

Opóźnienie terapii w zawale serca – miejsce leczenia trombolitycznego w fazie przedszpitalnej

Treatment delay in acute myocardial infarction – the role of prehospital thrombolysis

Stefan Grajek, Aleksander Araszkiwicz, Andrzej Główka

I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2007; 3, 2 (8): 97-104

Słowa kluczowe: ostry zawal serca, przedszpitalne leczenie trombolityczne

Key words: acute myocardial infarction, prehospital thrombolysis

Wstep

Od czasu, kiedy badania de Wooda i wsp. w 1980 roku jednoznacznie potwierdzily kluczowa role zakrzepu wieńcowego w powstawaniu ostrego zawalu serca (ang. *acute myocardial infarction* – AMI), wysilki terapeutyczne sa skoncentrowane przede wszystkim na dazeniu do zapewnienia oraz utrzymania droznosci w nasierdziowej tetnicy dozawalowej (ang. *infarct related artery* – IRA) [1]. W wielu metaanalizach wykazano istotna przewage pierwotnej angioplastyki (PCI) nad leczeniem fibrynolitycznym w redukcji smiertelnoSci i powaznych zdarzen sercowo-naczyniowych u chorych z AMI [2–5]. Większa efektywność leczenia inwazyjnego ostrych zespolow wieńcowych wynika ze skuteczniejszej rekanalizacji i stabilizacji blaszki miażdżycowej (stent) w obrębie IRA, niezaleznie od czasu opóźnienia w zastosowaniu PCI. Z kolei skutecznośc leczenia fibrynolitycznego związana jest ściśle z czasem jego wdrożenia [6]. Optymalny przeplyw w IRA (TIMI 3) można osiągnąć dzięki terapii fibrynolitycznej zaledwie u okolo 55% chorych z AMI [7–9]. Nadto odsetek ten zmniejsza się o okolo 9% z kazda godzina opóźnienia wdrożenia leczenia [10]. Skutecznośc pierwotnej angioplastyki wieńcowej (przeplyw TIMI 3) jest natomiast wzglednie stala i wynosi okolo 90% w pierwszych 12 godzinach od poczatku bolu. Co więcej, niektóre badania kliniczne ujawnily brak zależności pomiędzy czasem opóźnienia terapii a rokowaniem u chorych leczonych pierwotna angioplastyką, jezeli została wykonana w czasie 2–12 godzin od poczatku objawow [11].

Chorzy leczeni trombolitycznie mają wyższe ryzyko powiklan krwotocznych oraz mechanicznych, takich jak pęknięcie serca, których odsetek wzrasta z czasem opóźnienia [12]. U chorych leczonych PTCA powikłania mechaniczne zawalu sa bardzo rzadkie, zaś ich występowanie nie koreluje ściśle z czasem opóźnienia terapii [11]. Wytyczne europejskie rekomendują zatem przede wszystkim leczenie mechaniczne zawalu serca, zalecając transport chorych z AMI (obligatoryjnie od 3. do 12. godziny od poczatku bolu, pozostawiając możliwośc stosowania fibrynolizy w pierwszych 3 godzinach zawalu) do wyspecjalizowanych ośrodkow [13]. W ogromnej większości przypadkow transport chorych z AMI jest bezpieczny i nie powoduje gorszego rokowania nawet u chorych ze wstrząsem kardiogenym [14]. Obserwacje te sklonily niektórych wybitnych badaczy do ogłoszenia kontrowersyjnej opinii o „końcu terapii fibrynolitycznej” [15].

Pojawiają się jednak istotne pytania: czy czas do udrożnienia IRA nie ma już znaczenia? Zakładając jednak, że ma, to czy słusznie postępujemy, jedynie doskonaląc system transportu chorych do pracowni hemodynamicznych? A może, optymalizując leczenie STEMI, u niektórych chorych powinniśmy nadal stosować leczenie fibrynolityczne – nie alternatywnie, ale jako farmakologiczne wspomaganie leczenia mechanicznego?

Paradygmat Reimera: „obojętność” fali martwicy na rodzaj reperfuzji

Eksperymentalne prace Reimera i wsp. [16] dowodly, że od momentu zamknięcia naczynia rozpoczyna się proces

niedokrwienia i postępującej martwicy mięśnia sercowego. Teorię „propagacji fali martwicy” autor ten opisał po raz pierwszy w 1977 roku [17] i od tego czasu jest ona podstawowym paradygmatem patofizjologicznym obowiązującym we współczesnej kardiologii. Proces szerzenia się zawału jest całkowicie odwracalny zaledwie przez pierwsze 30 minut. Pomimo skutecznej reperfuzji, w ciągu pierwszych 2 godzin można ocalić stopniowo malejący obszar zdrowego miokardium. Po upływie 3–4 godzin od zamknięcia IRA martwica jest dokonana i nieodwracalna. Jej rozmiary są osobniczo zmienne. Zależą od średnicy naczynia i miejsca zamknięcia, współistnienia krążenia obocznego, wcześniejszych epizodów nawracającego niedokrwienia („hartowanie mięśnia”), przerostu mięśnia sercowego oraz indywidualnego zapotrzebowania mięśnia na tlen. Pomimo tych naturalnych mechanizmów kompensacyjnych, najważniejszym czynnikiem wpływającym na wielkość obszaru zawału, a tym samym na rokowanie wczesne i odległe, jest czas od całkowitego zamknięcia naczynia.

Kloner i wsp. [18, 19] na modelu zwierzęcym wykazali również związek pomiędzy czasem niedokrwienia a uszkodzeniem mikrokrążenia wieńcowego. W jego obrębie po 5–6 godzinach od zamknięcia naczynia dochodzi do nieodwracalnych zmian. Morfologiczne cechy zawału, takie jak: rozległość martwicy, jej przezściennność oraz stopień ekspansji obszaru martwicy, są funkcją czasu. Logiczną konsekwencją powyższych rozważań jest zatem jak najszybsze przerwanie (*aborted MI*) pełzającej od wsierdza do nasierdza fali martwicy i ograniczenia jej rozległości. W badaniach u ludzi potwierdzono istotną zależność między czasem od początku bólu do udrożnienia IRA, rozległością strefy martwicy i jednoroczną śmiertelnością [20]. Kolejnym argumentem za jak najszybszym przerwaniem pełzającej fali martwicy jest fakt, iż u chorych leczonych fibrynolitycznie w fazie przedszpitalnej istotnie rzadziej obserwujemy wstrząs kardiogeny [30]. W AMI każde opóźnienie ma poważne kliniczne konsekwencje – *time is muscle*.

Odwołując się do metaforycznego ujęcia „obojętności” fali martwicy, rozumiemy, iż umierającym w następstwie niedokrwienia miocytom obojętna jest metoda reperfuzji IRA. Nieistotne, czy jest to metoda mechaniczna czy farmakologiczna – ważne, aby skutecznie zahamowała propagację fali martwicy. Udrożnienie IRA po 3 godzinach od początku bólu (przewaga leczenia mechanicznego nad farmakologicznym jest bezdyskusyjna) ułatwia uzyskanie stabilności elektrycznej, przyspiesza „gojenie zawału” i po części zapobiega niekorzystnej przebudowie lewej komory, nie wpływa jednak na zmniejszenie strefy zawałowej. Pełnościenny zawał (zawał Q) się dokonał.

Opóźnienie wdrożenia leczenia pierwotną angioplastyką pogarsza rokowanie

W 2003 roku B. Nallamothu i E. Bates [21] skonstruowali, na podstawie badań ujętych w słynnej meta-

analizie Keeley [2], równie znaną krzywą metaregresji. Wynika z niej, że przewaga w skuteczności PCI maleje z opóźnieniem jej zastosowania w stosunku do leczenia fibrynolitycznego. Przy opóźnieniu wynoszącym 60 minut odsetek zgonów w obu metodach jest podobny, zaś po 93 minutach nie obserwowano różnic dla złożonego punktu: zgon plus zawał. W 2005 roku Betriu i wsp. [22], stosując nieco odmienną weryfikację tych samych danych, uznali, że wskaźniki śmiertelności w obu metodach leczenia zrównują się nie w 60. minucie, ale w 110. minucie [22]. Niezależnie od różnic, te złożone konstrukcje statystyczne dowiodły, że w pierwszych godzinach zawału kliniczne korzyści PCI maleją z opóźnieniem jej zastosowania. Wyniki metaanalizy E. Boersmy [5] dowiodły stałej (niezależnie od czasu opóźnienia) przewagi PCI nad leczeniem fibrynolitycznym w pierwszych 12 godzinach zawału serca, jednak sposób oszacowania różnic czasowych między obu strategiami poddano uzasadnionej krytyce [23].

Badania obserwacyjne potwierdziły wnioski z cytowanych metaregresji. W pierwszych 3 godzinach od początku bólu (*early presentation*) przeżywalność chorych z AMI istotnie zależy od czasu (powyżej lub poniżej 2 godzin) do udrożnienia naczynia w szpitalu. Gdy dolegliwości bólowe trwają dłużej niż 3 godziny, czas wewnątrzszpitalny (*door-to-balloon*) nie ma już istotnego znaczenia [24]. Do powyższych spostrzeżeń przystają wyniki kolejnej metaregresji, skonstruowanej przez Pinto i wsp. [25]. Na podstawie danych 200 tys. chorych z zawałem serca (NRM) dowiodła ona, że średnio w 114. minucie opóźnienia PCI do trombolizy odsetek zgonów w obu metodach jest identyczny. Długość tego okresu jest zmienna i zależy od wielu dodatkowych czynników. I tak u chorych z czasem nie dłuższym niż 2 godziny od początku bólu, poniżej 65. roku życia i z zawałem ściany przedniej – identyczną dla obu strategii śmiertelność oszacowano już w 40. minucie opóźnionego wdrożenia PCI. Trzeba przyznać, że niewielu takich chorych zdola dotrzeć do pracowni hemodynamicznej w tym okresie.

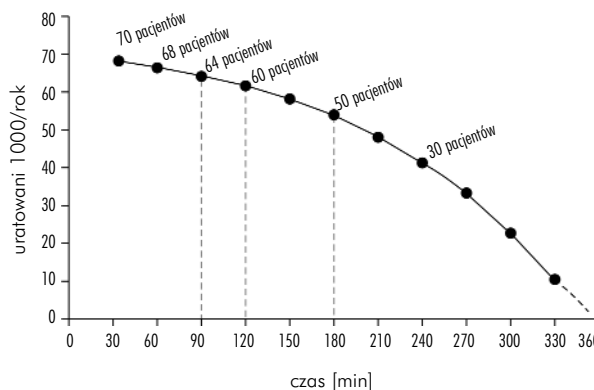
Równie mocnych argumentów na rzecz hipotezy o utracie przewagi PCI nad trombolizą w pierwszych godzinach zawału dostarczyły obserwacje de Luca i wsp. Dowiedli oni, że roczna śmiertelność wynosząca 4,4%, gdy pierwotną angioplastykę wykonano w pierwszych 2 godzinach od początku bólu, wzrastała do 9,7%, gdy zabieg wykonywano po 6 godzinach [26]. Zależność była silna i niezależna od wieku, płci czy współistniejącej cukrzycy. Z wyliczonego równania regresji wynika, iż każde opóźnienie wdrożenia PCI o 30 minut powoduje wzrost względnego ryzyka zgonu na rok o 7,5% [27]. Na ryc. 1. przedstawiono obliczony na podstawie cytowanego równania regresji spadek skuteczności PCI (mierzonej śmiertelnością chorych) w miarę opóźnienia jej wdrożenia. Jak wynika z ryc. 1., wykonując PCI w 180. minucie od początku bólu, tracimy około

20 chorych/rok tylko z powodu opóźnień czasowych. Badając zatem chorego w pierwszych 3 godzinach zawału, musimy rozważyć, czy należy koniecznie transportować go do pracowni hemodynamicznej (teoretycznie wybór lepszej metody leczenia), czy przy czasie transportu dłuższym niż 90 minut nie wdrożyć leczenia fibrynolitycznego. Wybierając transport, pamiętajmy o wzrastającym względnym ryzyku śmiertelności jednorocznej o 15% na każdą godzinę opóźnienia leczenia PCI. Utrata skuteczności PCI bardzo wyraźnie koreluje z gorszym przepływem śródmięśniowym (MBG) i powolniejszą normalizacją odcinka ST [28].

Przytoczone powyżej argumenty o zmniejszającej się efektywności PCI w miarę opóźnienia jej zastosowania tylko pozornie pozostają w sprzeczności z powszechnie przyjętym i wielokrotnie opisywanym brakiem zależności między czasem udrożnienia i śmiertelnością chorych z zawałem serca leczonych PCI [11]. Ten obserwowany brak zależności (*plateau*) w rzeczywistości dotyczy śmiertelności wewnątrzszpitalnej lub 30-dniowej. Dane przedstawione powyżej dotyczą śmiertelności jednorocznej. Przy stosowaniu PCI w 1. dobie zawału śmiertelność wewnątrzszpitalna lub 30-dniowa jest bardzo niska. Zdecydowana większość chorych przeżywa ostrą fazę zawału, jednak patofizjologiczne konsekwencje opóźnionego otwarcia IRA ujawniają się później, w postaci negatywnej pozawałowej przebudowy lewej komory. Bolognese i wsp. [29] dowiedli, że spóźnione o 60 minut otwarcie IRA (195 minut vs 252 minuty) mimo uzyskanego przepływu TIMI 3 skutkowało bardziej upośledzoną funkcją mikrokrążenia, większą rozstrzenią i gorszą funkcją skurczową lewej komory oraz istotnie większą śmiertelnością w trakcie wieloletniej obserwacji. Śmiertelność wewnątrzszpitalna między obu grupami nie różniła się. Korzystny wpływ wczesnego otwarcia IRA, manifestujący się niską śmiertelnością odległą (z reguły jednoroczną), wyraźnie widać w badaniach z zastosowaniem trombolizy w fazie przedszpitalnej [30, 31]. Powyższe dane wskazują, że w większym niż dotychczas stopniu musimy uwzględniać późne następstwa otwarcia IRA. Nie można w ocenie metody reperfuzyjnej kierować się jedynie wskaźnikami śmiertelności wewnątrzszpitalnej lub 30-dniowej. Paradigmat Reimera ciągle jest aktualny i obowiązuje.

Nadzieje związane z szybkim transportem to mit

Wytyczne ACC/AHA [32] oraz PCI ESC [13], uwzględniając powyższe spostrzeżenia, rekomendując czas transportu nie dłuższy niż 60 minut, natomiast czas opóźnienia wewnątrzszpitalnego nie powinien przekraczać 30 minut. Łączny czas od pierwszego kontaktu z lekarzem do rozprężenia balonu nie powinien przekroczyć 90 minut. Rekomendacje mają przede wszystkim znaczenie dla chorych z wczesną prezentacją zawału, tj. w pierwszych 3 godzinach bólu. Od znajomości realne-



Ryc. 1. Wpływ czasu opóźnienia na skuteczność PCI w pierwszych 6 godzinach zawału

Fig. 1. Relative decline in effectiveness of PCI for AMI during first 6 hours from chest pain onset

go czasu transportu chorych do pracowni hemodynamicznej (znaczące różnice regionalne) oraz czasu od początku bólu zawałowego zależy wybór metody reperfuzyjnej: tromboliza lub PCI. Jak wspomnieliśmy uprzednio, problem ten w zasadzie nie dotyczy chorych z bólami powyżej 3 godzin. U nich PCI jest zawsze metodą lepszą i o ile to możliwe, należy tych chorych transportować do pracowni hemodynamicznej. Wymagają oni właściwego zabezpieczenia farmakologicznego: duże dawki kłopidogrelu, heparyna, aspiryna.

U pacjentów z wczesną prezentacją zawału realizacja rekomendowanych czasów jest trudna. W warunkach amerykańskich jedynie 4,3% chorych transportowanych do pracowni hemodynamicznych (*total door-to-balloon*) mieści się w czasie 90 minut. Dla całej badanej populacji ($n=4278$) mediana wynosiła 180 minut [33]. Oznacza to, że tylko połowa chorych z AMI dociera do pracowni hemodynamicznych przed upływem 3 godzin. A przecież obliczenia te nie uwzględniały „opóźnienia pacjenta”, tj. czasu od początku bólu do wezwania telefonicznego. Nieco lepiej wygląda sytuacja w krajach europejskich.

Z doświadczeń ośrodka Zwolle wynika, iż czas transportu ze szpitala bez pracowni hemodynamicznej do szpitala z pracownią hemodynamiczną (*total door-to-balloon*) przy odległościach 20–40 km, wahał się od 69 do 148 minut [20]. Całkowity czas niedokrwienia, tj. od początku bólu do rozprężenia balonu (*total ischemic time*), jest dłuższy i wahał się od 185 do 242 minut. Z wydłużeniem tego czasu wyraźnie korelowała jednoroczna śmiertelność, która wzrastała z 3,2% do 12,1% [20]. Pomimo świetnej organizacji transportu zdecydowana większość chorych trafiła jednak do pracowni hemodynamicznej w 4. godzinie zawału. Po części wynika to ze zbyt późnej decyzji wezwania karetki pogotowia

przez chorego („opóźnienie pacjenta”). Ten okres historii AMI bezpośrednio nie zależy od systemu transportu. Jego znajomość jest jednak niezbędna, bowiem pierwsze 3 godziny od początku bólu w zasadzie wyznaczają granicę skutecznego (porównywalnego z PCI) leczenia fibrynolizą. Interesujących spostrzeżeń dokonano w rejestrze wiedeńskim [33]. W Wiedniu 60% chorych z zawałem serca leczonych jest przy pomocy PCI. Z pośród nich jedynie u 14,6% IRA udrożniono w pierwszych 2 godzinach od początku bólu. Leczenie trombolityczne (przy transporcie przekraczającym 90 minut) zastosowano u tylko u 26% chorych, jednak ponad połowę z nich leczono w pierwszych 2 godzinach od początku bólu. Śmiertelność wewnątrzszpitalna u leczonych w pierwszych 3 godzinach była w obu grupach identyczna 6% vs 6,2%, natomiast istotną różnicę obserwowano pomiędzy 3. i 12. godziną zawału: 9% vs 13% [33].

W Wielkopolskim Programie Leczenia Ostrego Zespołu Wieńcowych w 2004 roku mediana całkowitego czasu niedokrwienia (od początku bólu do rozprężenia balonu) na terenie miasta i powiatu poznańskiego wynosiła 240 minut! Pogłębiona analiza wykazała, że mediana czasu „opóźnienia pacjenta” wynosiła 60 minut. Oznacza to, że połowa chorych dopiero po godzinie dolegliwości bólowych decyduje się na wezwanie karetki pogotowia, nadto system transportu: dom chorego – szpital dzielnicowy – szpital z pracownią hemodynamiczną, niepotrzebnie wydłuża czas do rozprężenia balonu. U połowy pacjentów (51%) zabieg udało się wykonać w pierwszych 4 godzinach bólu, tylko 12% leczono w pierwszych 2 godzinach [34]. Usprawnienie transportu (transport bezpośredni) bez wątplenia poprawi powyższe wskaźniki, jednak nadal znaczny odsetek chorych będzie docierał do pracowni hemodynamicznej ze znacznym opóźnieniem. Cytowane opóźnienia dotyczą miasta i powiatu poznańskiego, można założyć, że transport z odległych szpitali powiatowych znacznie wydłuży całkowity czas niedokrwienia.

Przedstawione argumenty jasno dowodzą, że realizacja rekomendowanych zaleceń czasowych jest niezwykle trudna. Powszechne przekonanie, że całkowity czas od początku bólu do rozprężenia balonu, przynajmniej w dużych aglomeracjach miejskich, nie jest nadmiernie wydłużony – to niebezpieczny mit. Optymalizując metody leczenia AMI, musimy nie tylko usprawnić system transportu, skrócić czas opóźnienia wewnątrzszpitalnego czy prowadzić odpowiednią edukację społeczną, ale również w większym stopniu wdrażać leczenie fibrynolityczne w fazie przedszpitalnej.

Czas dla trombolizy w fazie przedszpitalnej

Poza omówionymi powyżej przesłankami patofizjologicznymi, za stosowaniem trombolizy przedszpitalnej przemawia szereg argumentów:

- Przed 10 laty E. Boersma [35] dowiódł, że skuteczność fibrynolizy wewnątrzszpitalnej jest największa w 1. i 2.

godzinie zawału. Z kolei Morrison [36], porównując efektywność fibrynolizy w fazie przed- i wewnątrzszpitalnej w latach 1989–1993 (głównie streptokinazy), wykazał, że wcześniejsze o 58 minut zastosowanie tej pierwszej skutkowało istotnym (o 17%) obniżeniem względnego ryzyka zgonu. W rejestrze RIKS-HIA porównującym obie metody leczenia fibrynolitycznego z zastosowaniem streptokinazy lub rt-PA w latach 2001–2004, niemal identyczne różnice czasowe (52 minuty) skutkowały bardzo podobnymi wskaźnikami redukcji śmiertelności: o 21% 30-dniowa i 17% jednoroczna [37].

- W cytowanych powyżej metaanalizach oceniano streptokinazę lub rt-PA łącznie. Keeley [2] wykazała, że przewaga PCI nad trombolizą wewnątrzszpitalną była znacznie większa wobec streptokinazy (bezwzględna redukcja śmiertelności o 5%) niż rt-PA (redukcja tylko o 1%). Co więcej, cytowana metaregresja Nallamothu, dowodząca spadającej skuteczności PCI w miarę wydłużania czasu opóźnienia w stosunku do leczenia fibrynolitycznego [21], jest prawdziwa jedynie przy stosowaniu rt-PA. Przy leczeniu streptokinazą podobnej zależności nie obserwowano – PCI była zawsze lepsza [38]. Obecnie w leczeniu fibrynolitycznym dysponujemy TNK. Skuteczność leku jest identyczna jak rt-PA, nadto może być podawany w jednorazowym bolusie dożylnym, co jest szczególnie przydatne w fazie przedszpitalnej.
- Bezwzględna redukcja śmiertelności przy zastosowaniu fibrynolizy w fazie przedszpitalnej jest porównywalna ze skutecznością PCI. W badaniu CAPTIM [30] śmiertelność po trombolizie przedszpitalnej wynosiła 3,8%, po PCI 4,8%, natomiast przy stosowaniu trombolizy w pierwszych 2 godzinach od początku bólu istotnie ($p < 0,05$) lepsza – 2,2% vs 5,8% [39]. Nadto w grupie fibrynolizy przedszpitalnej podczas transportu do szpitala nie obserwowano (istotna różnica) wstrząsu kardiogenego. W rejestrze francuskim (USIC 2000 Registry) fibrynolizę przedszpitalną charakteryzowały niższe wskaźniki śmiertelności 30-dniowej niż przy zastosowaniu PCI, 3,3% vs 6,7% [40]. Jeśli chorzy znaleźli się na sali intensywnego nadzoru w czasie nieprzekraczającym 3 godzin od początku bólu, w grupie leczonej fibrynolizą przedszpitalną w 5. i 30. dniu hospitalizacji nie obserwowano zgonów – śmiertelność 0% [40]. W niekorzystnym dla fibrynolizy (angioplastyka torowana) badaniu ASSENT 4 [41] w grupie zrandomizowanej do leczenia fibrynolizą w ambulsie, śmiertelność 30-dniowa była mniejsza w grupie TNK + PCI (3%) niż PCI (4%). Co więcej, jeżeli TNK zastosowano w pierwszych 4 godzinach od początku bólu, to wskaźniki śmiertelności 90-dniowej wynosiły 2,8% vs 4,5%, odpowiednio, zaś śmiertelność wewnątrzszpitalna w grupie, której TNK podawano w ambulsie, wynosiła zaledwie 1,94% [42]. Na ryc. 2. przedstawiono

wskaźniki śmiertelności wewnątrzszpitalnej lub 30-dniowej obserwowane w różnych badaniach z randomizacją lub rejestrach porównujących fibrynolizę wewnątrzszpitalną z przedszpitalną i z angioplastyką wieńcową. Jak wynika z prezentowanych danych, śmiertelność w następstwie stosowania trombolizy w fazie przedszpitalnej jest niemal identyczna z rezultatami PCI. Wyniki te w dostatecznym stopniu potwierdzają słuszność jej stosowania u chorych z AMI (wczesna prezentacja), u których nie można wykonać PCI w okresie 90 minut od pierwszego kontaktu z lekarzem.

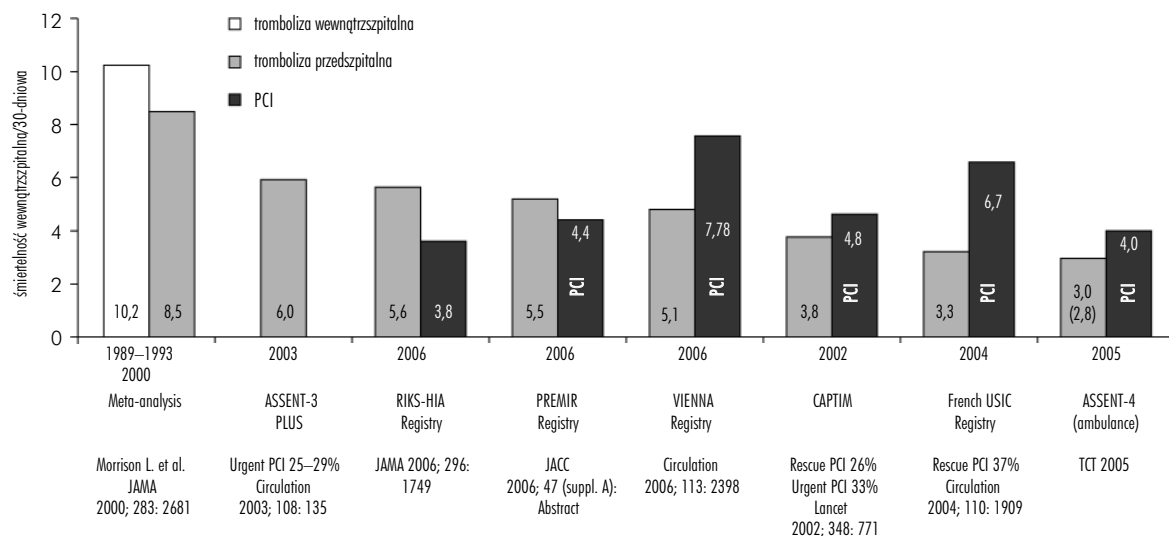
Zwolennicy PCI jako jedynie skutecznej metody leczenia zawału serca, podkreślając wyniki metaanaliz wskazujących na lepsze rezultaty PCI, obecnie powołują się na wyniki skandynawskiego badania RIKS-HIA porównującego skuteczność obu metod leczenia.

W badaniu tym wykazano, że śmiertelność 30-dniowa była istotnie mniejsza u chorych leczonych pierwotną angioplastyką balonową w porównaniu z trombolizą przedszpitalną: 3,8% vs 5,5% [43]. Dogłębna analiza wyników dostarcza wielu interesujących spostrzeżeń:

1. Dla chorych z bólem nie dłuższym niż 2 godziny (*early presentation*) opóźnienie PCI wobec trombolizy przedszpitalnej wynosiło tylko **22 minuty**. Oczywiście, że przy tak niewielkim opóźnieniu, PCI jest zawsze lepsza i można się dziwić, że autorzy stosowali leczenie fibrynolityczne, mając do dyspozycji w tak krótkim czasie możliwość wykonania angioplastyki.
2. W grupie pierwotnej angioplastyki wszyscy chorzy mieli PCI lub CABG (100%), nadto leczenie przeciwplatek stosowano u 82%, podczas gdy w grupie

trombolizy przedszpitalnej odpowiednie odsetki wynosiły 47 i 32. W wielu badaniach wspomagające leczenie farmakologiczne chorych leczonych PCI jest lepsze niż u chorych leczonych fibrynolizą przedszpitalną. Końcowe wyniki tego nie ujmują. Fibrynoliza przedszpitalna wymaga również, a nawet przede wszystkim, dobrego wsparcia farmakologicznego.

Przeciwnicy trombolizy przedszpitalnej podkreślają, iż niemały odsetek chorych (około 60% w okresie 30 dni w badaniu CAPTIM) po jej zastosowaniu musi być leczonych PCI. Wiadomo, że jedyną skuteczną metodą stabilizacji blaszki miażdżycowej jest jej pokrycie stentem. Z drugiej strony PCI u większości chorych stosowana jest zbyt późno – tj. po znacznej i nieodwracalnej utracie masy mięśniowej lewej komory. **Z tych powodów tromboliza przedszpitalna i pierwotna angioplastyka nie mogą być traktowane jako metody alternatywne, lecz wzajemnie się uzupełniające w celu uzyskania optymalnego rezultatu leczenia ostrej fazy (*early presentation*) zawału serca.** Przeciwnicy trombolizy, akceptując zasadność powyższego rozumowania, wysuwają kolejny (wątpliwy etycznie) argument o generowaniu kosztów leczenia. Podkreślając wczesną śmiertelność, z reguły pomijają milczeniem dowody na wzrost odległej śmiertelności w następstwie opóźnienia PCI. Zapominają również, że najlepszą metodą zapobiegającą rozwojowi niewydolności krążenia po zawale serca jest terapia najskuteczniej ograniczająca zakres martwicy (negatywna przebudowa lewej komory). W badaniach CAPTIM [44] i USIC Registry [31] odległe wskaźniki przeżywalności były najlepsze w grupie przedszpitalnej fibrynolizy.



Ryc. 2. Wpływ leczenia trombolizą i PCI na śmiertelność wewnątrzszpitalną
Fig. 2. Mortality reduction with pre-hospital fibrinolysis

Krajobraz po ASSENT 4. Farmakomechaniczne leczenie zawału serca: *lyse now stent later*

Jak powszechnie wiadomo, badanie ASSENT 4 [41] zakwestionowało sens stosowania trombolizy przed leczeniem PCI. Pomijając fakt, że w grupie chorych zrandomizowanych w karetkach pogotowia wyniki przedniego podawania TNK były wyraźnie korzystne, łączny rezultat (w całej populacji) dla torowanej angioplastyki był istotnie gorszy. Złożony punkt końcowy wynosił 19% vs 13% ($p < 0,0045$). Nieco większa śmiertelność 90-dniowa nie różniła się istotnie 7% vs 5%. Natychmiast po opublikowaniu wyników ukazały się dwie metaanalizy. W pierwszej E. Keeley [45] wykazała, w przeciwieństwie do pierwotnej angioplastyki, istotny wzrost śmiertelności po angioplastyce torowanej 4,0% vs 5,6% ($p < 0,04$). W drugiej wyraźny wzrost śmiertelności nie był istotny, ale stwierdzono istotny wzrost względnego ryzyka ponownego zawału serca w okresie 90 dni obserwacji o 68% [46]. Nadto w tej metaanalizie dokonano bardzo ciekawego spostrzeżenia: jeżeli w 1. dobie zawału PCI wykonywano rutynowo, ale z pewnym opóźnieniem po leczeniu trombolitycznym, wyniki były porównywalne z pierwotną angioplastyką [46]. W badaniach takich jak SIAM III, GRACIA I, CAPITAL-AMI, w których PCI wykonywano co najmniej po 3 godzinach od skutecznej trombolizy, krótkookresowa śmiertelność wynosiła 3,8%, a zatem była identyczna z rezultatami uzyskanymi przez Keeley w grupie pierwotnej angioplastyki – 4% [46]. Badacze ASSENT 4 podkreślają, że wykonywaniu PCI przed upływem 3 godzin po skutecznej trombolizie towarzyszy istotnie więcej powikłań sercowo-naczyniowych i takie postępowanie nie jest rekomendowane [41]. Po części można to wiązać ze zwiększoną aktywacją układu krzepnięcia bezpośrednio po leczeniu fibrynolitycznym, po części zaś tromboliza wdrożona po 3 godzinach od początku bólu może zaszkodzić poprzez ukrwotoczenie niedokrwiennej martwicy.

W tej sytuacji powinniśmy odróżniać strategię torowanej angioplastyki od farmakologicznego wspomaganie angioplastyki balonowej. W tab. 1. zestawiono istot-

ne różnice między obu strategiami leczenia. W badaniach porównujących obie strategie leczenia kryteria włączenia do ramienia angioplastyki torowanej obejmowały chorych z bólami zawałowym do 6. lub 12. godziny – a zatem w większości z rozwiniętą martwicą zawałową. W farmakologicznym wspomaganie PCI, trombolizę stosujemy tylko w pierwszych 3 godzinach od początku bólu, a zatem w okresie formowania się fali martwicy. W torowanej angioplastyce PCI wykonywano natychmiastowo i obligatoryjnie niezależnie od efektów trombolizy, przy farmakologicznym wspomaganie możemy PCI wykonać w zależności od efektu trombolizy. Obecnie jest to najpoważniejszy problem. Nie dysponujemy badaniami z randomizacją, które ustaliłyby optymalny czas zastosowania PCI. Pośrednio pewne informacje możemy uzyskać z badania GUSTO V. W badaniu tym porównywano skuteczność *retaplase vs retaplase + abciximab*, natomiast PCI wykonywano w zależności od indywidualnej decyzji lekarzy, bez randomizacji i konieczności jej stosowania. PCI zastosowano u części badanej populacji. W analizie retrospektywnej tej podgrupy wykazano, że śmiertelność jednoroczna wynosiła 6,8%, gdy PCI wykonywano do 12. godziny zawału, 3,6% w okresie 24–48 godzin i 3,4% w okresie 48–96 godzin. Najmniejszą śmiertelność (2%) obserwowano, gdy PCI po skutecznej reperfuzji farmakologicznej wykonywano od 5. do 7. dnia po zawale [47]. Z kolei z badania CLARITY-TIMI 28 wiemy, że po skutecznej trombolizie nawet opóźnione wykonanie PCI nie jest obciążone nadmiernym wzrostem powikłań sercowo-naczyniowych, pod warunkiem jednoczesnego stosowania dużych dawek kłopidogrelu [48]. Ocena koronarograficzna u tych chorych dowiodła, że kłopidogrel częściowo zapobiega rekluzji w tętnicy dozawałowej po fibrynolizie (mniejszy odsetek ze skrzepliny), co podtrzymuje sprawną funkcję mikrokrążenia (MBG) w obszarze zawału [49].

W programie gnieźnieńskim w fazie przedszpitalnej – w domu chorego – podajemy TNK, 5000 jednostek heparyny niefrakcjonowanej (UFH), 600 mg kłopidogrelu i kwas acetylosalicylowy. W razie nieskutecznej reperfuzji chorzy natychmiastowo są transportowani

Tabela 1. Porównanie ułatwionej PCI i leczenia farmakologicznego

Table 1. Facilitated PCI vs. pharmaco-mechanical treatment

	Ułatwiona/torowana PCI	Fibrynoliza przedszpitalna Leczenie farmakomechaniczne
Tromboliza i leki przeciwplatekcyjne	6 do 12 godzin od początku bólu	do 3. godziny od początku bólu (pierwszy kontakt – PCI >90–120 minut)
PCI	obligatoryjnie, natychmiastowo u każdego chorego niezależnie od efektu trombolitycznego	zależnie od efektu trombolitycznego: <ul style="list-style-type: none"> • rescue – natychmiastowa tromboliza • od 6. do 24. godziny po skutecznej trombolizie, chorzy wysokiego ryzyka • od 24. do 72. godziny po skutecznej trombolizie, <i>aborted MI</i>

do Poznania, przy skutecznym leczeniu fibrynolitycznym angioplastykę balonową wykonujemy w okresie 48 do 72 godzin od początku zawału. Dotychczasowe wyniki (zakończenie badania w 2008 roku) są zachęcające. Musimy również poczekać na rezultaty dużego międzynarodowego badania STREAM (F Van de Werf, ACC New Orleans 2007) zaprojektowanego specjalnie dla poszukiwania optymalnego czasu wykonania PCI po skutecznej trombolizie. Badanie to rozpocznie się w tym roku. Wyniki ASSENT 4 nie przekreślają zatem leczenia fibrynolitycznego w fazie przedszpitalnej, lecz farmakologiczne wspomaganie PCI trombolizą nabiera innego charakteru.

Odpowiedź na pytanie, czy w 2007 roku nadal potrzebujemy leczenia fibrynolitycznego, jest twierdząca.

- Potrzebujemy leczenia fibrynolitycznego tylko w fazie przedszpitalnej w pierwszych 3 godzinach od początku bólu.
- Tromboliza przedszpitalna jest jedyną skuteczną metodą, gdy PCI nie może być wykonane w okresie 90 minut (120 minut) od pierwszego kontaktu z lekarzem.
- Tromboliza przedszpitalna nie jest alternatywą dla PCI, stanowi integralną część farmakomechanicznego leczenia STEMI. Leczenie interwencyjne powinno być wykonane nie później niż 3 godziny po skutecznej fibrynolizie przedszpitalnej.
- Tromboliza przedszpitalna wymaga wsparcia agresywnym leczeniem przeciwplatek. Obecnie rekomendowane są duże dawki kłopidogrelu.

Trudno jednoznacznie oszacować, jaki odsetek chorych z AMI może skorzystać z takiego leczenia. Powszechnie kiedyś używane określenie „złotej godziny” (ang. *golden hour*) zastępuje nowa metafora o „złotej okazji” (ang. *golden window of opportunity*). Okazji dla chorego, bowiem musi w pierwszych 3 godzinach bólu nawiązać kontakt z lekarzem, który nie tylko umie rozpoznać zawał serca z uniesieniem odcinka ST, ale ocenić również szansę na mechaniczne udrożnienie tętnicy w ciągu 90–120 minut, nadto dysponować właściwym lekiem: TNK z pozostałym wsparciem farmakologicznym. To bardzo szczęśliwy splot okoliczności, który nawet rekomendowany i wprowadzony do powszechnej strategii leczenia – jak przypuszczam – dotyczyłby około 15% chorych z AMI. Warto jednak spróbować.

Piśmiennictwo

1. De Wood MA, Spores J, Notske R i wsp. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902.
2. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
3. Zijlstra F. Angioplasty vs thrombolysis for acute myocardial infarction: a quantitative overview of the effects of interhospital transportation. *Eur Heart J* 2003; 24: 21-23.
4. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P i wsp. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003; 108: 1809-1814.
5. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trial comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 779-788.
6. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986; 397: 402.
7. Lincoff AM, Topol EJ. Illusion of reperfusion: does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? *Circulation* 1993; 87: 1792-1805.
8. Very early thrombolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. The Thrombolysis Early in Acute Heart Attack Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1990; 65: 401-407.
9. Bates ER, Topol EJ. Limitations of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction complicated by congestive heart failure and cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1077-1084.
10. The GUSTO Angiographic Investigators. The comparative effect of tissue plasminogen activator, streptokinase or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-1622.
11. Zijlstra F, Patel A, Jones M i wsp. Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2 h), intermediate (2-4 h) and late (>4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 550-557.
12. Becker RC, Charlesworth A, Wilcox RG i wsp. Cardiac rupture associated with thrombolytic therapy: impact of time to treatment in the Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1063-1068.
13. Silber S, Albertsson P, Aviles FF i wsp. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-847.
14. Widimsky P, Groch L, Zelizko M i wsp. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000; 21: 823-831.
15. Grines CL, Serruys P, O'Neill. Fibrinolytic therapy: is it a treatment of the past? *Circulation* 2003; 107: 2538-2542.
16. Reimer KA, Vander Heide RS, Richard VJ. Reperfusion in acute myocardial infarction: effects of timing and modulating factors in experimental models. *Am J Cardiol* 1993; 72: 136-216.
17. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM i wsp. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977; 56: 786-794.
18. Kloner RA, Rude RE, Carlson N i wsp. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation* 1980; 62: 945-952.
19. Kloner RA, Ellis SG, Lange R i wsp. Studies of experimental coronary artery reperfusion. Effects on infarct size, myocardial function, biochemistry, ultrastructure and microvascular damage. *Circulation* 1983; 68 (2 Pt 2): 18-15.
20. De Luca G, Ernst N, Suryapranata H i wsp. Relation of interhospital delay and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction transferred for primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1361-1363.
21. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003; 92: 824-826.
22. Betriu A, Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am J Cardiol* 2005; 95: 100-101.
23. Gersh BJ, Antman EM. Selection of the optimal reperfusion strategy for STEMI: does time matter? *Eur Heart J* 2006; 27: 761-763.
24. Brodie BR, Hansen C, Stuckey T i wsp. Door-to-balloon time with primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction impacts late cardiac mortality in high-risk patients and patients presenting early after the onset of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 289-295.
25. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu B i wsp. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006; 114: 2019-2025.

26. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F i wsp. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 991-997.
27. De Luca, Suryapranata H, Ottervanger J i wsp. Time to delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction. Every minute of delay counts. *Circulation* 2004; 109: 1223-1225.
28. De Luca G, van't Hof AWJ i wsp. Time-to-treatment significantly affects the extent of ST-segment resolution and myocardial blush in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Eur Heart J* 2004; 25: 1009-1013.
29. Bolognese L, Carrabba N, Parodi G i wsp. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 1121-1126.
30. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A i wsp. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002; 360: 825-829.
31. Danchin N, Blanchard D, Steg G i wsp. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation* 2004; 110: 1909-1915.
32. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW i wsp. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction — executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110: 588-636.
33. Kalla K, Christ G, Karnik R i wsp. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006; 115: 2398-2405.
34. Lesiak M. Pierwotna angioplastyka wieńcowa w leczeniu ostrej fazy zawału serca. Obserwacja wczesna i odległa 988 kolejnych pacjentów leczonych w ramach Wielkopolskiego Programu Leczenia Ostrych Zespołów Wieńcowych. Rozprawa habilitacyjna. Poznań 2006.
35. Boersma E, Maas AC, Deckers J i wsp. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771-775.
36. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald A i wsp. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction. A meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 2686-2692.
37. Björklund E, Stenestrand U, Lindback J i wsp. Pre-hospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27: 1146-1152.
38. Nallamothu B, Antman E, Bates E. Primary percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: does the choice of fibrinolytic agent impact on the importance of time-to-treatment? *Am J Cardiol* 2004; 94: 772-774.
39. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S i wsp. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 108: 2851-2818.
40. Danchin N, Blanchard D, Steg P i wsp. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation*; 110: 1909-1015.
41. 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.
42. B I New lytic study in AMI. ESC, Barcelona 2006.
43. Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L i wsp. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2006; 296: 1749-1756.
44. Leizerowicz A, Touboul P, Bonnefoy E i wsp. CAPTIM Group. Randomized trial of primary versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: one-year survival results. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 suppl. 1: 369A.
45. 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: 579-588.
46. Collet J, Montalescot G, Le May M i wsp. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1326-1335.
47. Kaul P, Chang WC, Lincoff AM i wsp. Optimizing use of revascularization and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction: insights from the GUSTO-V trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 1198-1206.
48. Sabatine M, Cannon Ch, Gibson M i wsp. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2005; 352: 1179-1189.
49. Kirtane AJ, Vafai JJ, Murphy SA i wsp. Angiographically evident thrombus following fibrinolytic therapy is associated with impaired myocardial perfusion in STEMI: a CLARITY-TIMI 28 substudy. *Eur Heart J* 2006; 27: 2040-2045.