

Komentář k článku Urbánek P. Dostanou všichni pacienti s akutním infarktem myokardu v ČR srovnatelnou šanci na co nejlepší výsledek léčby?

(Interv Akut Kardiolog 2015; 14(1): 38–43)

Michael Želízko

Klinika Kardiologie IKEM, Praha

Interv Akut Kardiolog 2015; 14(1): 44–46

Autor ve svém sdělení předkládá představu o ideálním stavu přednemocniční léčby akutního infarktu myokardu/předpokládám, že tímto termínem myslí akutní infarkt s elevací ST segmentu – tedy výhradně STEMI/a tuto představu konfrontuje s reálnou situací v terénu. Na základě cenné a pečlivé analýzy časových údajů z několika krajů uvádí, že zhruba až u 20% nemocných (11,5–28,3%) je v reálné praxi překročena doporučená doba od prvního kontaktu se zdravotnickým personálem (FMC) do předání pacienta v PCI centru. Na tomto zpoždění se podílí jak ošetrovací doba (= délka zásahu ZZS na místě), tak vlastní doba transportu. Pro tyto nemocné doporučuje zajistit dostupnost přednemocničně podávané trombolýzy.

V léčbě STEMI hrají klíčovou roli 3 faktory: 1. dostupnost reperfuze léčby, 2. účinnost reperfuze léčby a 3. doba ischemie. V ČR je dostupnost primární PCI pro všechny nemocné se STEMI, síť PCI center je hustá natolik, že transportní zdržení jsou spíše důsledkem nepříznivých či nepředpokladitelných okolností. Více PCI center není potřebných. Co se týká účinnosti reperfuze léčby, docílení normálního průtoku infarktovou tepnou je při primární PCI nejméně 90%, zatímco po trombolýze je tomu 50–60%, přičemž efekt PCI je prakticky okamžitý (čas do rekanalizace je na PCI centrech kolem 25 minut), zatímco u trombolýzy je nutno počítat s časem delším – zpravidla 60–90 minut. Časové zdržení je významný faktor – závislost mortality na době ischemie dokumentují data v Národním registru kardiologických intervencí (NRKI) (graf 1).

S ohledem na zvolené téma je vhodné si připomenout závěry nejvýznamnějších randomizovaných studií, které se trombolýzou a primární PCI týkají.

Ve studii Prague-2 bylo randomizováno 850 nemocných se STEMI do 12 hodin do skupiny A/trombolýza v nejbližší nemocnici (n=421) vs. B/transport do kardiocentra k primární PCI (n=429). 30denní mortalita byla 10,0% ve skupině TL vs. 6,8% ve skupině primární PCI (p=0,12). Nemocní randomizovaní do 3 hodin měli mor-

talitu srovnatelnou, po 3. hodině byla mortalita ve skupině TL významně vyšší (15,3% versus 6,0%; p<0,02) a z tohoto důvodu etická komise studií předčasně ukončila (1). Obdobné závěry přinesla studie DAMAMI-2 (2).

Studie FINESSE (Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events) randomizovala nemocné do 3 skupin: 1. facilitovaná PCI s redukovánou dávkou reteplázy a abcximabu podanou na akutním příjmu vs. 2. facilitovaná PCI s bolusem abcximabu na urgentním příjmu vs. 3. primární PCI s podáním abcximabu na katetrizačním sale. Primární endpoint v 90. dni byl 9,8% vs. 10,5% ve 10,7% v jednotlivých skupinách, roční mortalita pak 6,3% vs. 7,4% vs. 7,0%, tyto rozdíly nebyly statisticky (ani klinicky) významné (3).

Studie ASSENT-4 PCI (The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with percutaneous coronary intervention) randomizovala 1 667 (z plánovaných 4 000) pacientů se STEMI ≤ 6 hod a předpokladem časového zdržení PCI 1 až 3 hod mezi A/ facilitovanou PCI podáním plné dávky tenecteplázy (n=829) nebo B/ primární PCI (n=838). Výsledky facilitované PCI vs primární PCI: mortalita 6% vs. 3%, MACE 19% vs. 13%, mozkové příhody 1,8% vs. 0%. Studie byla proto předčasně zastavena (4).

Studie TRANSFER-AMI (The Trial of Routine Angioplasty and Stenting after Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction) randomizovala 1 059 nemocných se STEMI (s vysokým rizikem a dobou ischemie do 12 hodin, non-PCI centra) do skupiny trombolýzy s následným transferem k PCI vs. trombolýza samostatně (tenectepláza). Časné provedení PCI bylo spojeno s významným snížením primárního endpointu (úmrť, reinfarkt, srdeční selhání, kardiogenní šok) ve skupině PCI: 11% vs. 17,2%, p=0,004 (5).

Studie NORDISTEMI (The Norwegian study on District treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction) srovnávala u nemocných se STEMI v oblastech s dlouhým transferem na PCI centrum 2 strategie po podání trombolýzy (tenec-

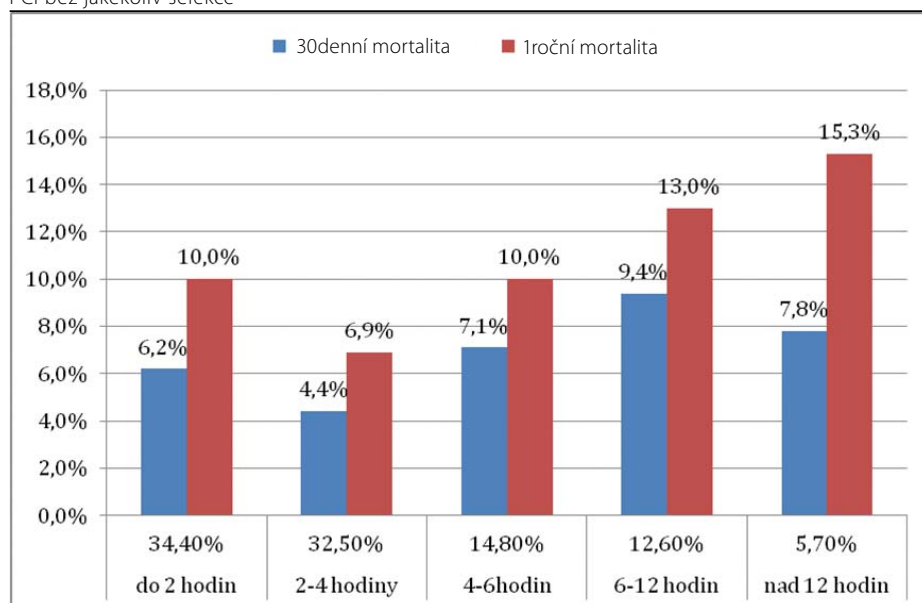
tepláza, aspirin, enoxaparin, clopidogrel): časné invazivní (okamžitý transfer ke koronarografii + PCI vs. konzervativní strategii (transfer pouze k rescue PCI). Ve 30. dni a v 1 roce byl primární endpoint (úmrť, reinfarkt, mozková příhoda) snížen o 51%, resp. 28% ve skupině časné invazivní strategie (6).

Studie TROICA (Thrombolysis during Resuscitation for Out-of-Hospital Cardiac Arrest) randomizovala 1 050 nemocných resuscitovaných pro oběhovou zástavu v terénu (zahájení resuscitace do 10 minut od vzniku) k podání tenecteplázy vs. placebo během kardiopulmonální resuscitace. Primární endpoint – 30denní přežívání – byl 14,7% ve skupině s TL vs. 17,0% ve skupině s placebem (p=0,36) a po podání tenecteplázy bylo registrováno více mozkových krvácení: 2,7% vs. 0,4%, p=0,006 (7).

Ve studii CAPTIM (Comparison of primary Angioplasty and Pre-hospital fibrinolysis in acute Myocardial infarction) bylo randomizováno 840 nemocných se STEMI do 6 hodin k přednemocniční trombolýze (altepláza, n=419) vs. primární PCI (n=421), všichni nemocní byli transportováni na PCI centrum. Analýza byla dále rozšířena o pacienty v obdobné studii WEST (n=221). Primární endpoint (úmrť, reinfarkt, mozková příhoda ve 30. dni) byl 8,2% ve skupině přednemocniční trombolýzy vs. 6,2% ve skupině primární PCI (p=0,29). Nemocní randomizovaní do 2 hodin vykazovali trend k nižší mortalitě (2,2% vs. 5,7%, p=0,058) díky nižšímu výskytu kardiogenního šoku (1,3% vs. 5,3%), nemocní s ischemií nad 2 hodiny měli trend opačný (mortalita 5,9% vs. 3,7%).

Studie STREAM (The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction) studovala nemocné se STEMI do 3 hodin od vzniku ischemie, kdy PCI byla dostupná s časovým zpožděním více jak 60 minut. Nemocní byli randomizováni do skupiny primární PCI (n=948) vs. farmako-invazivní skupina (přednemocniční trombolýza tenecteplázou a navazující angiografií a PCI mezi 6–24 hodinou, případně rescue PCI při absenci klinických známek reperfuze, n=944). Jednotlivé endpointy ve skupinách primární PCI

Graf 1. 30denní a 1roční mortalita primární PCI v závislosti na době ischemie (čas od vzniku stenokardie do příchodu do PCI centrum). Podíl nemocných v jednotlivých časových intervalech je uveden na ose x v %. Data jsou za období let 2005–2007 a zahrnují 16 053 nemocných se STEMI léčených primární PCI bez jakékoliv selekce



vs. farmakoinvazivní skupina byly následující: mortalita 4,4 % vs. 4,6 % (ns), srdeční selhání 7,6 % vs. 6,1 % (ns), kardiogenní šok 5,9 % vs. 4,4 % (ns), reinfarkt 2,2 % vs. 2,5 % (ns), intrakraniální krvácení 1,0 % vs. 0,2 % ($p = 0,04$). Studie hodnotila tzv. “aborted-MI” definovaný jako ústup ST elevací o více jak 50 % (za 90 minut po trombolýze, za 30 minut po PCI) a minimální vzestup biomarkerů – ve skupině TL 11,1 %, ve skupině PCI 6,9 %.

Závěry randomizovaných studií používající různé režimy trombolytické léčby vs primární PCI jsou tedy následující:

- studie srovnávající nemocniční trombolýzu a transfer k primární PCI jednoznačně prokázaly superioritu primární PCI (DAMAMI-2, Prague 1 a 2)
- studie srovnávající facilitovanou PCI vs. primární PCI neprokázaly mortalitní profit z přidání lytika, naopak došlo ke zvýšení krvácivých komplikací a fatálních mozkových krvácení (FINESSE, ASSENT-4 PCI)
- studie, které se zabývaly srovnáním přednemocniční trombolýzy s navazující PCI versus primární PCI, neprokázaly snížení mortality, u lytických režimů byl významně vyšší výskyt mozkových krvácení. Ve studii CAPTIM u nemocných s dobou ischemie do 2 hodin byl nižší výskyt kardiogenního šoku a mortality, ve studii STREAM (dobu ischemie do 3 hodin s předpokládaným transportním zdržením více jak 1 hodinu) byly ischemické endpointy srovnatelné, u lytických režimů byl častější ústup ST elevací (“aborted MI”), ale opět vyšší výskyt mozkových hemoragií

- u nemocných v kardiogenním šoku je podání trombolytika zcela neúčinné, taktéž u nemocných resuscitovaných pro oběhovou zástavu v terénu (zajímavá studie TROICA)

Ačkoliv se design jednotlivých studií liší v detailech, výsledky vyznívají obdobně: podání trombolytika celkově nesníží mortalitu, vždy však nese 1% riziko mozkové hemoragie a vyšší výskyt krvácivých komplikací (s dopadem na prodloužení hospitalizace a vyšší cenu za trombolytikum i léčbu komplikací). Pozitivní efekt může být pouze u nemocných v časně fázi (do 2 hodin od vzniku infarktové stenokardie) při časově dlouhém zdržení do zahájení PCI.

Je tedy v podmínkách ČR reálné uvažovat o program přednemocniční trombolýzy? Pokud ano, jaký by byl teoreticky ideální kandidát:

- jasný STEMI způsobený trombotickým uzávěrem věnčité tepny (až 10 % STEMI má jinou etiologii, v případě LBBB může být diagnóza problematická)
- doba ischemie myokardu do 2 hodin
- předpokládané reálné zdržení zahájení PCI o více jak 90 min od doby stanovení diagnózy (tedy od natočení diagnostického EKG a potvrzení diagnózy STEMI, nikoliv od času příjezdu ZZS na místo výzvy)
- absence kontraindikací podání trombolytika
- hemodynamicky stabilní pacient

V případě stanovení diagnózy STEMI v hypotetickém čase 0 (= čas natočení EKG) je situace teoreticky následující: při podání trombolytika zahájení léčby + 10 min, čas do rekanalizace 60

min, tedy prodloužení doby ischemie o 70 min. V případě primárního transportu na PCI centrum je doba do zahájení transportu teoreticky 10 minut, doba do rekanalizace 25 minut, tudíž transport po dobu až 35 minut (odpovídající teoretické vzdálenosti do 50 km) tak neprodlouží dobu ischemie myokardu proti přednemocniční trombolýze. Varianta sekundárního transportu je z hlediska ischemického času nejhorší z důvodu prodloužení času do diagnózy STEMI. Pokud bychom čistě teoreticky předpokládali, že přednemocniční trombolýza bude aplikovaná vybraným pacientům se STEMI (viz výše), současně platí, že všichni tito nemocní by měli být předáváni okamžitě na PCI centrum k provedení konečného ošetření infarktové tepny pomocí PCI, ať již “rescue PCI” v případě neúspěchu trombolýzy (NORDISTEMI), tak “immediate PCI” v případech ostatních (TRANSFER-AMI), což logistické problémy s transferem nemocných nijak neřeší.

Debata o přednemocniční trombolýze v konkrétních podmínkách ČR je legitimní, vyžaduje však detailní rozbor příčin časového zdržení u nemocných s krátkou dobou ischemie (do 2 hodin). Této malé části nemocných tak teoreticky nabízí 50 % šanci na otevření infarktové tepny o několik málo (v řádu jednotek – nejvýše desítek) minut před provedením PCI, ale při riziku fatálního mozkového krvácení v 1 % případů (mortalita nemocných bez kardiogenního šoku, léčených primární PCI, je kolem 2 %). Zanedbatelné není ani navýšení ceny (cena trombolytika, krvácivé komplikace). Z těchto všech důvodů se jeví jako optimální strategie časná diagnostika STEMI v terénu, primární transport na PCI centrum a provedení primární PCI. Eliminace sekundárních transportů má v České republice větší efekt nežli zavedení programu přednemocniční trombolýzy.

Literatura

1. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. for the PRAGUE Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: final results of the randomized national multicentre trial: PRAGUE-2. Eur Heart J. 2003; 24: 94–104.
2. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2003; 349: 733–742.
3. Ellis SG, tendera M, de Belder MA, et al. 1-Year Survival in a Randomized Trial of Facilitated Reperfusion: Results From the FINESSE (Facilitated Intervention With Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events) Trial. JACC: Cardiovascular Interventions 2009; 10: 909–916.
4. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators: Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. Lancet. 2006; 367: 569–578.

5. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. for the TRANSFER-AMI Trial Investigators Routine Early Angioplasty after Fibrinolysis for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2009; 360: 2705–2718.

6. Bøhmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, et al. Efficacy and Safety of Immediate Angioplasty Versus Ischemia-Guided Management After Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction in Areas With Very Long Transfer Distances: Results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(2): 102–110.

7. Böttiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA et al. for the TROICA Trial Investigators and the European Resuscitation Council Study Group Thrombolysis during Resuscitation for Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2008; 359: 2651–2662.

8. Bonnefoy E, Steg PG, Bouitrie F, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J*. 2009 Jul; 30(13): 1598–606.

9. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. for the STREAM Investigative Team Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2013; 368: 1379–1387.

MUDr. Michael Želízko, CSc.

Klinika kardiologie IKEM

Vídeňská 1 958/9, 140 21 Praha 4

michael.zelizko@ikem.cz
