Facilitovaná koronární intervence u srdečního infarktu

Je touha marná, dosud živá nebo naplněná?

Vladimír Staněk

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

V tomto čísle Cor et Vasa vychází práce Iva Varvařovského a spoluautorů,⁽¹⁾ kteří shrnují výsledky větších randomizovaných studií, jejichž cílem bylo rozhodnout, zda facilitovaná koronární intervence u srdečního infarktu s EKG-obrazem elevací úseku ST zlepší prognózu těchto nemocných. Facilitovanou perkutánní koronární intervencí (PCI) u nemocných s akutním koronárním syndromem s elevací úseku ST se dnes rozumí podání fibrinolytika, inhibitorů receptorů IIb/IIIa nebo kombinace obou ještě před transportem pacienta do zařízení, ve kterém je možné provést angioplastiku a implantaci stentu do infarktové tepny. Cílem tohoto postupu je umožnit rychlejší, byť částečnou, rekanalizaci infarktové tepny ještě před intervencí, která zpravidla obnoví kompletní průchodnost trombem obturované tepny a reperfuzi ložiska. Takový postup má svou logiku. Při uzavěru tepny běží proces nezvratného poškození myocytů s časem a rychlejší, byť i méně dokonalé obnovení průtoku před konečnou intervencí musí logicky vést k menší nekróze, a tím i lepší prognóze pacienta. Tato logika má i svou oporu v klinice. Určité procento nemocných přicházejících na katetrizační sál má při prvním nástřiku infarktovou tepnu průchodnou a prognóza těchto pacientů je významně lepší než prognóza těch, kteří mají tepnu uzavřenou.

Asi nejpádnější důkazy pro to, že průchodná infarktová tepna v době příchodu na katetrizační sál je spojena s příznivou prognózou, přinesli De Luca a spol. ze Zwolle.⁽²⁾ Z 1 791 pacientů se srdečním infarktem léčených primární angioplastikou mělo 470 nemocných (26 %) zachován průtok v infarktové tepně (TIMI 2 a 3) a jednorocní úmrtnost těchto nemocných činila 4,0 % oproti 6,5 % u těch, kteří měli tepnu uzavřenou ($p < 0,001$). Podíváme-li se jen do našeho časopisu pak zjistíme, že Varvařovský a spol.⁽³⁾ našli otevřenou infarktovou tepnu při příjezdu na katetrizační sál u 176 ze 674 nemocných (26,1 %), hospitalizační mortalita těchto 176 nemocných činila 1,1 %, zatímco u zbytků souboru s uzavřenou tepnou činila 5,6 % ($p < 0,001$). Výskyt

srdečního selhání byl rovněž nižší (9,1 % vs. 21,1 %, $p < 0,001$). Autoři z IKEM⁽⁴⁾ sledovali stav infarktové tepny u 307 mužů ve věku do 65 let. Průchodná infarktová tepna byla nalezena u 29,7 % pacientů. Tito nemocní měli oproti nemocným s uzavřenou tepnou významně nižší špičkovou hodnotu kreatininy (30,4 vs. 41,6 mmol/l, $p < 0,001$) a měli tendenci k nižší hospitalizační mortalitě (2,2 % vs. 4,7 %, NS).

Skutečnost, že EKG-křivka ukazuje elevaci úseku ST napovídá, že tepna musela být před tím uzavřena. Proč je někdy tepna průchodná je nejasné, může to být účinnou vnitřní fibrinolýzou, povolením spasmu tepny a nakonec nelze ani vyloučit možnost, že uzavěr nebyl od začátku příhody úplný a/nebo, a to spíše, že byl intermitentní. Proto je zde snaha podat léky, které mohou tepnu otevřít nebo udržet otevřenou během transportu do nemocnice a během přípravy k angiografii. Asi nejvíce informací o účinnosti facilitované intervence najdeme v metaanalýze publikované v letošním únorovém čísle časopisu Lancet.⁽⁵⁾

Výsledky metaanalýzy ukazují, že podání inhibitorů receptorů IIb/IIIa zvýší průchodnost tepny z 15 % na 26 % ($p < 0,001$), podání fibrinolytika dokonce z 15 % na 42 % ($p < 0,0001$) a podání obou léků z 15 % na 37 % ($p < 0,0001$). Ve všech uvedených studiích podání léků při prvním infarktu tedy prokázalo větší průchodnost tepny. Naproti tomu hospitalizační mortalita se po podání inhibitorů IIb/IIIa glykoproteinu nemění (3 % vs. 3 %, NS) a po trombolytiku se dokonce zvyšuje ze 4 na 6 % ($p < 0,04$), stejně tak i po léčbě kombinací (3 vs. 5 %, $p < 0,004$). Také reokluzí a nefatálních infarktů bylo po trombolytiku více. Hodnotíme-li inhibitory IIb/IIIa glykoproteinu a trombolytikum odděleně, musíme konstatovat, že inhibitory IIb/IIIa vedou sice k méně častému zprůchodnění tepny, ale neovlivňují mortalitu a chovají se více méně neutrálně pokud jde o reokluzi a reinfarkty po PCI. Trombolytikum i přes častější průchodnost tepny zvyšuje mortalitu, zvyšuje výskyt reinfarktů a reokluzí, o krvácivých komplikacích nemluvě. Připomeňme si, že ve studii ASSENT-4 PCI,⁽⁶⁾ ve které byla před transportem podána tenektepláza, byla v předlěčené větvi nalezena průchodná tepna ve 44 %, zatímco bez předlěčení jen v 15 %, ale mortalita byla paradoxně vyšší (6 % a 4 %, $p < 0,039$) a reokluzie

Adresa: prof. MUDr. Vladimír Staněk, CSc., Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, Česká republika, e-mail: vladimir.stanek@medicon.cz

infarktové tepny častější (4 % a 1 %, $p < 0,001$). Tato dosud největší studie facilitované PCI musela být v polovině běhu přerušena pro zvýšení mortality. Ke stejným výsledkům došla i česká studie PRAGUE.⁽⁷⁾ Nemocní, kteří dostali před transportem do nemocnice streptokinázu sice měli častěji otevřenou tepnu (30 % vs. 12 %, $p = 0,002$), ale měli častěji nefatální infarkt (7 % vs. 1 %, $p < 0,03$) a větší mortalitu (12 % vs. 7 %, $p = 0,22$). Je tedy zřejmé, že dostaneme-li srdeční infarkt, je lepší mít při příjezdu do nemocnice infarktovou tepnu otevřenou než uzavřenou, ale je zbytečné se o to snažit podáním inhibitorů IIb/IIIa; je také škodlivé podávat trombolytikum, pokud se uvažuje i o PCI.

Jak vysvětlit tento rozpor mezi lepší průchodností tepny a konečným účinkem, který je nápadný v případě trombolytika? Trombolytikum způsobuje aktivaci trombocytů a komplikuje jakékoliv trauma. Angioplastika je vlastně trauma cévní stěny, což vede k aktivaci trombocytů na straně jedné a k riziku krvácení do cévní stěny na straně druhé. Trombolytikum je tedy před angioplastikou nevhodné jak pro agregaci trombocytů, tak i pro riziko krvácení do cévní stěny. Myšlenka podávat trombolytikum před koronární angioplastikou a implantací stentu je tedy zcela odmítnuta. Naproti tomu idea podat inhibitory receptorů IIb/IIIa při prvním kontaktu zatím definitivně odmítnuta není. Dosud ukončené studie neprokazují ani příznivý ani negativní účinek, ale pro malou velikost souborů nejsou závěry průkazné.

Čekávají se ještě výsledky studie FINESSE,⁽⁹⁾ která má ve svém protokolu časně podání buďto inhibitoru IIb/IIIa a/nebo podání tohoto léku v kombinaci s redukcí dávkou trombolytika. Protidestičková léčba je totiž u akutního srdečního infarktu vysoce účinná. Připomeňme si studii ISIS-2.⁽⁸⁾ Byla to největší a první globální studie léčby akutního srdečního infarktu. Prokázala, že podání samotného aspirinu je stejně účinné jako podání samotné streptokinázy a že kombinace obou má aditivní účinek. Výsledky byly tak přesvědčivé, že o nich nikdo nepochyboval, nikdo je ani nezopakoval a nikdo se později neodvážil navrhnout studii léčby srdečního infarktu bez podání aspirinu. Podání kyseliny acetylsalicylové se stalo od té doby standardním postupem.

Protokoly všech studií testujících léčbu srdečního infarktu obsahují podání aspirinu a také protokoly všech studií testujících účinek facilitované PCI obsahují časně podání aspirinu. Jaký je mechanismus účinku aspirinu u srdečního infarktu s elevací úseku ST? Zijlstra a spol.⁽¹⁰⁾ publikovali randomizovanou studii u pacientů transportovaných k primární angioplastice pro akutní srdeční infarkt; 860 nemocných dostalo aspirin a heparin před transportem do nemocnice a 842 až při příjetí do nemocnice. Před-hospitalizační podání léků vedlo k častější průchodnosti (TIMI 2 a 3) infarktové tepny (31 % vs. 20 %, $p < 0,001$) a k nižší 30denní mortalitě (1,6 % vs. 3,4 %, $p < 0,04$). Podávání aspirinu a heparinu před transportem do nemocnice k plánované intervenci na infarktové tepně je tedy příkladem úspěšné facilito-

vané koronární intervence. Přidávání dalších protidestičkových léků je jen snahou účinek aspirinu potencovat. V dlouhodobých klinických studiích se ukázalo, že kombinace aspirinu s dalšími protidestičkovými léky jako ticlopidinem a clopidogrelem je skutečně prospěšná, ale pro pomalejší nástup účinku nejsou tyto léky použitelné v akutní situaci. Proto se pozornost soustřeďuje na inhibitory receptoru IIb/IIIa. Proč ale inhibitory receptoru IIb/IIIa, které účinkují rychle a osvědčily se právě v kombinaci s aspirinem u koronárních intervencí, nevedou při časném podání ke zlepšení klinického průběhu je nejasné. Nejspíše je účinek kombinace aspirin-heparin tak účinný, že jej přidání inhibitorů podstatně nevylepší. Snaha zprůchodnit nebo udržet průchodnou infarktovou tepnu pomocí protidestičkových léků je správná, logika se nemýlí. Jenom nesmíme zapomenout, že facilitovanou intervenci provádíme standardně již aspirinem a heparinem. Přidávání dalších protidestičkových léků je možná trochu jako bušení do otevřených dveří.

LITERATURA

1. Varvařovský I. Facilitovaná PCI. *Cor Vasa* 2006;48(7-8): 267-271.
2. De Luca G, Ernst A, Zijlstra F, et al. Preprocedural TIMI flow and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *JACC* 2004; 43:1363-8.
3. Varvařovský I, Branny M, Černý J. Importance of the infarct related artery patency before primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Cor Vasa* 2003; 45:579-82.
4. Staněk V, Gebauerová M, Horák J a spol. Změna osudu mužů středního věku s akutním srdečním infarktem. *Cor Vasa* 2004;46:319-25.
5. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367:579-88.
6. ASSENT-4 PCI investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction randomised trial. *Lancet* 2006;367:569-78.
7. Widimský P, Groch L, Želízko M, et al. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000;21:823-31.
8. Ellis SG, Armstrong P, Betriu A. Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. *Am Heart J* 2004;147:E16.
9. ISIS-2. (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *JACC* 1988;Suppl A:3A-13A.
10. Zijlstra F, Ernst A, de Boer M-J, et al. Influence of pre-hospital administration of aspirin and heparin on initial patency of the infarct-related artery in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *JACC* 2002; 39:1733-7.