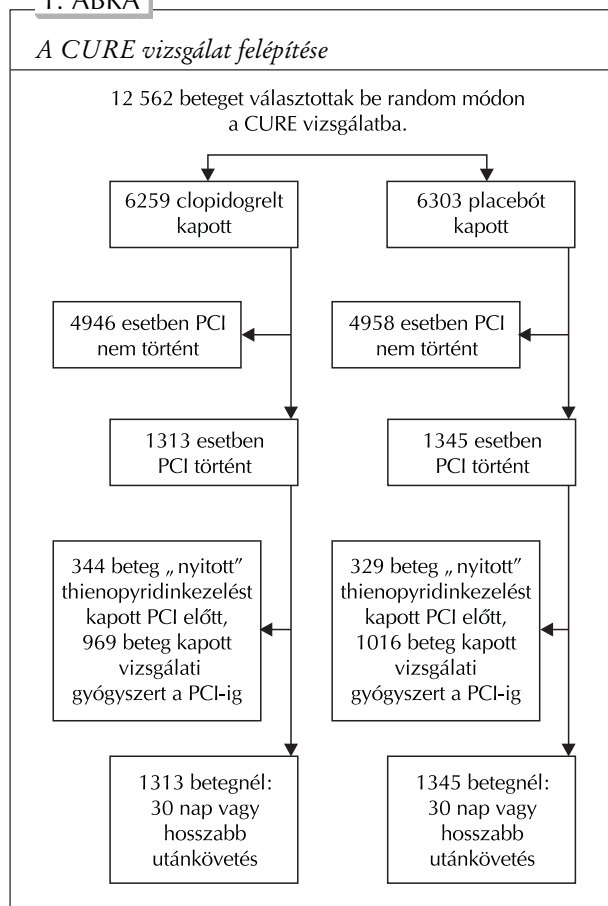
tak; ha revascularisatiós beavatkozás történt három hónapon belül, vagy glikoprotein IIb/IIIa-gátló kezelést kaptak három napon belül.

Összesen 12 562 beteget választottak be. Valamennyi beteg acetilszalicilsav-kezelésben és a helyi szokásoknak megfelelő antiischaemiás terápiában részesült. A betegeket véletlen mintavétel szerint két csoportba sorolták. Az egyik csoport (6259) kiegészítő clopidogrelkezelést kapott, a kontrollcsoport (6303) pedig a clopidogrelhez külsőleg hasonló placebotablettát. A randomizálás után azonnal 300 mg telítődagot kaptak a betegek, majd napi 75 mg adásával folytatták a kezelést 3–12 hónapon keresztül (1. ábra).

A két betegcsoport között a demográfiai adatokban nem mutatkozott lényeges különbség. Az átlagéletkor 64 év, a betegek 38%-a nő, a randomizációig eltelt idő átlag 14 óra volt. A betegek anamnézisében 32%-ban fordult elő infarktus, 18%-ban revascularisatio, 22-23%-ban diabetes mellitus, 58-60%-ban hypertonia. A randomizáláskor 94%-uknál találtak EKG-eltérést.

A vizsgálat elsődleges végpontja a cardiovascularis halálozás, a nem halálos infarktus és a stroke volt. A kontrollcsoportban a betegek 11,4%-ánál fordult elő a fenti események egyike, míg a clopidogrelcsoportban csupán 9,3%-ban. A különbség statisztikailag szignifikáns. A relatív kockázat a clopidogrelcsoportban szűk konfidenciaintervallumok mellett 80%-ra csökkent (RR: 0,80, 95%-os CI: 0,72–0,90, p<0,001).

1. ÁBRA



Meghatároztak egy úgynevezett co-primary végpontot is; ez a cardiovascularis halálozás, a nem halálos infarktus és stroke mellett a kezelésre refrakter anginát is magában foglalta. Ez a co-primary végpont a kontrollcsoportban 18,8%-ban, a clopidogrelcsoportban pedig 16,5%-ban fordult elő. Ez a relatív kockázat 14%-os csökkenését jelenti (RR: 0,86, $p < 0,001$).

A kombinált végpont egyes összetevőit egyenként elemezve a cardiovascularis halálozást tekintve nem állt fenn szignifikáns különbség (az egyéves halálozás mindössze 5,5, illetve 5,1% volt); a fő különbség az infarktusok gyakoriságában, elsősorban a Q-infarktusok csökkenésében mutatkozott.

A hatás egyértelmű és pozitív volt minden betegcsoportban: férfiaknál, nőknél, fiataloknál és idősebbeknél, cukorbeteg és nem cukorbeteg esetében. Segített azoknak, akik csak konzervatív kezelést kaptak, és azoknak is, akiknél revascularisatiót végeztek.

A végpontok időbeli előfordulását tekintve, a két kezelési csoport görbéje a teljes – 12 hónapos – megfigyelési időszak alatt szétválik és folyamatosan széttart, tehát az akut szak után folytatott clopidogrelkezelés is javítja a kilátásokat (2. ábra). A 3. ábra kinagyítva mutatja ugyanezen események előfordulási gyakoriságát az első napokban. A két kezelési csoport görbéje már a 3–5. napon szétválik, tehát a clopidogrel előnyös hatása már igen korán megmutatkozik.

A statisztikailag és klinikailag is igen jelentős eredmény a vérzéses szövődmények gyakoriságának mérséklésére, de szignifikáns emelkedésével társult. A súlyos vérzések a placebo csoportban 2,7%-ban, a clopidogrelcsoportban 3,7%-ban fordultak elő (RR: 1,38, 95%-os konfidenciaintervallum: 1,13–1,67; $p < 0,001$). Az életveszélyes, sebészi beavatkozást igénylő vérzések és az agyvérzések számában azonban nem mutatkozott különbség.

A PCI-CURE vizsgálat

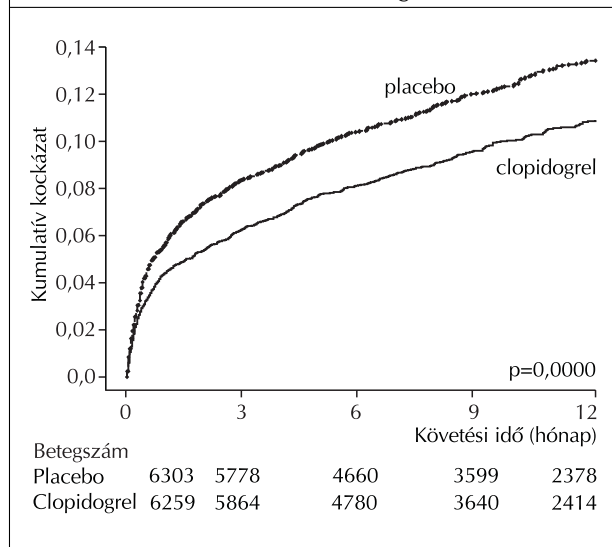
A vizsgálati hipotézis szerint, ha akut coronaria szindrómában a percutan coronariaintervenció (PCI) előtt az acetilszalicilsav-terápia mellett clopidogrel előkezelést is alkalmazunk, akkor megelőzhetők a súlyos ischaemiás szövődmények. A másodlagos hipotézis pedig az volt, hogy ha az angioplastica után egy évig folytatjuk a kombinált thrombocytáaggregáció-gátló kezelést, akkor további klinikai javulást érhetünk el.

A PCI-CURE vizsgálatot azokon a betegeken végezték, akik a Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) vizsgálatban a szokásos kezelés mellett kettős vak módon clopidogrelt vagy placebót kaptak.

A vizsgálatba beválasztott betegeket véletlenszerű besorolással két csoportba osztották. Valamennyi beteg 75–325 mg acetilszalicilsav-kezelést kapott; emellett a betegek felének clopidogrelkezelést (első nap 300 mg, utána naponta 75 mg), másik felének pedig placebót adtak. Az angioplasticát a vizsgálati protokoll nem írta elő, azt a kezelőorvos döntése alapján végezheték, a véletlenszerű betegbeválogatást követően bármely időpontban. A PCI időpontjáig a vizsgálati gyógyszert kapták a betegek. Azok, akik stentimplantációban is részesültek, az angioplastica után a klinikai indikációknak megfelelően „nyitott” módon thienopyridint – clopidogrelt vagy ticlopidint – is kaptak, a vizsgálati gyógyszer szedését pedig szüneteltették. A négy hét letelte után visszatértek a vizsgálati gyógyszer szedésére, ezt 3–12 hónapon át tovább folytatták. A vizsgálati protokoll nem tiltotta, de nem is tanácsolta a glikoprotein IIb/IIIa-receptor-gátlók adását. Az elsődleges vizsgálati végpontot a cardiovascularis halálozás, nem halálos szívinfarktus és az angioplasticát követő 30 napon belül végzett sürgős revascularisatio

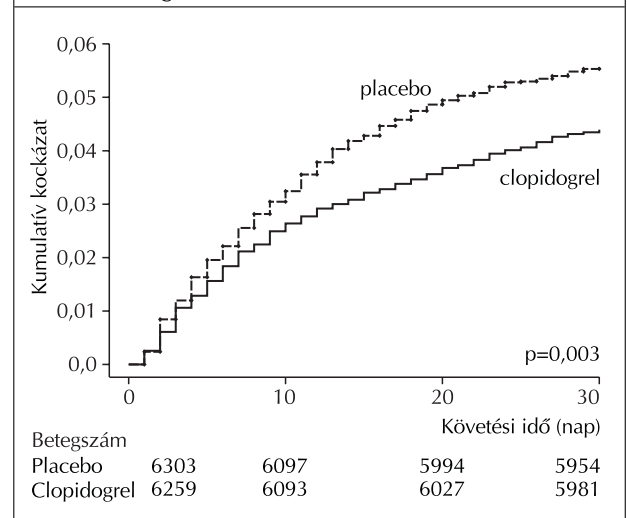
2. ÁBRA

A cardiovascularis halál, myocardiuminfarctus, stroke kumulatív kockázata a CURE vizsgálatban



3. ÁBRA

A cardiovascularis halálozás, myocardiuminfarctus és a stroke kumulatív kockázata az első 30 napban, a CURE vizsgálatban



képezte. A tartós clopidogrelkezelés hatásának le mérésére a szívinfarktus és a cardiovascularis halálozás előfordulását a teljes vizsgálati időszakban regisztrálták.

A CURE vizsgálatba összesen 12 562 beteget választottak be, közülük 2658-nál végeztek angioplasticát, ők képezik a vizsgálati csoportot (1. ábra).

Az angioplastica időzítése

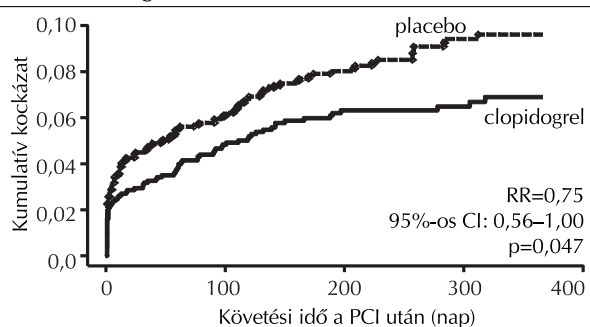
Angioplasticát 5–30 nappal a randomizáció után végeztek. Nyitott thienopyridinkezelést a betegek egynegyede már az angioplastica előtt is kapott (24,7% a placebo csoportban, 26,4% a clopidogrel csoportban, intervenció után pedig 84,1, illetve 82,9%-ban). A betegek 87%-a nem frakcionált heparint, 12%-a kis molekulatömegű heparint kapott. A két csoportban stentet 81,3, illetve 82,4%-ban használtak.

Eredmények

A súlyos, nemkívánatos események előfordulási gyakoriságát az 1. táblázat mutatja, az ezzel kapcsolatos relatív kockázatot csoportosítva, külön bontva a PCI előtti, a PCI-t követő 30 napon belüli, illetve a PCI-től a vizsgálat befejezéséig eltelt időszakot. A táblázatból kiemelendő a cardiovascularis halálozás és a szívinfarktus előfordulásának 31%-os csökkenése.

4. ÁBRA

A cardiovascularis halál és myocardiuminfarctus kumulatív kockázata a PCI-től a követés végéig, a PCI-CURE vizsgálatban



PCI: percutan coronariaintervenció; CI: konfidenciaintervallum; RR: relatív rizikó

A 4. ábrán látható az elsődleges végpont, a 30 napon belüli cardiovascularis halálozás, a szívinfarktus és a sürgős revascularisatio előfordulása Kaplan–Meier kumulatív kockázati görbék alapján. Az eredmény akkor is szignifikáns maradt, ha az analízisből kizárták azokat a betegeket, akik a nyitott thienopyridinkezelést már az angioplastica előtt kezdték.

A clopidogrelkezelés a megfigyelési időszak minden szegmentumában előnyösnek bizonyult a placebohoz képest.

1. TÁBLÁZAT

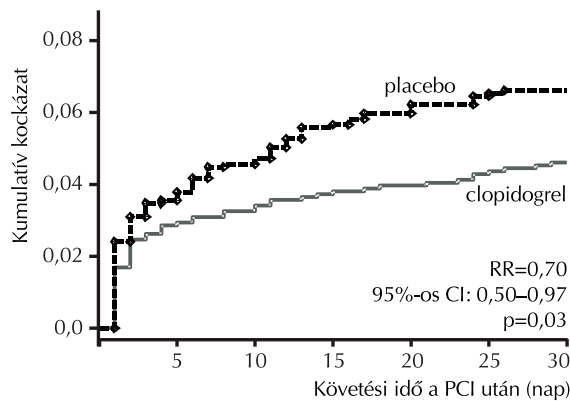
A PCI-CURE vizsgálat végponteseményeinek előfordulása kezelési csoportok szerint, a megfigyelési időszak különböző periódusaiban

	Placebo (n=1345)	Clopidogrel (n=1313)	Relatív rizikó (95%-os CI)	P-érték
Esemény PCI előtt				
Myocardialis infarctus vagy refrakter ischaemia	206 (15,3%)	159 (12,1%)	0,76 (0,62–0,93)	0,008
Myocardialis infarctus	68 (5,1%)	47 (3,6%)	0,68 (0,47–0,99)	0,04
Esemény PCI és 30 nap között				
CV halál, myocardialis infarctus, sürgős revascularisatio	86 (6,4%)	59 (4,5%)	0,70 (0,50–0,97)	0,03
CV halál, myocardialis infarctus	59 (4,4%)	38 (2,9%)	0,66 (0,44–0,99)	0,04
CV halál	13 (1,0%)	14 (1,1%)	1,10 (0,52–2,35)	
Myocardialis infarctus	51 (3,8%)	28 (2,1%)	0,56 (0,35–0,89)	
Myocardialis infarctus Q-hullámmal	32 (2,4%)	11 (0,8%)	0,35 (0,18–0,70)	
Sürgős revascularisatio	38 (2,8%)	25 (1,9%)	0,67 (0,41–1,11)	
Esemény PCI-től és az utánkövetés vége között				
CV halál, myocardialis infarctus	108 (8,0%)	79 (6,0%)	0,75 (0,56–1,00)	0,047
CV halál, myocardialis infarctus, valamilyen revascularisatio	292 (21,7%)	240 (18,3%)	0,83 (0,70–0,99)	0,03
CV halál	31 (2,3%)	32 (2,4%)	1,07 (0,65–1,75)	
Myocardialis infarctus	85 (6,4%)	59 (4,5%)	0,71 (0,51–0,99)	
Myocardialis infarctus Q-hullámmal	47 (3,5%)	20 (1,5%)	0,43 (0,26–0,73)	
Valamilyen revascularisatio	230 (17,1%)	186 (14,2%)	0,82 (0,68–1,00)	
Összesített eredmények: PCI előtti és utáni események: CV halál, myocardialis infarctus	169 (12,6%)	116 (8,8%)	0,69 (0,54–0,87)	0,002

CV: cardiovascularis; PCI: percutan coronariaintervenció; CI: konfidenciaintervallum

5. ÁBRA

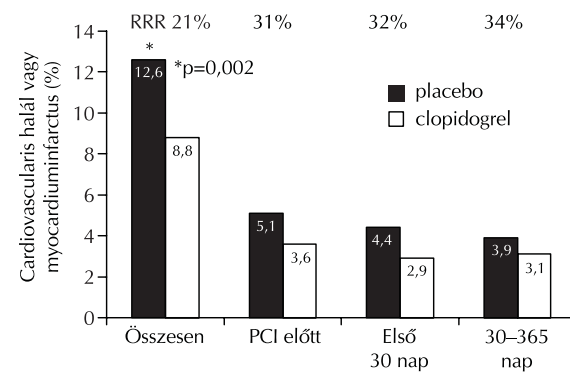
A PCI-CURE vizsgálat. Elsődleges végpont: cardiovascularis halálozás, myocardiuminfarctus, sürgős revascularisatio



PCI: percutan coronariaintervenció; RR: relatív rizikó; CI: konfidenciaintervallum

6. ÁBRA

A PCI-CURE vizsgálat: cardiovascularis halál vagy myocardiuminfarctus az egyes időszakokban



Az 5. ábrán a kumulatív kockázati görbék korai különválása látható.

Ugyanezt az összefüggést oszlopdiagramon ábrázoltuk (6. ábra); kitűnik, hogy a clopidogrelkezelés az intervenció előtt, az első 30 napban és a 30–365. napig eltelt időben is előnyösebbnek bizonyult a placebónál.

Fontos megfigyelés az is, hogy a clopidogrelkezelés minden alcsoportban előnyösebbnek bizonyult a placebónál, függetlenül attól, hogy például a betegek 65 év-nél fiatalabbak vagy idősebbek, cukorbetegek vagy sem, férfiak vagy nők, valamint kaptak-e stentet. Független volt az eredmény a percutan intervenció végzésének időpontjától is.

A CURE vizsgálatban a clopidogrelcsoportban szignifikánsan gyakrabban fordult elő súlyos vérzés, mint a placebo csoportban. A PCI-CURE vizsgálat során azonban sem a súlyos, sem a kis vérzések gyakoriságában nem mutatkozott szignifikáns eltérés a percutan

intervenciót követő 30 napon belül. A 2–12. hónapig terjedő időszakban kissé gyakrabban fordultak elő kis vérzések a clopidogrelcsoportban, de a súlyos vérzések és a transfúziók számában nem volt különbség.

A CREDO vizsgálat

A CREDO akroníma a Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation elnevezésből származik. A vizsgálat tervezésénél abból indultak ki, hogy a PCI során rutinszerűen alkalmazott négyhetes acetilszalicilsav-clopidogrel (ticlopidin) kezelés tartamát illetően nincsen egyértelmű tudományos bizonyíték, hiszen a PCI-CURE vizsgálat is a tartósabb (9–12 hónapos) kezelés hasznát igazolta. Arra is rámutattak a bevezetőben, hogy a PCI-CURE vizsgálatban a katéterterápiára egy nagyobb tanulmány részeként került sor, és a beavatkozást viszonylag hosszú, többnapos clopidogrel vagy placebo előkezelés előzte meg. Erre a mindennapi gyakorlatban nincs lehetőség, hiszen a nagy és közepes kockázatú akut coronaria szindrómás betegek kezelésében az invazív stratégiát, azaz a mihamarabb elvégzendő koronarográfiát és revascularisatiót kell előnyben részesíteni (4, 5).

A vizsgálati hipotézis szerint az egy évig tartó kombinált acetilszalicilsav-clopidogrel kezelés a négyhetes kezeléshez képest csökkenti a szövődmények előfordulási gyakoriságát. Másodlagos célkitűzésük pedig annak vizsgálata volt, hogy PCI előtt mennyi idővel kell a clopidogreltelítő dózist alkalmazni.

A CREDO vizsgálatot Észak-Amerikában végezték. Olyan, legalább 21 éves, nő- vagy férfi betegeket vontak be, akiket PCI elvégzése céljából utaltak be, vagy legalábbis nagy volt annak a valószínűsége, hogy a tervezett koronarográfiát követően PCI-re kerül sor (bizonyított coronariabetegség, pozitív ergometria, ischaemiára utaló EKG-eltérések). Nem kerülhettek be a vizsgálatba azok a betegek, akiknek balfőtörzsszűkületük vagy a coronariaanatómia nem tette lehetővé a stentimplantációt, tartós ST-elevációjuk volt a megelőző 24 órában, vagy már kaptak GP IIb/IIIa-blokkolót, thrombolyticumot, clopidogrelt.

A randomizálást a PCI előtt 3–24 órával végezték, ekkor a betegek egy része 325 mg acetilszalicilsav mellett 300 mg clopidogrelt vagy placebót kapott. A PCI után azonnal valamennyi beteg 28 napos kombinált acetilszalicilsav- (325 mg) és clopidogrel- (75 mg) kezelésben részesült. Ezt követően – ismét kettős vak formában – azokat a betegeket, akik clopidogrel előkezelést is kaptak, további 11 hónapig napi 75 mg clopidogrelkezelésre, míg a másik csoportot placebo kezelésre állították. Ebben az időszakban az acetilszalicilsav adagolását is a kezelőorvosra bízta (81–325 mg).

A vizsgálat elsődleges végpontja az egyéves halálozás, nem halálos infarktusz és stroke együttese volt. Különösen érdekes a másodlagos, 28 napos végpont, amely magában foglalta a sürgős revascularisatiókat is.

A vizsgálatba 1999–2001 áprilisáig 2116 beteget von-

2. TÁBLÁZAT

A CREDO vizsgálat kombinált végpontjának és az egyes végpontösszetevőknek a különbsége, a randomizálás után 28 nappal

	Előkezelés	Kontroll	RRR	95 %-os CI	P-érték
Halálozás	0	4			NS
Infarktus	52	60			NS
Sürgős revascularisatio	9	12			NS
Összesen	61 (6,8%)	76 (8,3%)	-18,5	-14,2 –41,8%	0,23

RRR (relative risk reduction): relatív rizikó-csökkenés; CI: konfidenciaintervallum; NS: nem szignifikáns

tak be. A kezelt és a kontrollbetegek között lényeges demográfiai különbségek nem voltak, bár a clopidogrelcsoport betegei kevesebb kalciumcsatorna-gátló és statinkezelést kaptak. A betegek 86%-ánál végeztek PCI-t. A két randomcsoportban hasonló arányban történt stentimplantáció.

Eredmények

A 28 napos végpont a clopidogrellel előkezelte csoportban 18,5%-kal ritkábban fordult elő, mint a kontrollcsoportban. A kis esetszám miatt a különbség nem szignifikáns. Az egyes végpontösszetevők előfordulását a 2. táblázat mutatja. Látható, hogy minden végpontösszetevő tekintetében hajszálnyi előny mutatkozik a clopidogrel javára.

Analizálták azt is, hogy a kimenetelt mennyire befolyásolja a clopidogrel előkezelés időzítése (3. táblázat).

Bár a statisztikai szignifikancia éppen csak határértéket mutat, ebből az analízisből azt a következtetést vonták le, hogy a clopidogreltelítő dózist legalább hat órával a PCI előtt kell bevenni.

A CREDO vizsgálatban a betegek csaknem fele a clopidogrel-acetilszalicilsav kezelés mellett GP IIb/IIIa-kezelést (többnyire abciximabot) is kapott. Az esetek felében ezt a kezelést – akut coronaria szindróma miatt – előre elhatározták, az esetek másik felében pedig a PCI során döntöttek arról, hogy kiegészítésként – úgynevezett bail-out helyzetben – fibrinogénreceptor-gátlás is szükséges. Érdekes, hogy a GP IIb/IIIa-kezelésben részesült csoportban kissé nagyobb mutatózott a clopidogrel előnye, mint azoknál, akik nem kaptak GP IIb/IIIa-kezelést. A 28 napos kombinált végpontgyakoriságot a 4. táblázat mutatja.

A CREDO vizsgálat első 28 napjában halálos kimenetelű vérzés vagy vérzéses stroke nem fordult elő. Súlyos vérzések gyakorlatilag csak a beavatkozásokkal kapcsolatosan (ACBG, PCI) léptek föl. A vérzések gyakoriságát a clopidogrelkezelés nem fokozta szignifikáns mértékben. A kisebb vérzések a GP IIb/IIIa-acetilszalicilsav-clopidogrel kezelésben részesült csoportban fordultak elő a leggyakrabban.

Egyéves eredmények

A betegek 61, illetve 63%-a maradt az előírt kezelésen a vizsgálat végéig. A kombinált elsődleges végpont

3. TÁBLÁZAT

A clopidogrel előkezelés időpontjának összefüggése az elsődleges végpont előfordulásával, a CREDO vizsgálatban

Előkezelés ideje PCI előtt	Esetszám	RRR	95%-os CI	P-érték
3–6 óra	893	-13,4%	-83,3–29,8%	0,6
6–12 óra	230	-35,5%	-55,6–73,3%	0,32
12–24 óra	621	-40,1%	-10,7–67,6%	0,09
Legalább 6 óra	851	-38,6%	-1,6–62,9%	0,051

RRR (relative risk reduction): relatív rizikó-csökkenés; CI: konfidenciaintervallum

szignifikánsan ritkábban fordult elő a clopidogrellel kezelt csoportban, mint a kontrollban. Az abszolút rizikócsökkenés 3%. A relatív rizikó-csökkenés 26,9% (95%-os CI: 3,9–44,4%, p=0,02). A kockázatcsökkenés egy évnél minden végpontösszetevőre kimutatható volt, de az egyes események csökkenésével kapcsolatban nem érte el a statisztikai szignifikanciát. Az alcsoport-analízisek szerint a clopidogrel előnyét minden alcsoportban (férfiak, nők, fiatalok, idősek stb.) kimutatták.

Az utólagos analízisek közül figyelmet érdemel, hogy a 29. naptól az első év végéig tovább folytatott clopidogrelkezelés a relatív kockázatot 37,4%-kal csökkentette (p=0,04), tehát a PCI-vel kezelt betegek clopidogrelkezelését érdemes legalább egy évig folytatni az első négy hét után is.

A teljes egyéves periódusban a vérzések kissé, de statisztikailag nem szignifikáns mértékben nagyobb számban fordultak elő a clopidogrel-, mint a kontrollcsoportban (8,8 vs. 6,7%, p=0,07). Főleg a bypassműtéten átesett betegeknél fordult elő nagyobb arányban súlyos vérzés.

A CREDO vizsgálat tehát nagymértékben megerősítette tudásunkat a kombinált acetilszalicilsav-clo-

4. TÁBLÁZAT

A glikoprotein IIb/IIIa-receptor-gátló hozzáadásának hatása az elsődleges végpontra a clopidogrellel kezelt és kontrollcsoportokban, a CREDO vizsgálatban

GP IIb/IIIa	Clopidogrel	Kontroll	P-érték
Kezeléssel	7,3%	10,3 %	0,12
Kezelés nélkül	6,4%	6,7%	0,81

Feltehető, hogy a clopidogrel hosszú távú haszna nemcsak a thrombocytá-aggregáció-gátláson, hanem antiinflammatoricus tulajdonságán is nyugszik.

pidogrel kezelés hasznáról, és részben továbbfejlesztette azt.

Az eredmények megerősítik a CURE vizsgálat eredményeit. PCI után a rövid, 28 napos clopidogrelkezelésnél jobb a tartós, egy évig folytatott kezelés. Nem adnak választ arra, hogy érdemes-e egy éven túl is folytatni a clopidogrelkezelést. Erre a – Magyarországon is induló – Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) vizsgálat adhat majd választ, amelyben 42 hónapos, randomizált kezelés eredményét fogják értékelni 15 000, nagy kockázatú

beteg adatai alapján.

A clopidogreltelítő dózist (300 mg) úgy látszik érdemes legalább hat órával a tervezett PCI előtt beadni.

Ha ennél rövidebb idő áll rendelkezésre, akkor (más vizsgálatok eredményei szerint) esetleg nagyobb, 450–600 mg-os telítődózisok szükségesek.

A vérzéses szövődmények kismértékben fokozódtak a clopidogrel-acetilszalicilsav kombinált kezelés mellett. Ezért például egyes ajánlásokban a clopidogrelkezelés leállítását javasolják ACBG műtét előtt 5-7 nappal (4, 5). Érdemes az acetilszalicilsav dózisát napi 150 mg alatt tartani, mert a nagyobb acetilszalicilsav-dózis a CURE vizsgálatban nem fokozta a hatást, de a vérzések gyakoriságát emelte (8).

A szerzők idézik azokat a közleményeket, amelyek szerint a kombinált clopidogrel-acetilszalicilsav kezelés jobban csökkenti a gyulladási markerek szintjét, mint az acetilszalicilsav önmagában. Ennek alapján felvetik annak lehetőségét, hogy a clopidogrel hosszú távú haszna nem kizárólag a thrombocytá-aggregáció-gátláson, hanem antiinflammatoricus tulajdonságain is nyugszik.

IRODALOM

1. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with elevation acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *New Engl J Med* 2001;345:494-502.
2. Mehta SR, Peters RJG, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht HJ, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KAA for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. 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.
3. The CURE Investigators. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) trial programme. Rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J* 2000;21:2033-41.
4. A ACC/AHA Guideline Update for the Management of patients with unstable Angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction – 2002. Summary Article (Braunwald, et al.). *Circulation* 2002;106:1893-900.
5. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002;23:1809-40.
6. Kardiológiai Szakmai Kollégium. Az akut coronariaszindróma ST-elevációval nem járó formáinak diagnosztikája és kezelése. Kardiológiai Útmutató 2003/II. Budapest: Meditio; 2003.
7. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al for the CREDO Investigators: Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2411-20.
8. Peter RJG, Zao F, Lewis BS, et al for the CURE investigators: Aspirin dose and bleeding events in the CURE study. *Eur Heart J* 2002;(Suppl):510.



TISZTELT OLVASÓNK!

Ha kíváncsi szerkesztési elveinkre, folyóiratainkra, szeretne böngészni korábban megjelent cikkeink között, keresse fel a Literatura Medica Kiadó honlapját!

Eolvashatja folyóirataink teljes tartalmát a 2000. évfolyamtól. Tájékoztatjuk a LAM-klub soron következő rendezvényéről, továbbá folyóirat- és könyvrendelésre is módja nyílik a saját és a külföldi kiadványok köréből. Megismerheti partnerkiadóinkat, médiaajánlatunkat, és eljuttathatja hozzánk észrevételeit.

A honlap regisztrálás után valamennyi felhasználó számára ingyenesen hozzáférhető. A regisztrációra az interaktív szolgáltatások igénybevétele miatt van szükség, semmilyen kötelezettséggel nem jár. Nézzon be hozzánk!

www.lam.hu