

Badanie Clarity-TIMI 28. Kłopidogrel jako wspomagające leczenie reperfuzyjne – tromboliza w zawałe mięśnia sercowego – badanie 28.

Szansa pacjentów

Rolę kłopidogrelu, antagonisty receptora dla difosforanu adenozy (ADP), oceniano w badaniu CLARITY-TIMI 28: randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym *placebo*. Badanie przeprowadzono na grupie blisko 3 500 pacjentów po zawałe mięśnia sercowego, w wyniku którego zazwyczaj dochodzi do całkowitego zamknięcia tętnicy wieńcowej [1].

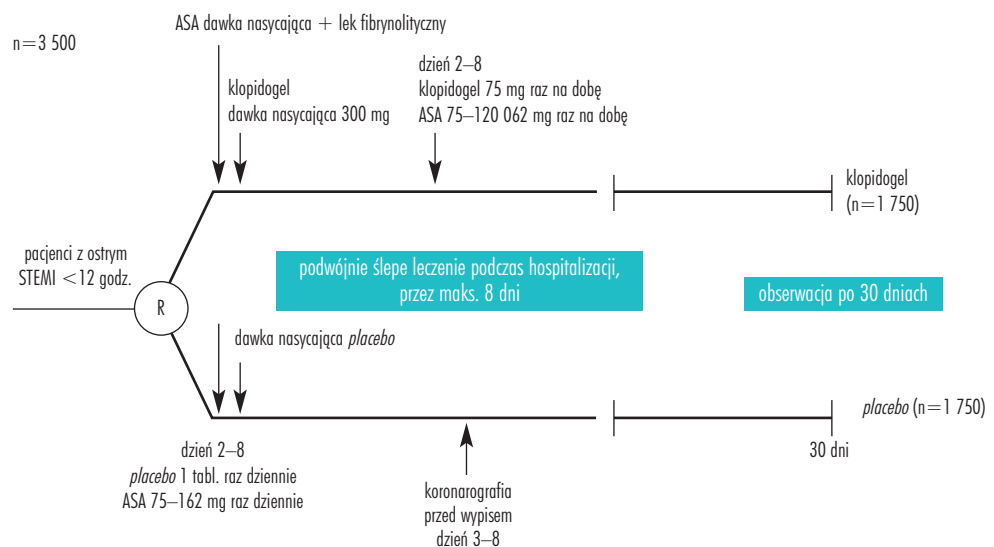
Fachowe określenie tego typu ataku serca brzmi: zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Pacjenci, którzy przeszli STEMI, narażeni są na wysokie ryzyko kolejnych ataków i udarów, które mogą być śmiertelne.

Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu CLARITY otrzymywali leczenie fibrynolityczne (rozbijające skrzepy) oraz heparynę lub heparynę drobnocząsteczkową oraz kwas acetylosalicylowy. Leki fibrynolityczne, zwane również lekami trombolitycznymi, rozpuszczają nowo powstały skrzep krwi poprzez rozbijanie

włókien fibryny wychwytyjącej płytki w celu utworzenia skrzepiny (skrzepu). Heparyny pomagają zapobiegać krzepnięciu krwi poprzez blokowanie substancji produkujących fibrynę. Leki przeciwplatek, w tym kwas acetylosalicylowy, zapobiegają sklejanemu się płytek i tworzeniu skrzepów.

Cel badania

Badanie miało na celu ustalenie, czy występuje zmniejszenie częstości występowania, ocenianych łącznie jako punkt końcowy badania, zawału mięśnia sercowego lub za-



heparyna – heparyna niefrakcjonowana (UFH) lub heparyna drobnocząsteczkowa (LMWH); R – randomizacja; fibrynolityk – rPA, TNK-rPA, tPA lub SK; ASA – 150–500 mg (jeżeli nie stosowano ASA w ciągu minionych 24 godz.) lub 150–162 mg, jako dawka nasycająca

zamknięcia tętnicy wieńcowej albo zgonu pacjentów ze STEMI leczonych kłopidogrelem jako częścią leczenia standardowego z uwzględnieniem kwasu acetylosalicylowego w porównaniu z *placebo*. Pacjentów monitorowano w szpitalu do 8 dni od wystąpienia początkowego zawału mięśnia sercowego, a następnie do 30 dni.

Koronarografia jest badaniem radiologicznym, w którym do tętnic wstrzykuje się nieprzezroczysty barwnik. Pozwala to na obserwację rozmiaru płytek miażdżycowych, tworzącego się skrzepu oraz wielkości zamknięcia światła naczynia.

U 5–8 proc. pacjentów poddanych trombolizie, zanim opuszczą szpital występuje powtórne zwężenie tętnicy związane z 3-krotnym wzrostem liczby zgonów [3, 4].

Ponowne zamknięcie tętnicy można wykryć podczas koronarografii przeprowadzanej przed wypisem ze szpitala. Pacjenci mogą jednak doznać kolejnego zawału mięśnia sercowego lub umrzeć, zanim zostanie ona wykonana.

Wyniki badania [2]

Wyniki badania CLARITY-TIMI 28 wykazały, że dołączenie kłopidogrelu do leczenia

Badana populacja

3 491 pacjentów

Kryteria włączenia

wiek 18–75 lat
zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST lub STEMI w ciągu 12 godz.
planowane leczenie fibrynolityczne

Kryteria oceny

Na główny punkt końcowy składały się:

- niedrożność tętnicy dożawałowej, określanej jako stopień przepływu TIMI 0 lub 1 stwierdzona w koronarografii przeprowadzonej przed wypisem ze szpitala albo zgon lub ponowny zawał mięśnia sercowego przed wykonaniem koronarografii lub do wypisania ze szpitala (w ciągu maks. 8 dni).

Drugorzędowe punkty końcowe:

- przepływ TIMI 0 lub 1 (tylko w grupie poddanej koronarografii);
- kliniczne: zgon, zawał mięśnia sercowego lub ponowne niedokrwienie (poważne lub prowadzące do pilnej rewaskularyzacji);
- EKG: mediana normalizacji odcinka ST po 180 min.

Rozpoczęcie i czas trwania badania

Badanie rozpoczęto w lutym 2003 r., rekrutację zakończono w październiku 2004 r.

Kraje uczestniczące w badaniu

23 kraje z Ameryki Północnej, Ameryki Łacińskiej i Europy.

Ośrodek koordynujący

Badanie CLARITY-TIMI 28 było koordynowane przez *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Group* pod przewodnictwem prof. Eugene Braunwald z *Brigham and Women's Hospital* w Bostonie (USA).

Finansowanie badania

Badanie CLARITY-TIMI 28 było wspierane przez grant sanofi-aventis i *Bristol Myers Squibb*.

Podgrupy badania

CLARITY-Ambulance: Przedszpitalna fibrynoliza przy zastosowaniu podwójnego leczenia przeciwplatekowego w ostrym zawałe mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST.

Kontekst

Leczenie fibrynolityczne zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST jest często ograniczone ze względu na późne zgłoszenie się pacjentów oraz niepełną reperfuzję lub ponowne zamknięcie tętnicy związanej z zawałem.

Cele

Ustalenie, czy przedszpitalne leczenie STEMI z użyciem kłopidogrelu poprawia wyniki poprzez skrócenie czasu do wdrożenia leczenia.

Projekt, warunki, uczestnicy

W ramach badania CLARITY-TIMI 28, 216 z grupy 3 491 pacjentów, którzy zgłosili się w ciągu 12 godz. od początku STEMI, zostało przydzielonych losowo w karetce pogotowia do grupy otrzymującej kłopidogrel (n=109) lub *placebo* (n=107) oprócz leków fibrynolitycznych, kwasu acetylosalicylowego i heparyny.

Główne miary oceny wyników

Łączna ocena zamkniętej tętnicy związanej z zawałem, zgonu lub zawału mięśnia sercowego pojawiającego się do chwili przeprowadzenia koronarografii oraz łączna ocena klinicznych punktów końcowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, ponowny zawał mięśnia sercowego lub udar) po 30 dniach.

Co to jest CLARITY-TIMI 28

Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane *placebo* badanie z randomizacją, porównujące kłopidogrel jako część leczenia standardowego obejmującego ASA oraz leki fibrynolityczne z *placebo* u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI).

standardowego obejmującego leki fibrynolityczne oraz kwas acetylosalicylowy (ASA) zmniejszyło o 36 proc. szanse pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego na kolejne zwężenie tętnicy lub drugi zawał serca lub zgon po tygodniu hospitalizacji (częstość występowania: 15 proc. w grupie stosującej kłopidogrel, 21,7 proc. w grupie *placebo*; $P < 0,001$). Ponadto, po 30 dniach kłopidogrel zmniejszył o 20 proc. szanse wystąpienia

u tych pacjentów incydentów klinicznych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, ponowny zawał mięśnia sercowego, nawrót niedokrwienia wymagający pilnej rewaskularyzacji; częstość występowania: odpowiednio 11,6 proc. i 14,1 proc.; $P = 0,03$). Wyniki uzyskane przy stosowaniu kłopidogrelu w warunkach szpitalnych były zgodne bez względu na płeć, otrzymywane leczenie standardowe (rodzaj leku fibrynolitycznego, rodzaj heparyny) czy umiejscowienie zawału serca.

W badaniu CLARITY-TIMI 28 nie stwierdzono istotnych różnic w występowaniu poważnych krwawień oraz krwotoków wewnątrzczaszkowych. Częstość występowania poważnych krwawień w grupie stosującej oprócz leczenia standardowego (leki fibrynolityczne oraz ASA) kłopidogrel wynosiła 1,3 proc. w porównaniu z 1,1 proc. w grupie *placebo* ($P = 0,64$).

” Celem badania było ustalenie, czy występuje zmniejszenie częstości występowania zawału mięśnia sercowego lub zamknięcia tętnicy wieńcowej u pacjentów leczonych kłopidogrelem ”

Badanie CLARITY-PCI: Wpływ wstępnego leczenia kłopidogrelem przed przeszłorną interwencją wieńcową.

Kontekst

Wstępne leczenie kłopidogrelem przed PCI nie jest elementem powszechnej praktyki.

Cel

Sprawdzenie hipotezy, że u pacjentów biorących udział w badaniu CLARITY poddawanych PCI wstępne leczenie kłopidogrelem jest korzystniejsze niż leczenie (obejmujące dawkę nasycającą) rozpoczęte podczas zabiegu w zapobieganiu poważnych sercowo-naczyniowych działań niepożądanych.

Projekt, warunki, uczestnicy

Badanie *PCI-Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy* (CLARITY) (PCI – kłopidogrel jako uzupełniające leczenie reperfuzyjne) zostało zaprojektowane jako prospektyw-

na analiza 1 863 pacjentów poddawanych PCI po koronarografii zleconej podczas badania CLARITY-TIMI 28.

Leczenie

Pacjenci otrzymywali kwas acetylosalicylowy i byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej kłopidogrel (w dawce nasycającej 300 mg, następnie 75 mg na dobę) lub *placebo* od momentu zgłoszenia się aż do przeprowadzenia koronarografii (w ciągu 1–8 dni od rozpoczęcia leczenia). W przypadku pacjentów, którym zakładano stenty tętnicy wieńcowej, zalecano podawanie kłopidogrelu w sposób otwarty (łącznie z dawką nasycającą) po wykonaniu koronarografii w ramach diagnostyki.

Główne miary oceny wyników

Podstawowym punktem końcowym było oceniane łącznie występowanie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, ponownego zawału mięśnia sercowego lub udaru do 30 dni od przeprowadzenia PCI. Drugorzędowe wyniki obejmowały występowanie zawału mięśnia sercowego lub udaru przed PCI oraz wyżej wymienioną ocenę łączną do 30 dni od randomizacji.

Cel badania

Celem badania było ustalenie, czy w grupie pacjentów ze STEMI leczonych ASA i lekami fibrynolitycznymi podczas hospitalizacji zmniejszy się odsetek tych, u których dojdzie do powtórnego zamknięcia tętnicy związanej z zawałem, po koronarografii przeprowadzonej przed wypisem ze szpitala. Badanie ma ustalić, czy występuje zmniejszenie częstości występowania, ocenianych łącznie jako punkt końcowy badania, zawału mięśnia sercowego lub zamknięcia tętnicy wieńcowej lub zgonu pacjentów ze STEMI leczonych kłopidogrelem, jako częścią leczenia standardowego z uwzględnieniem kwasu acetylosalicylowego w porównaniu z *placebo*.

Projekt badania

Pacjenci byli włączani do badania w ciągu pierwszych godzin od przyjęcia do szpitala

z podejrzeniem STEMI. Wszystkich leczono kwasem acetylosalicylowym, heparyną lub heparyną drobnocząsteczkową oraz lekiem fibrynolitycznym. Przydzielani byli losowo do grupy otrzymującej kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg raz na dobę) lub *placebo*.

Piśmiennictwo

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2005 Update, <http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1105390918119HDS-Stats2005Update.pdf>. Pg 13. Accessed August 24, 2005.
2. Sabatine, MS, Cannon, CP, Gibson CM. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2005; 352: 1179-89.
3. Verheugt, FW, Meijer A, Lagrand WK, Van Eenige MJ. Reocclusion: the flip side of coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 766-73.
4. Ohman EM, Califf RM, Topol EJ, et al. Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; 82: 781-91.