

Studie CURRENT OASIS-7

Ota Hlinomaz

I. interní kardioangiologická klinika, FN u sv. Anny v Brně

Studie Current Oasis-7 byla poprvé prezentována S. R. Mehtou na kongresu Evropské kardiologické společnosti v Barceloně v září 2009. Jedná se o randomizovanou, multicentrickou studii hledající optimální dávku clopidogrelu a aspirinu u nemocných s akutním koronárním syndromem, kteří byli indikováni k časně koronarografii. 25 087 pacientů bylo na principu 2 × 2 randomizováno do skupiny s dvojitou a běžnou dávkou clopidogrelu a současně do skupiny s nízkou nebo vysokou dávkou kyseliny acetylsalicylové. Dvojitá dávka clopidogrelu podávána nemocným s akutním koronárním syndromem, kteří podstoupili časnou perkutánní koronární intervenci, statisticky významně snížila výskyt trombózy stentu, infarktu myokardu a primárního kombinovaného cíle složeného z kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. Toto bylo vykoupeno vyšším výskytem velkých a těžkých krvácení. Kardiovaskulární mortalita na dávce clopidogrelu nezávisela. Dávka ASA neměla vliv na účinnost a bezpečnost léčby. Studie zatím nebyla publikována v žádném významném lékařském časopise.

Klíčová slova: akutní koronární syndrom, clopidogrel, kyselina acetylsalicylová, trombóza stentu, krvácení.

CURRENT OASIS-7 study

The CURRENT OASIS-7 study was first presented by S. R. Mehta at the European Society of Cardiology Congress in Barcelona in September 2009. It was a randomized, multicentre trial seeking the optimal dose of clopidogrel and aspirin in patients with acute coronary syndrome who were intended for early coronary angiography. A total of 25,087 patients were randomized in a 2 × 2 factorial design to receive either double-dose or standard-dose clopidogrel and also low-dose or high-dose acetylsalicylic acid (ASA). The double dose of clopidogrel administered to patients with acute coronary syndrome who received early percutaneous coronary intervention statistically significantly reduced the rate of stent thrombosis, myocardial infarction and the primary composite endpoint of cardiovascular death, myocardial infarction and stroke. This was counterbalanced by a higher incidence of major and severe bleeding. Cardiovascular mortality did not depend on the dose of clopidogrel. The dose of ASA had no effect on the efficacy and safety of treatment. The study has not yet been published in any major medical journal.

Key words: acute coronary syndrome, clopidogrel, acetylsalicylic acid, stent thrombosis, bleedin.

Interv Akut Kardiol 2010; 9(2): 86–88

Kolektiv investigátorů pod vedením S. R. Mehty z McMaster Univerzity v Montrealu poprvé prezentoval výsledky studie Current Oasis-7 na kongresu Evropské kardiologické společnosti v Barceloně dne 30. 8. 2009 (1, 2). Do dnešního dne ale studie nebyla publikována v žádném významném lékařském časopise. Protože vyvolala řadu diskuzí a návrhů k léčbě nemocných s akutním koronárním syndromem, považují ji za vhodné komentovat již nyní.

Studie CURRENT OASIS-7 byla randomizovaná, multicentrická studie hledající optimální dávku clopidogrelu a aspirinu u nemocných s akutním koronárním syndromem (AKS), kteří byli indikováni k časně koronarografii (během prvních 24 hodin) (3). Studie probíhala i v řadě center v České republice, jedním z hlavních investigátorů byl prof. P. Widimský. 80,8% pacientů mělo ischemické změny na EKG, 42% zvýšené ukazatele nekrózy myokardu. 29,2% nemocných mělo akutní infarkt myokardu s elevacemi ST úseků (STEMI).

Do studie bylo zařazeno celkem 25 087 pacientů, kteří byli podle principu 2 × 2 randomizováni do 4 skupin. V první skupině byli nemocní léčení vysokou dávkou clopidogrelu (600 mg

Tabulka 1. Randomizace 2 × 2

	Vysoká dávka	Nízká (běžná) dávka
clopidogrel	600 mg úvodní dávka, poté 150 mg denně po dobu 7 dní a následně 75 mg denně	300 mg úvodní dávka, poté 75 mg denně
ASA	300–325 mg denně	75–100 mg denně

Tabulka 2. Dávka ASA a prognóza nemocných s akutním koronárním syndromem

	ASA 75–100 mg	ASA 300–325 mg	HR	95% CI	p
KV úmrtí/IM/CMP					
PCI (n = 17 232)	4,2 %	4,1 %	0,98	0,84–1,13	0,76
Bez PCI (n = 7 855)	4,7 %	4,4 %	0,92	0,75–1,14	0,44
Celkem (n = 25 087)	4,4 %	4,2 %	0,96	0,85–1,08	0,47
trombóza stentu	2,1 %	1,9 %	0,91	0,73–1,12	0,37
TIMI velké krvácení	1,03 %	0,97 %	0,94	0,73–1,21	0,71
CURRENT velké krvácení	2,3 %	2,3 %	0,99	0,84–1,17	0,90
CURRENT těžké krvácení	1,7 %	1,7 %	1,00	0,83–1,21	1,00
HR – poměr rizik, CI – interval spolehlivosti					

úvodní dávka, poté 150 mg denně po dobu 7 dní a následně 75 mg denně) a vysokou dávkou kyseliny acetylsalicylové (300–325 mg denně). Ve druhé skupině byli nemocní s vysokou dávkou clopidogrelu a nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové 75–100 mg denně. Třetí

skupinu tvořili pacienti, kteří dostávali běžnou dávku clopidogrelu (300 mg úvodní dávka, poté 75 mg denně) a vysokou dávku kyseliny acetylsalicylové (ASA). Poslední skupina nemocných dostávala běžnou dávku clopidogrelu a nízkou dávku ASA (tabulka 1).

Tabulka 3. Dávka clopidogrelu a prognóza nemocných s akutním koronárním syndromem

	běžná dávka	vysoká dávka	HR	95 % CI	p
KV úmrtí, IM, CMP					
PCI (n = 17 232)	4,5 %	3,9%	0,85	0,74–0,99	0,036
bez PCI (n = 7 855)	4,2 %	4,9 %	1,17	0,95–1,44	0,14
celkem (n = 25 087)	4,4 %	4,2 %	0,95	0,84–1,07	0,370
IM					
PCI (n = 17 232)	2,6 %	2,0 %	0,78	0,64–0,95	0,012
bez PCI (n = 7 855)	1,4 %	1,7 %	1,25	0,87–1,79	0,23
celkem (n = 25 087)	2,2 %	1,9 %	0,86	0,73–1,03	0,097
Kardiovaskulární úmrtí					
PCI (n = 17 232)	1,9 %	1,9 %	0,96	0,77–1,19	0,68
bez PCI (n = 7 855)	2,8 %	2,7 %	0,96	0,74–1,26	0,77
celkem (n = 25 087)	2,2 %	2,1 %	0,96	0,81–1,14	0,628
Cévní mozková příhoda					
PCI (n = 17 232)	0,4 %	0,4 %	0,88	0,55–1,41	0,59
bez PCI (n = 7 855)	0,8 %	0,9 %	1,11	0,68–1,82	0,67
celkem (n = 25 087)	0,5 %	0,5 %	0,99	0,70–1,39	0,950
Trombóza stentu					
jistá	2,3 %	1,6 %	0,71	0,57–0,89	0,002
jistá	1,2 %	0,7 %	0,58	0,42–0,79	0,001
IM nebo trombóza stentu					
	3,7 %	3,0 %	0,80	0,68–0,94	0,008

Tabulka 4. Angiograficky prokázaná trombóza stentu

	běžná dávka clopidogrelu	vysoká dávka clopidogrelu	HR	p
ASA 300–325mg	1,2	0,6	0,49	0,003
ASA 75–100 mg	1,2	0,8	0,6	0,058

Tabulka 5. Dávka clopidogrelu a krvácení ve skupině PCI

	Běžná dávka n = 8 684	Vysoká dávka n = 8 548	HR	95 % CI	p
TIMI velké (major) ¹	0,5	0,5	1,06	0,70–1,61	0,79
CURRENT velké (major) ²	1,1	1,6	1,4	1,11–1,86	0,006
CURRENT těžké (severe) ³	0,8	1,1	1,39	1,02–1,90	0,034
fatální	0,15	0,07	0,47	0,18–1,23	0,125
mozkové	0,035	0,046	1,35	0,30–6,04	0,69
transfuze ≥ 2	0,91	1,35	1,49	1,11–1,98	0,007

¹Mozkové krvácení, pokles Hb ≥ 5 g/dl nebo fatální
²Těžké krvácení + invalidizující (disabling) nebo nitrooční nebo vyžadující transfuzi 2–3 jednotek krve
³Fatální krvácení nebo pokles Hb ≥ 5 g/dl, významná hypotenze vyžadující léčbu inotropiky nebo chirurgický zákrok, mozkové krvácení nebo transfuze ≥ 4 jednotek krve

Katetrizováno bylo 24 769 (99%) pacientů, z nichž 17 232 (70%) mělo provedenou perkutánní koronární intervenci (PCI). Ze zbývajících 7 855 (30%) nemocných mělo 1 809 aortokoronární bypass (CABG), 2 430 pacientů bylo léčeno konzervativně a 3 616 nemocných nemělo při koronarografii významné postižení věnčitých tepen. Třicetidenní sledování v rámci studie bylo dokončeno u 99,8% nemocných.

Primárním hodnoceným cílem byl kombinovaný ukazatel účinnosti, který tvořilo kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda (CMP) během 30 dnů. Infarkt

myokardu byl přesně definován na základě laboratorních a klinických kritérií pro různé klinické situace (3). Dále byla sledována trombóza ve stentu během 30 dnů a bezpečnostní ukazatel – krvácení. Krvácení bylo hodnoceno jako velké podle kritérií TIMI, velké podle kritérií CURRENT a těžké podle kritérií CURRENT. Předem definovány byly základní podskupiny – skupina s PCI a bez PCI.

Tabulka 2 ukazuje výsledky sledování všech nemocných (s i bez PCI) léčených nízkou (u nás běžnou) a vysokou dávkou ASA. Autoři neprokázali žádné rozdíly mezi studovanými dávkami

ASA ve všech hlavních ukazatelích. Nalezli pouze tendenci k vyššímu výskytu sekundárního cíle – gastrointestinálního krvácení ve skupině s vysokou dávkou ASA (0,38 % vs. 0,24 %; p = 0,051).

Výsledky sledování pacientů léčených rozdílnou dávkou clopidogrelu ukazuje tabulka 3. Pacienti s vysokou dávkou clopidogrelu, kteří podstoupili PCI, měli statisticky významně (p = 0,036) nižší výskyt kombinovaného primárního cíle, který zahrnoval KV úmrtí, infarkt a cévní mozkovou příhodu. Tento rozdíl byl způsoben nižším výskytem infarktu myokardu (p = 0,012). Dávka clopidogrelu naopak neměla vliv na kardiovaskulární mortalitu a CMP. Nejnižší výskyt kombinovaného primárního cíle (všichni nemocní s nebo bez PCI) byl ve skupině vysoké dávky ASA a vysoké dávky clopidogrelu (3,8%), dále ve skupině nízké dávky ASA a běžné dávky clopidogrelu (4,2%), nízké ASA a vysoké clopidogrelu (4,5%) a nejhůře dopadli nemocní s vysokou dávkou ASA a běžnou dávkou clopidogrelu (4,6%). Překvapením bylo zjištění, že u nemocných v podskupině PCI léčených nízkou dávkou ASA neovlivňovala dávka clopidogrelu výskyt kombinovaného ukazatele účinnosti (běžná vs vysoká dávka clopidogrelu; 4,2% vs 4,3%). V podskupině PCI byl prokázán rozdíl pouze u pacientů léčených vysokou dávkou ASA (běžná vs vysoká dávka clopidogrelu; 4,8% vs 3,5%). Angiograficky prokázanou trombózu ve stentu měli častěji nemocní s běžnou dávkou clopidogrelu, i když statisticky významný rozdíl byl zjištěn pouze ve skupině s vysokou dávkou ASA (tabulka 4).

Nejvíce krváceli (velké krvácení) nemocní s nízkou dávkou ASA a vysokou clopidogrelu (2,7%), nejméně s nízkou dávkou ASA a běžnou dávkou clopidogrelu (1,9%). Tabulka 5 ukazuje výskyt bezpečnostního cíle – krvácení v závislosti na dávce clopidogrelu. Velké a těžké krvácení bylo tedy častější ve skupině nemocných s vysokou dávkou clopidogrelu, především kvůli vyššímu počtu transfuzí krve. Sledované skupiny se nelišily výskytem fatálního nebo mozkového krvácení.

Závěrem tedy můžeme shrnout, že dvojitá dávka clopidogrelu podávaná nemocným s akutním koronárním syndromem, kteří podstoupili časnou PCI, statisticky významně snížila výskyt trombózy stentu, infarktu myokardu a primárního kombinovaného cíle složeného z kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. Kardiovaskulární mortalita na dávce clopidogrelu ani ASA nezávisela. Pozitivní vliv na snížení primárního

kombinovaného cíle byl překvapivě pouze v podskupině pacientů léčených vysokou dávkou ASA, nikoliv tedy v České republice běžně používanou nízkou dávkou ASA. Toto bylo vykoupeno vyšším výskytem velkých a těžkých krvácení definovaných v rámci studie. Léčíme-li 1 000 nemocných s AKS a PCI dvojitou dávkou clopidogrelu po dobu prvních 7 dnů, tak zabráníme vzniku 6 infarktů myokardu, 7 trombózám stentu za cenu 3 závažných i když nefatálních krvácení. Dávka ASA neměla vliv na účinnost a bezpečnost léčby v rámci celého souboru pacientů. Dle mého názoru dosud prezentované výsledky studie neopravňují ke změně

doporučení pro léčbu nemocných s akutním koronárním syndromem. Více informací nám jistě přinese publikace studie in extenso.

Literatura

1. Mehta SR on behalf of the Current investigators. Current-Oasis 7: A 2×2 factorial randomized trial of optimal clopidogrel and aspirin dosing in patients with ACS undergoing an early invasive strategy with intent for PCI. <http://www.escardio.org/congresses/esc-2009/webcasts/Pages/sunday.aspx>.
2. Van de Werf F. Discussant. Current-Oasis 7. <http://www.escardio.org/congresses/esc-2009/webcasts/Pages/sunday.aspx>.
3. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. on behalf of the CURRENT OASIS 7 Steering Committee. Design and rationale

of CURRENT-OASIS 7: A randomized, 2×2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. *Am Heart J* 2008; 156: 1080–1088.

Článek přijat redakcí: 11. 1. 2010

Článek přijat po přepracování: 17. 3. 2010

Článek přijat k publikaci: 19. 3. 2010

MUDr. Ota Hlinomaz, CSc.

*I. interní kardiologická klinika,
FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
ota.hlinomaz@fnusa.cz*
