

# Optymalizacja farmakologicznego leczenia ostrego zawału serca – ważne wnioski z badania COMMIT

## Optimisation of the myocardial infarction pharmacotherapy – important insights from the COMMIT Trial

COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1622-32.

COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.

### Jarosław Drożdż

II Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Kardiol Pol 2006; 64: 230-231

Rok 2005 przyniósł wyniki jednego z największych badań kardiologicznych w historii medycyny: COMMIT (*Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial*), znanego także jako CCS-2 (*Second Chinese Cardiac Study*). Badanie zostało przeprowadzone w Chinach w latach 1999–2005. Obejmowało ono populację 45 852 chorych z obrazem klinicznym ostrego zawału serca. Czas, jaki mijał od początku dolegliwości do włączenia do badania, nie przekraczał 24 godz., a obraz kliniczny pozwalał na zastosowanie złożonej terapii przeciwplatekowej i ewentualnie także trombolitycznej. Wszyscy chorzy zostali zakwalifikowani do leczenia farmakologicznego.

Badane osoby stanowiły typową, znaną nam dobrze populację chorych z ostrym zawałem serca. Średni wiek wynosił 61 lat. Obecna była stosunkowo wysoka reprezentacja kobiet (28%) oraz osób powyżej 70. roku życia (26%), co niewątpliwie zwiększa wartość dokonanych obserwacji. Czas od początku dolegliwości wynosił średnio 10 godz. i u 1/3 chorych przekraczał 13 godz. W elektrokardiogramie obserwowano najczęściej uniesienie odcinka ST lub świeży blok lewej odnogi pęczka P-H, ale u 7% zarejestrowano obniżenia odcinka ST. Po-

nad 3/4 pacjentów było w I klasie wydolności serca wg Killipa-Kimballa, 20% w II i blisko 5% w III klasie.

Podstawę leczenia farmakologicznego stanowił kwas acetylosalicylowy w dawce 162 mg. U 3/4 chorych podawano dożylnie heparynę. W przypadku kwalifikacji do leczenia trombolitycznego – objęto ono 50% badanej populacji – stosowano przeważnie urokinazę. Decyzję dotyczącą pozostałych leków oparto na wskazaniach klinicznych. Interesujące, że inhibitory enzymu konwertującego zastosowano u 2/3 pacjentów.

W badanej grupie dokonano podwójnej randomizacji do następujących podgrup:

- 1) początkowo dożylnego, następnie doustnego leczenia metoprolelem (lub *placebo*);
- 2) dodatkowej terapii doustnej klopidogrelem (lub *placebo*).

W ciągu 28-dniowej obserwacji oceniano występowanie ponownego zawału serca, wstrząsu kardiogenego, zatrzymania krążenia oraz zgonu. W całej grupie obserwowano blisko 8% śmiertelność oraz 1,3% ponownych zawałów serca, 1,5% przypadków wstrząsu kardiogenego, 0,6% udarów mózgu i 0,5% przypadków mi-

---

#### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Jarosław Drożdż, II Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź, tel.: +48 42 251 60 15, faks: +48 42 653 99 09, e-mail: drozd@ptkardio.pl

gotania komór niezakończonych zgonem, co dobrze ilustruje profil badanych chorych.

### Wczesne leczenie metoprololem

Protokół podawania metoprololu obejmował dożylną iniekcję leku w dawce do 15 mg, jeżeli częstość rytmu serca przekraczała 50/min, a skurczowe ciśnienie tętnicze 90 mmHg. Po 15 min po iniekcjach dożylnych podawano doustnie dawkę 50 mg metoprololu co 6 godz., a od 2. doby – jeden raz dziennie 200 mg w formie tabletki o powolnym uwalnianiu.

Najważniejszym wynikiem tego ramienia badania było stwierdzenie braku istotnych korzyści z zastosowania wczesnego leczenia metoprololem w całej badanej populacji. Redukcji o 22% liczby zgonów z powodu arytmii towarzyszył istotny, 29% wzrost występowania wstrząsu kardiogenego zakończony zgonem. Podczas analizy pozostałych powikłań w grupie leczonej metoprololem zwraca uwagę istotna redukcja liczby ponownych zawałów serca niezakończonych zgonem (o 3,7 przypadków na 1000 leczonych chorych) przy istotnym wzroście przypadków wstrząsu kardiogenego (5,6/1000 leczonych), pozostałych przypadków niewydolności serca (15,3/1000 leczonych), hipotonii (30,8/1000 leczonych) i bradykardii (32/1000 leczonych). Bardzo charakterystyczne, że niekorzystne efekty podawania metoprololu występowały w 1. dniu leczenia, a ewentualne korzyści obserwowane były w dniach następnym.

Korzystne efekty działania leku dotyczyły wyłącznie subpopulacji osób młodszych, bez niewydolności serca, we wcześniejszych godzinach zawału, bez tachykardii (!) oraz poddanych leczeniu fibrynolitycznemu.

### Wczesne leczenie klopidogrelem

Na tle powyższych rozczarowujących wyników badania COMMIT w ramieniu metoprololu wyjątkowo interesująco rysują się istotne korzyści z zastosowania klopidogrelu. Preparat podawano doustnie w dawce 75 mg od momentu randomizacji. Nie stosowano dawki nasycającej, a leczenie prowadzono przez 28 dni lub do wypisu ze szpitala (średnio 14,8 dnia).

Chorzy z grupy leczonej klopidogrelem charakteryzowali się istotnie niższą śmiertelnością (7,5% vs 8,1%,

$p=0,03$ ) i wyraźnie niższym odsetkiem ponownego zawału serca (2,1% vs 2,4%,  $p=0,02$ ). Uzyskano bardzo istotną statystycznie redukcję występowania złożonego punktu końcowego: zgonu, zawału serca lub udaru mózgu (9,2% vs 10,1%,  $p=0,002$ ). Oznacza to dodatkowo 10 uratowanych osób na 1000 leczonych. Korzyści te występują bardziej wyraźnie w podgrupie, w której lek zastosowano jak najwcześniej od początku dolegliwości.

Szczegółnej uwagi wymaga kwestia powikłań krwotocznych, w tym także udarów mózgu. Z badania COMMIT uzyskano bardzo istotne klinicznie informacje, które wyjaśniają kwestie bezpieczeństwa złożonej terapii przeciwplatekowej, przeciwzakrzepowej i trombolitycznej u chorych z ostrym zawałem serca. Zaobserwowano taką samą liczbę udarów krwotocznych w obu ramionach badania (55 chorych na 23 000 leczonych klopidogrelem i 56 chorych na 23 000 leczonych *placebo*) oraz nieco niższą liczbę przypadków udarów niedokrwiennych mózgu (odpowiednio 164 chorych i 194 chorych,  $p=0,1$ ). Z powodu udaru mózgu w grupie leczonych klopidogrelem zmarło nieco mniej, bo 90 chorych, podczas gdy w grupie *placebo* 108 chorych ( $p=0,19$ ).

W szczegółowej analizie wykazano niemal identyczną liczbę krwawień, które były przyczyną zgonów (0,32% w obu ramionach badania), brak wzrostu krwawień będących wskazaniem do transfuzji (0,20% vs 0,16%,  $p=0,35$ ), jak też wszystkich zaobserwowanych krwawień (0,58% vs 0,55%,  $p=0,59$ ).

Badanie COMMIT oceniające metoprolol wskazuje na to, że wczesne leczenie  $\beta$ -adrenolitykiem nie może być zalecane wszystkim chorym z zawałem serca leczonym farmakologicznie, jednakże  $\beta$ -adrenolityki mogą nadal stanowić podstawę leczenia zawału serca z wyłączeniem 1. dnia (pierwszych dni) choroby. Z kolei badanie COMMIT oceniające klopidogrel przynosi istotne kliniczne spostrzeżenia. Wskazuje na to, że skojarzone leczenie przeciwplatekowe kwasem acetylosalicylowym i klopidogrelem w dawce 75 mg przez okres 1 mies. u chorych leczonych inwazyjnie z powodu ostrego zawału z uniesieniem ST istotnie zmniejsza całkowitą śmiertelność oraz odsetek groźnych powikłań. Przy takim leczeniu nie obserwuje się zwiększenia ilości powikłań krwotocznych ani udaru krwotocznego mózgu.

## Komentarz redakcyjny

prof. dr hab. n. med. Lech Poloński

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze



Na początku listopada w *Lancie* opublikowano wyniki ważnego badania CCS-2/COMMIT. Badanie jednoznacznie dowodzi korzyści płynących ze stosowania klopidogrelu w zawałe mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST. Dodanie tego leku do standardowej, zachowawczej terapii spowodowało redukcję względnego ryzyka zgonu o 7%. Bardzo ważny jest ponadto fakt, że terapia ta nie spowodowała wzrostu zagrożenia krwawieniami zarówno w całej grupie, jak i w podgrupach wyższego ryzyka, tj. u osób starszych i leczonych fibrynolitycznie.

Trzeba podkreślić, że wcześniej tylko w badaniu ISIS-2 (badanie poświęcone ocenie działania streptokinazy,

kwasy acetylosalicylowego i obu leków łącznie) opublikowanym w końcu lat 80. XX w. wykazano redukcję śmiertelności w ciągu 30 dni w zawałe mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST.

Mamy więc dowód na to, że zablokowanie płytek za pomocą klopidogrelu u chorych z zawałem serca leczonym zachowawczo istotnie poprawia przeżycie. W Polsce taka terapia może być zastosowana u ok. 30 000 chorych rocznie. Korzyści wydają się bezdyskusyjne. Kardiologom i chorym na zawał pozostaje czekać na jak najszybsze uwzględnienie wyników badania CCS-2/COMMIT w obowiązujących standardach. Aktualne wytyczne leczenia interwencyjnego zawału już uwzględniają klopidogrel jako standardową terapię.

## Król umarł, niech żyje król

prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski

Oddział Kardiologii, Centralny Szpital Kolejowy, Warszawa



Badanie CCS-2/COMMIT zamyka definitywnie jedną z epok leczenia ostrego zawału serca – dożylnego stosowania leków  $\beta$ -adrenolitycznych w 1. dobie, jednocześnie szeroko otwierając wrota dla skojarzonego leczenia przeciwplatekowego.

Wprawdzie badanie ISIS-1 udowodniło korzyści z wczesnego dożylnego stosowania atenololu u chorych z zawałem serca, ale dotyczyło ono chorych, u których nie stosowano leczenia reperfuzyjnego. Kolejne obserwacje wykazały, że u chorych z zawałem leczonym trombolitycznie (GUSTO 1) korzyści takie są znacznie mniejsze, natomiast z takim sposobem leczenia związane jest większe ryzyko istotnej klinicznie hipotonii i wstrząsu kardiogenego. Meta-

analiza przeprowadzona przez Freemantle i wsp. w 1999 r. wykazała brak korzyści ze stosowania dożylnego  $\beta$ -blokerów we wczesnym okresie ostrego zawału serca (redukcja ryzyka o 0,87, przedział ufności 0,61 do 1,22). Nie zmienia to faktu, że  $\beta$ -blokery włączone w 2.–3. dobie od dokonania się zawału i stosowane praktycznie do końca życia są trwałym fundamentem skutecznego leczenia chorych po zawałe serca, co metaanaliza ta dobitnie potwierdziła. Sądzę, że badanie COMMIT zamyka problem i utwierdza aktualną praktykę, w której dożylny  $\beta$ -bloker stosujemy u chorych z zawałem serca wyjątkowo, natomiast staramy się je zastosować u każdego chorego po zawałe serca.

Badanie COMMIT stawia kropkę nad i w kwestii stosowania skojarzonego leczenia kwasem acetylosalicylowym i klopidogrelem u wszystkich chorych w obydwu

typach zawałów serca (z uniesieniem i bez uniesienia ST) przez co najmniej miesiąc. Obecnie najważniejsze pytanie brzmi: czy okres ten nie jest zbyt krótki? Aktualne standardy postępowania w OZW bez uniesienia ST w oparciu o wyniki badania CURE zalecają stosowanie klopidogrelu wraz z kwasem acetylosalicylowym przez okres 9–12 mies. U chorych po OZW z uniesieniem ST okres stosowania klopidogrelu określony jest jedynie przez standardy dotyczące przezskórnych interwencji wieńcowych, zalecające bezwzględne stosowanie takiego leczenia przez 3–4 tyg. od implantacji stentu metalowego i 6–12 mies. od implantacji stentu uwalniającego leki. Z kolei badanie CREDO, obejmujące stabilnych chorych po PTCA, wskazuje, że korzyści ze stosowania leczenia skojarzonego po PTCA sięgają 12 mies. [2]. Wraz z okresem, jaki minął od dokonania się zawału lub wszczepienia stentu, ryzyko powtórnego zdarzenia wieńcowego istotnie spada i korzyści ze stosowania klopidogrelu istotnie maleją [3]. O ile stosowanie klopidogrelu

przez miesiąc od dokonania się każdego zawału serca staje się bezwzględnym postulatem klinicznym, to dłuższe stosowanie tego leku musi uwzględniać przed wszystkim argumenty farmakoekonomiczne.

#### Piśmiennictwo

1. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-7.
2. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
3. Eriksson P. Long term clopiogrel therapy after percutaneous coronary intervention in PCI-CURE and CREDO: the „Emperor's New Clothes” revisited. *Eur Heart J* 2004; 25: 720-2.

*Autor otrzymał honoraria za wykłady od firmy sanofi-aventis*