

Význam a možnosti reperfuze infarktové tepny před přímou koronární angioplastikou

Stanislav Šimek¹, Michael Aschermann¹, František Holm¹, Jiří Humhal¹, Aleš Linhart¹, Miroslav Pšenička¹, Libor Hemžský¹, Jan Vojáček²

¹II. interní klinika kardiologie a angiologie Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

²Interní klinika fakultní nemocnice Motol a 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

Úvod: Přímá koronární angioplastika (pPTCA) se stává stále častěji metodou volby k reperfuzi infarktové tepny při léčbě akutního infarktu myokardu (AIM). U části nemocných s AIM je infarktová tepna v době pPTCA již otevřena.

Cíl: Zjistit prevalenci otevřené infarktové tepny před pPTCA a posoudit její závislost na dávce heparinu podaného před příjezdem na katetrizační sál. Zhodnotit význam reperfuze infarktové tepny před pPTCA na krátkodobou a dlouhodobou prognózu nemocných.

Metody: Celkem 278 nemocných ošetřených koronární angioplastikou na našem pracovišti v letech 1995–1999 bylo sledováno po dobu 38 ± 12 měsíců. Soubor byl rozdělen do dvou skupin podle přítomnosti (skupina A, n = 33) nebo absence (skupina B, n = 245) průtoku infarktovou tepnou TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) ≥ 2 v době koronarografie provedené před pPTCA. Během sledování byl zjišťován výskyt reinfarktu, městnavého srdečního selhání, vynucené reintervence na koronárních tepnách a mortalita.

Výsledky: Základní charakteristiky nemocných byly v obou skupinách podobné, až na významně vyšší výskyt kardiogenního šoku ve skupině B (11 % vs. 0 %, p = 0,045). Angiografická úspěšnost byla vyšší ve skupině A (dosažení průtoku TIMI ≥ 2 (100 % vs. 89,4 %, p = 0,046). Ejekční frakce levé komory byla nesignifikantně vyšší ve skupině A (52 % vs. 47 %, ns). Maximální naměřené hodnoty kreatinkinázy byly nižší ve skupině A (20 ± 21 vs. 38 ± 29 μkat/l, ns). Ve skupině A byl trend k nižší 30denní mortalitě (0 % vs. 7,8 %, p = 0,09) a k nižší potřebě reintervence na koronárních tepnách (0 % vs. 8,6 %, p = 0,08). Výskyt městnavé srdeční slabosti během 30 dnů po AIM (22,9 % vs. 6,1 %, p = 0,026) a tříletá mortalita (17,1 % vs. 3 %, p = 0,037) byly významně vyšší ve skupině B.

Závěr: Prevalence otevřené infarktové tepny před přímou PTCA byla v našem souboru nižší než v předchozích studiích a nezávislá na dávce heparinu podaného před příjezdem na katetrizační sál. Reperfúze infarktové tepny před pPTCA je spojena s vyšší procedurální úspěšností pPTCA, s menším rozsahem infarktu, s nižším výskytem srdečního selhání, nižší nutností opakované intervence a nižší dlouhodobou mortalitou.

Klíčová slova: přímá koronární angioplastika, reperfuze před intervencí.

INFLUENCE OF INFARCT RELATED ARTERY REPERFUSION BEFORE PRIMARY CORONARY ANGIOPLASTY

Objectives: To investigate the prevalence of total coronary occlusion during the early hours of acute myocardial infarction (AMI). To evaluate the effect of infarct artery reperfusion before primary coronary angioplasty on short-term and long-term prognosis of patients with AMI.

Methods: 278 consecutive patients with AMI treated with primary coronary angioplasty were followed for 38 ± 12 months. The study population was divided into 2 groups according to the presence (group A, n = 33) or absence (group B, n = 245) of infarct related artery TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) flow ≥ 2 on the preintervention angiogram. The occurrence of reinfarction, congestive heart failure, coronary arteries reintervention and death during follow-up were investigated.

Results: Baseline characteristics were similar between the 2 groups. More patient in group B had cardiogenic shock (11 % vs. 0 %, p = 0,045). Success rate of primary PTCA (ability to achieve TIMI ≥ 2) was higher in group A (100 % vs. 89,4 %, p = 0,046). Ejection fraction of left ventricle was insignificantly higher in group A (52 % vs. 47 %, ns), peak levels of creatine kinase were lower in group A (20 ± 21 vs. 38 ± 29 μkat/l, ns). In group A there was a trend to lower 30 day mortality (0 % vs. 7,8 %, p = 0,09), lower need to urgent repeated coronary angioplasty (0 % vs. 8,6 %, p = 0,08) within 30 days. Congestive heart failure within 30 days was more frequent (22,9 % vs. 6,1 %, p = 0,026) and long-term mortality was higher (17,1 % vs. 3 %, p = 0,037) in group B.

Conclusions: Prevalence of infarct related artery reperfusion before primary angioplasty in our population was lower compared to previous studies. Reperfusion of infarct related artery before primary coronary angioplasty is associated with higher procedure success rate, smaller infarct size, lower incidence of congestive heart failure, lower need of urgent revascularization and lower long term mortality.

Key words: primary angioplasty, reperfusion before intervention.

Interv Akut Kardiolog 2002;1:21–27

Úvod

Prognóza nemocných hospitalizovaných pro akutní infarkt myokardu (AIM) se progresivně zlepšila během posledních 30 let zásluhou rozvoje koronárních jednotek⁽¹⁾, zavedení reperfuze terapie^(2,3) a sekundární prevence následných komplikací^(4,5). Přesto AIM stále zůstává vedoucí příčinou morbidit a mortality ve vyspělých zemích. AIM vzniká v 90 % trombotickým uzávěrem koronární arterie nasedajícím na rupturu ateromatózního plátu⁽⁶⁾. Záhy po uzávěru propadají subendokardiální vrstvy myokardu nekróze, ale rozšíření nekrózy na celou tloušťku srdeční stěny může trvat několik hodin. Rychlost šíření a rozsah nekrózy jsou závislé na velikosti povodí uzavřené tepny, na stupni kolaterálního oběhu, na existenci či absenci reziduálního nebo intermitentního průtoku infarktovou tepnou a na metabolických nárocích myokardu⁽⁷⁾.

Hlavním cílem léčby AIM je obnovit průtok infarktovou tepnou dříve, než je nekróza kompletní (transmurální). Je dokázáno, že časná a trvalá perfuze infarktového ložiska vede k záchraně části ohroženého myokardu, ke zmenšení výsledného rozsahu infarktu, ke zlepšení funkce levé komory, snížení rizika srdečního selhání a ke snížení mortality nemocných^(2,8,9). Doba, za kterou je většina postiženého myokardu ireverzibilně poškozena, může být různá, ale u většiny nemocných se pohybuje na hranici třech hodin od vzniku AIM. V této době je benefit reperfuze léčby maximální a každá minuta zpoždění perfuze znamená ztrátu dalšího myokardu. Dosažením perfuze v prvních třech hodinách lze docílit změny z původně hrožícího transmurálního infarktu na netransmurální (non-Q)⁽¹⁰⁾. Čím dříve je průtok koronární tepnou obnoven, tím menší je výsledný rozsah infarktu, tím lepší je výsledná funkce levé komory a tím příznivější je dlouhodobá prognóza⁽¹¹⁾.

V současné době se k otevření infarktové tepny používá nejčastěji léčba fibrinolytická nebo přímá koronární angioplastika (PTCA). Účinnost fibrinolytické léčby byla dokumentována i v poměrně málo sofistikovaných podmínkách, její podání je snadné, nenáročné a rychlé, teoreticky možné okamžitě při přijetí nemocného nebo i během transportu do nemocnice.

Normálního průtoku infarktovou tepnou však současná fibrinolytika dosahují pouze ve 30–55 % případů. Navíc u 5–10 % nemocných s otevřenou tepnou dochází k reokluzi a k reinfarktu a u stejného počtu nemocných k intermitentnímu opakovanému uzávěru infarktové tepny^(12,13). Velkou nevýhodou fibrinolytické léčby je riziko závažného krvácení, které se v současných fibrinolytických studiích vyskytuje až v 1,8 %.

Přímá PTCA je účinnější, vede k otevření infarktové tepny ve více než 90 % při nižším riziku krvácení⁽¹⁴⁾. Provedení je však poměrně náročné a nemocné je často nutné transportovat do zařízení vybavených katetrizační laboratoří i dostatečnou zkušeností.

Již v počátcích rozvoje reperfuze léčby AIM byly provedeny pokusy o kombinaci fibrinolýzy a PTCA, která by mohla odstranit nebo alespoň omezit nevýhody obou metod, tj. relativně nižší účinnost fibrinolytik a riziko zpoždění perfuze myokardu přípravou katetrizačního výkonu či transportem k přímé PTCA. První studie hodnotící kombinaci fibrinolytické léčby s emergentní PTCA však ukázaly, že tato nejen

nepřináší žádné výhody proti samotné fibrinolýze (TIMI-IIA), ale že dokonce vede ke zvýšení mortality nemocných (TAMI-1)^(15,16). Kombinace fibrinolytické léčby a emergentní PTCA poté upadla v nelibost až zapomnění a obě metody se staly zcela oddělenými a soupeřícími reperfuze strategiemi. Příčinou neúspěchu kombinované léčby byla nižší úspěšnost PTCA prováděné po fibrinolýze včetně výskytu „no reflow“ fenoménu, vyšší riziko krvácení (zejména do CNS) a vyšší riziko reuzávěru infarktové tepny. Tyto komplikace stíraly potenciální prospěch z časnější perfuze. Příčinou ischemických komplikací byl zřejmě protrombogenní účinek fibrinolytik způsobený uvolněním trombinu z vazby na fibrinogen a tím, že některá fibrinolytika přímo aktivují krevní destičky.

Nový zájem o kombinaci medikamentózní a katetrizační reperfuze léčby AIM vyvolalo několik recentních studií. Bylo v nich zjištěno, že dojde-li k reperfuzi infarktové tepny ještě před provedením přímé PTCA, jsou akutní výsledky léčby i prognóza nemocných výrazně lepší^(17,18,19). Infarkty jsou menší, s lepším zachováním funkce levé komory, je významně nižší výskyt kardiogenního šoku.

Cíle

1. Zjistit výskyt průchodné infarktové tepny již před přímou PTCA.
2. Zjistit možnou souvislost průchodnosti infarktové tepny před přímou PTCA s dávkou před výkonem podaného heparinu.
3. Zjistit vliv perfuze infarktové tepny před přímou PTCA na procedurální úspěšnost a na prognózu nemocných s AIM.

Metody

Soubor nemocných

Od ledna 1995 do konce roku 1999 bylo na druhé interní klinice Všeobecné fakultní nemocnice v Praze přímou PTCA ošetřeno 278 nemocných. Pro účely této retrospektivní studie byl soubor rozdělen do dvou skupin podle průtoku infarktovou tepnou při iniciační koronarografii. Skupina A – 33 nemocných s průtokem TIMI ≥ 2 (Thrombolysis In Myocardial Infarction), skupina B – 245 nemocných s průtokem TIMI ≤ 1 . Do podrobné analýzy byli zahrnuti všichni nemocní, tj. i nemocní s kardiogenním šokem, nemocní s nehmotným pulzem na femorálních tepnách pro aterosklerotické postižení periferních cév, nemocní s aktivním krvácením například do trávicího traktu, či jinými kontraindikacemi fibrinolytické léčby, tj. nemocní, kteří nejsou zařazováni do randomizovaných studií. Soubor tvoří jednak nemocní přijatí přímo do VFN, jednak nemocní transferovaní z různě vzdálených nemocnic.

Definice a pojmy

Přímá PTCA byla definována jako PTCA provedená bez předchozí fibrinolýzy do 12 hodin po vzniku AIM nebo do 24 hodin od vzniku AIM při trvání klinických nebo EKG známek ischemie myokardu. AIM byl diagnostikován při přítomnosti alespoň dvou ze tří kritérií:

- protrahovaná bolest na hrudi > 30 min
- ST elevace > 1 mm alespoň ve dvou odpovídajících EKG svodech nebo nově vzniklá raménková blokáda

- elevace kardiospecifických enzymů $> 3 \times$ normální hodnota.

V nejasných případech, např. při nediagnostickém EKG, byl AIM dokumentován v katetizační laboratoři nálezem čerstvého uzávěru koronární tepny.

Reinfarkt byl definován jako recidiva bolesti na hrudi trvající > 30 min s ST elevacemi na EKG při angiografickém průkazu uzávěru infarktové tepny a znovuvýšení kardiospecifických enzymů, *reokluze* jako nález průtoku TIMI 0–1 a stenózy $> 90\%$ v předtím průchodné infarktové tepně s průtokem TIMI 2–3, *rekurentní angina pectoris* jako opakované bolesti na hrudi spojené s EKG změnami vyžadující opakované koronarografické vyšetření. Jako *srdeční selhání* byl označen stupeň II až IV oběhové kompenzace dle klasifikace Killip. *Kardiogenní šok* byl definován jako hypotenze nereagující na volumexpanzi, *velké krvácení* jako krvácení s poklesem koncentrace hemoglobinu v krvi $> 20\%$.

Organizace akutního programu

PTCA u AIM: Předpokladem léčby AIM koronární angioplastikou na II. interní klinice VFN bylo zavedení nepřetržité katetizační pohotovostní služby 24 hodin denně, kterou zajišťuje vždy jeden intervenční kardiolog, jedna rtg laborantka a jedna katetizační sestra. Tento katetizační tým je povinen zahájit intervenční výkon v mimopracovní době do 30 minut po zavolání.

Medikace před přímou PTCA

Rutině byla všem nemocným podána kyselina acetylsalicylová (ASA) 400–500 mg p. o. (rozžvýkat) nebo i. v. Před koronární intervencí byl co nejdříve aplikován heparin 5–15 000 jednotek, bolus i. v. U nemocných převážně z jiných nemocnic jsme se snažili, aby dávka alespoň 10 000 jednotek heparinu i. v. byla podána ještě před transportem. Většině nemocných byly podávány nitráty v nitrožilní infuzi, pokud byl systolický krevní tlak > 100 mm Hg.

Srdeční katetrizace

Angiografie byla prováděna ionickými i neionickými kontrastními látkami, dle uvážení provádějícího lékaře. Po identifikaci infarktové tepny diagnostickou koronarografií byla co nejdříve provedena přímá PTCA. Neinfarktová tepna byla angiograficky vyšetřena před nebo po PTCA podle uvážení katetizujícího lékaře. V letech 1995–97 bylo používáno 7–8 F instrumentarium, v letech 1998–99 převážně instrumentarium 6–7 F. Levografie nebyla rutinně prováděna. Přímá PTCA byla provedena vždy, pokud průtok v infarktové tepně byl na úrovni nižší než TIMI 3. V případě průtoku TIMI 3 při přítomnosti významné stenózy bylo rozhodnutí o provedení PTCA na provádějícím lékaři. Důvodem pro neprovedení přímé PTCA byla těsná stenóza nechráněného kmene levé věnčité tepny nebo těžká nemoc tří tepen v případě, že infarktová tepna byla již průchodná. Přímá PTCA nebyla také provedena, pokud byla infarktová tepna příliš tenká. Ve všech ostatních případech přímá PTCA provedena byla. Během intervence byl přidáván heparin tak, aby bylo dosaženo ACT alespoň 300 sekund. PTCA byla považována za úspěšnou, pokud bylo dosaženo průtoku TIMI 2–3 a reziduální stenózy $< 50\%$.

Zavedení dočasné kardiostimulace nebo kontrapulzace bylo na uvážení provádějícího lékaře. V 6 případech byl pro přítomnost trombů v koronární tepně nebo pro špatný průtok použit inhibitor glykoproteinových destičkových receptorů IIb/IIIa – Reopro, v 6 případech streptokináza a ve 3 případech altepláza intrakoronárně.

Léčba po přímé PTCA

Po PTCA byli nemocní hospitalizováni na koronární jednotce nejméně po dobu 48 hodin. Po dobu 24 až 48 hodin byly podávány nitráty a heparin v kontinuální infuzi tak, aby aktivovaný tromboplastinový čas byl zvýšen 2–3 $\times$ nad normu. Poté byl odstraněn tepenný zavaděč a od roku 97 byl po dobu 2–3 dnů podáván nízkomolekulární heparin. Všem nemocným byla podávána ASA v dávce 200 mg denně, nemocným po implantaci stentu byl podáván ticlopidin po dobu 1 měsíce, betablokátory byly podány všem nemocným co nejdříve, pokud nebyly kontraindikovány, ACE inhibitory byly podávány při projevech srdečního selhání, nebo při snížené funkci levé komory (EF $< 45\%$). Ejekční frakce levé komory byla vyšetřena echokardiograficky 3.–5. den po AIM.

Sběr dat

Údaje o průběhu hospitalizace byly získány revizí nemocničních chorobopisů všech nemocných. Výsledky PTCA, tj. reziduální stenóza a průtok infarktovou tepnou před a po PTCA, byly hodnoceny katetizujícími lékaři nebo autorem podle klasifikace TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction). Získané informace byly zaznamenány do speciálních formulářů a z nich přenášeny do databáze PATs v IKEM Praha.

Dlouhodobé sledování

Skupina nemocných, kteří přežili hospitalizační fázi, byla dlouhodobě sledována pomocí ambulantních kontrol, dotazníků a telefonických rozhovorů. Průměrná doba sledování byla 38 měsíců. Byl sledován výskyt reinfarktu, nutnost následné revaskularizace infarktové tepny nebo jiných tepen, výskyt cévních mozkových příhod a mortalita. Celkem 16 % nemocných bylo ztraceno ze sledování. Jejich mortalitní data byla získána porovnáním s centrálním registrem obyvatel České republiky.

Statistické zpracování dat

Při statistickém zpracování dat byly využity následující metody:

1. K popisu sledovaného souboru a podskupin byla použita absolutní čísla, poměrná procenta a základní statistické charakteristiky: průměr, medián a směrodatná odchylka ($\bar{x} \pm SD$).
2. Statistické porovnání základních charakteristik, procedurálních údajů a výsledků léčby mezi jednotlivými podskupinami bylo v případě kategorických veličin provedeno chí-kvadrát testem. K porovnání kontinuálně proměnných veličin mezi skupinami byl použit Studentův nepárový t-test. Za statisticky významné bylo považováno $p < 0,05$.

Analýza dat byla provedena pomocí statistického a grafického programu PATs, Axis Clinical Software, Portland, Oregon, USA.

Výsledky

Základní charakteristiky nemocných v obou skupinách jsou podobné (tabulka 1). Nebyl významný rozdíl v čase od vzniku AIM do začátku intervence. Celkem 11 % nemocných s neprůchodnou tepnou mělo kardiogenní šok, ve skupině s tepnou průchodnou se kardiogenní šok nevyskytl. Dávka heparinu podaného před příjezdem do katetrizační laboratoře se v obou skupinách významně nelišila.

Výsledky léčby a výskyt komplikací během 30 dnů jsou uvedeny v tabulce 2. Angiografická úspěšnost byla statisticky významně vyšší ve skupině nemocných s průchodnou infarktovou tepnou již před PTCA (100 % vs. 89,4 %, $p=0,046$) při nižším počtu implantovaných stentů. Nemocní s uzavřenou infarktovou tepnou před výkonem měli vyšší výskyt srdečního selhání (23 % vs. 6 %, $p=0,026$), trend k častější potřebě opakované emergentní PTCA (8,6 % vs. 0 %) a trend k vyšší 30denní mortalitě (7,8 % vs. 0 %) (graf 1). Průměrná hodnota ejekční frakce levé komory byla vyšší a maximální hodnoty kreatinkinázy v krvi byly nižší ve skupině A, rozdíl však nebyl statisticky významný. Mortalita během tříletého sledování byla významně vyšší ve skupině B (17,1 % vs. 3 %).

Diskuze

Brodie a spol.⁽¹⁷⁾ na souboru 1 500 nemocných pozoroval, že dojde-li k reperfuzi infarktové tepny ještě před provedením přímé PTCA, jsou výsledky PTCA a prognóza nemocných významně lepší. Je významně nižší výskyt kardiogenního šoku, infarkty jsou menší, s lepším zachováním funkce levé komory, méně často je nutné použít kontrapulzaci a dočasnou kardiostimulaci. Třicetidenní mortalita byla u nemocných s průtokem TIMI 2–3 před PTCA také významně nižší (4,8 % vs. 8,9 %) a tento benefit přetrvával i při dlouhodobém sledování po dobu 13 let. Příčinou lepších výsledků byla jednak záchra na větší části infarktem postiženého myokardu dřívější reperfuzí, jednak vyšší procedurální úspěch přímé PTCA (97,4 % vs. 93,8 %), a nižší výskyt periprocedurálních komplikací. Přímá PTCA se jeví při otevřené infarktové tepně technicky jednodušší. Byl pozorován nižší výskyt reperfuzních arytmii, které často nastávají při rychlém otevření infarktové tepny a mohou komplikovat průběh PTCA. Navíc je u již průchodné tepny zřejmě nižší riziko uvolnění velkých trombů a jejich distální embolizace při mechanické rekanalizaci.

Hatada a spol.⁽²⁰⁾ zjistil u nemocných s uzavřenou infarktovou tepnou před přímou PTCA významně vyšší výskyt perikardiálního výpotku jako známky těžšího průběhu AIM ve srovnání s nemocnými, u nichž byla infarktová tepna před intervencí otevřená.

Též ve studii stent PAMI (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction) byl hodnocen vliv průchodné infarktové tepny před přímou PTCA na prognózu nemocných. Ukázalo se, že nemocní s průtokem TIMI 2 až 3 při iniciální angiografii měli nižší mortalitu (1,7 % vs. 4,3 %, $p=0,02$), vyšší akutní ejekční frakci levé komory (49,5 % vs. 47,1 %) a vyšší procedurální úspěšnost přímé PTCA (95,3 % vs. 93,1 %)⁽¹⁸⁾. Ve studii PACT (Plasminogen activator Angioplasty Compatibility Trial)⁽¹⁹⁾ byli nemocní s AIM randomizováni k podání placeba nebo nízké (poloviční) dávky alteplázy před urgentní PTCA. Bylo zjištěno, že nemocní, u kterých byl již

při iniciální angiografii průtok TIMI 3, ať v placebové nebo léčené skupině, měli signifikantně lepší ejekční frakci levé komory při propuštění. I data ze starších intrakoronárních fibrinolytických studií dokumentují, že nejlepších výsledků bylo dosaženo u nemocných s otevřenou infarktovou tepnou již před podáním fibrinolýzy^(21, 22, 23).

V této studii jsme prokázali, že nemocní, kteří měli alespoň zčásti obnovený průtok infarktovou tepnou již před přímou PTCA měli méně nežádoucích příhod – nižší mortalitu.

Výskyt otevřené infarktové tepny v naší studii byl přibližně 12 %, což je méně, než v předchozích studiích^(17, 20, 24). Příčinou je pravděpodobně určitá selekce pacientů, kteří jsou do našeho centra k přímé PTCA odesíláni.

Na našem souboru jsme prokázali, že nemocní s AIM, kteří mají infarktovou tepnu průchodnou již před přímou PTCA, mají vyšší procedurální úspěšnost, méně často srdeční selhání a nižší tříletou mortalitu.

Uvedená data ukazují, že pokud je otevření infarktové tepny dosaženo již před reperfuzní léčbou, výsledky jsou podstatně lepší. Měla by proto vést k hledání nových léčebných postupů, které povedou alespoň k částečnému obnovení koronárního průtoku ještě před zahájením přímé PTCA nebo i fibrinolytické léčby.

Optimální reperfuzní režim pro podání před PTCA by měl být rychle a jednoduše aplikovatelný, nejlépe ještě záchrannou službou před příjezdem do nemocnice, měl by co nejdříve a v co možná největší míře vést k reperfuzi infarktové tepny. Zároveň nesmí zvyšovat riziko komplikací PTCA, resp. musí být „přátelský“ pro katetrizační laboratoř.

Fibrinolytika první generace (streptokináza) v době čekání na přímou PTCA, jak již bylo řečeno výše, nelze použít pro vyšší riziko krvácivých a ischemických komplikací při intervenci i po ní. Současné studie s moderními fibrinolytiky typu t-PA ukazují, že úspěšnost a riziko komplikací „rescue“ PTCA provedené bezprostředně po neúspěšné fibrinolýze jsou srovnatelné s přímou PTCA a že kombinace fibrinolýzy s akutní PTCA není třeba se obávat. Jednou z největších studií tohoto druhu byla již zmíněná studie PACT⁽¹⁹⁾, v níž podání redukované dávky alteplázy před urgentní PTCA vedlo proti placebu (všichni nemocní byli léčeni ASA a heparinem) k vyšší frekvenci průchodné infarktové tepny před PTCA (průtok TIMI 3 bylo během průměrného času 49 minut dosaženo v 33 % vs. 15 %). Úspěšnost PTCA ani počet komplikací přitom nebyly podáním alteplázy ovlivněny. Nemocní s průchodnou infarktovou tepnou již před PTCA měli signifikantně vyšší ejekční frakci levé komory.

Je pravděpodobné, že na lepších výsledcích rescue PTCA v současných studiích ve srovnání se studiemi dřívějšími se podílí též vývoj katetrizačních technik, zejména použití stentů. V soulase s tím však nejsou výsledky studie PRAGUE, která probíhala v letech 1997–99. Kombinace fibrinolytické léčby streptokinázou a následné rescue PTCA byla v této studii spojena s výrazně horšími výsledky než přímá PTCA, s vyšší mortalitou a vyšším rizikem reinfarktu. Riziko reinfarktu po rescue PTCA bylo překvapivě nejvyšší právě po implantaci stentu⁽²⁵⁾.

Také jiné látky než fibrinolytika mohou vést k rekanalizaci uzavřené tepny před koronární angioplastikou u AIM.

Standardně se používá ASA. Její příznivý efekt na rekanalizaci infarktové tepny a na prognózu nemocných s AIM je jednoznačně prokázán např. ve studii ISIS-2 (International Study on Infarct Survival)⁽⁸⁾ a měla by proto být co nejdříve každému nemocnému s AIM podána. Často se současně s ASA aplikuje nefrakcionovaný heparin. Obecně se udává, že heparin nemá efekt na trombin vázaný v trombu, to však nemusí být pravidlem v případě trombu velmi čerstvého. Heparin by mohl posunem koagulační rovnováhy na stranu antikoagulace vést k jeho zmenšení. Příznivý efekt heparinu na průchodnost infarktové tepny byl prokázán u nemocných s AIM léčených tkáňovým aktivátorem plazminogenu, a je proto v této kombinaci standardně používán^(26, 27, 28). Ve studii LATE (Late Assessment of Trombolytic Efficacy) byla aplikace heparinu s ASA spojena s 8,7 % mortalitou, zatímco při léčbě samotnou ASA byla mortalita 12,9 %. Tento efekt nebyl závislý na užití fibrinolytické léčby⁽²⁹⁾. Naproti tomu ve studii ISIS-2 ve skupině nemocných léčených ASA bez fibrinolytik léčba heparinem nevedla k lepšímu přežití.

Význam heparinu pro zprůchodnění infarktové tepny před PTCA nebo před fibrinolýzou však dosud není zcela jasný. Kombinace ASA a nefrakcionovaného heparinu v dávce 5–10 tis. jednotek i. v. vede k rekanalizaci infarktové tepny do 90 minut ve 20 % a k průtoku TIMI 3 pouze v 10 %^(30, 31, 32). Je otázka, do jaké míry je v těchto případech rekanalizace infarktové tepny spontánní. Ve starých studiích hodnotící efekt intrakoronárně podané streptokinázy, kdy podávání ASA a

heparinu nebylo běžné, byla totiž průchodná infarktová tepna v době koronarografie pozorována také v 15–20 %⁽³³⁾.

Určitou naději se zdála být vysoká dávka nefrakcionovaného heparinu. Ve dvou malých studiích^(31, 32) vedlo totiž použití dávky 300 jednotek heparinu na 1 kg váhy intravenózně spolu s ASA před přímou PTCA k rekanalizaci infarktové tepny až v 51 % během 85 minut (průtok TIMI 2 + 3). Následná studie HEAP (Heparin in EARly Patency) na velkém počtu nemocných s AIM však toto pozorování nepotvrdila. Počet rekanalizovaných tepen v době angiografie byl v této studii ve skupině s nízkou i ve skupině s vysokou dávkou heparinu shodný – cca 20 %⁽³⁴⁾. Studie HEAP také ukázala, že heparin byl při reperfuzi infarktové tepny úspěšný, pokud byl podán velmi brzy po vzniku AIM (do 2 hodin). Zdá se tak, že čerstvý trombus by skutečně mohl být pro heparin přístupný.

Dosud není známo, jaký potenciál mohou mít při otevírání infarktové tepny nízkomolekulární hepariny (NMH). V souvislosti s fibrinolytickou léčbou vedou NMH při srovnání s nefrakcionovaným heparinem ke snížení výskytu reuzávěrů infarktové tepny a ke snížení rizika reinfarktu^(35, 36). Při intravenózním podání mají okamžitý nástup účinku a proti standardnímu heparinu mají řadu výhod. Jsou biologicky lépe dostupné, mají lépe předpověditelný antikoagulační účinek nezávislý na koncentraci heparin neutralizujících plazmatických bílkovin. Minimální interakce s krevními destičkami snižuje riziko heparinem vyvolané

Tabulka 1. Základní charakteristiky nemocných

	A IRA průchodná n=33		B IRA neprůchodná n=245		
čas vzniku AIM – intervence	215 min		239 min		ns
věk (roky)	59 + 13		60 + 12		ns
	n	%	n	%	
ženy	9	27,3	61	24,9	ns
diabetes mellitus	6	18,2	61	24,9	ns
art. hypertenze	11	33,3	101	41,2	ns
kuřák	13	39,4	107	43,7	ns
exkuřák	9	27,3	64	26,1	ns
hyperlipoproteinemie	13	39,4	93	38	ns
stp. IM	4	12,1	31	12,7	ns
stp. IM stejné lokalizace	2	6,1	23	9,4	ns
kontraindikace fibrinolýzy	2	6,1	19	7,8	ns
přední IM	17	51,5	121	49,4	ns
IM pravé komory	1	3	15	6,1	ns
BLRT	0	0	2	0,8	ns
stp. CABG	0	0	5	2	ns
stp. PTCA	0	0	3	1,2	ns
stenóza kmene ACS	0	0	7	2,9	ns
3 VD	9	27,3	62	25,3	ns
RIA = infarktová tepna	17	51,5	120	49	ns
plicní edém při přijetí	6	18,2	43	17,6	ns
šok při přijetí	0	0	27	11	0,045
stav po KRP	3	9,1	15	6,1	ns

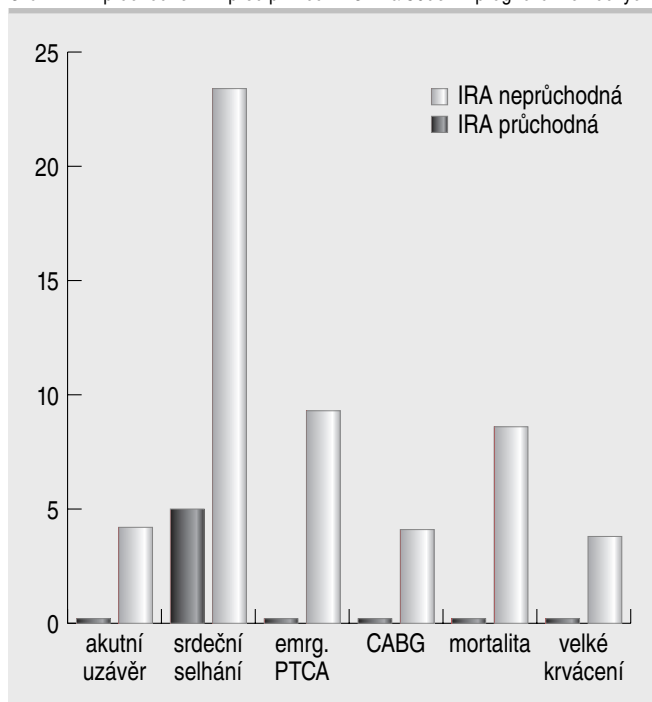
IRA=infarktová tepna, CABG=aortokoronární bypass, IM=infarkt myokardu, ACS=arteria coronaria sinistra, RIA=ramus interventricularis anterior, KRP=kardiopulmonální resuscitace, 3VD=nemoc 3 tepen

Tabulka 2. Výsledky přímé PTCA, 30d. komplikace, mortalita během sledování – uzavřená vs. otevřená infarktová tepna před intervencí

	A IRA průchodná n=33		B IRA neprůchodná n=245		
heparin před PTCA (I.U.)	5000		4600		ns
max. CK (mkat/l)	20 ± 21		38 ± 29		ns
ejekční frakce levé komory (%)	52 ± 11		47 ± 10		ns
	n	%	n	%	
angiografická úspěšnost	33	100	219	89,4	0,046
rekurentní AP	2	6,1	17	6,9	ns
akutní uzávěr do 24 h	0	0	9	3,7	ns
subakutní uzávěr	0	0	4	1,6	ns
krvácení velké	0	0	8	3,3	ns
krvácení malé	1	3	5	2	ns
recidiva AIM	0	0	3	1,2	ns
cévní mozková příhoda	0	0	2	0,8	ns
srdeční selhání	2	6,1	56	22,9	0,026
umělá plicní ventilace	1	3	8	3,3	ns
KRP během výkonu	0	0	9	3,7	ns
emergentní PTCA	0	0	21	8,6	0,08
emergentní CABG	0	0	3	1,2	ns
transfuze	0	0	4	1,6	ns
implantace stentu	13	39,4	128	52,2	ns
úmrť do 24 h	0	0	6	2,4	ns
úmrť do 30 dnů	0	0	19	7,8	0,097
mortalita 38±12 měsíců	1	3	42	17,1	0,039

IRA=infarktová arterie, TIMI=klasifikace průtoku dle studií TIMI, AP=angina pectoris, AIM=akutní infarkt myokardu, CMP=cévní mozková příhoda, KRP=kardiopulmonální resuscitace, PTCA=perkutánní koronární angioplastika, CABG=aortokoronární bypass

Graf 1. Vliv průchodné IRA před přímou PTCA na 30denní prognózu nemocných



aktivace destiček či trombocytopenie. Tyto výhody by mohly vést k vyšší účinnosti a bezpečnosti NMH proti heparinu standardnímu při podání před PTCA.

Nové možnosti se otevírají při použití inhibitorů destičkových glykoproteinových receptorů IIb/IIIa (GP IIb/IIIa). Abciximab (chimerická monoklonální protilátka proti GP IIb/IIIa) podaný před přímou PTCA indukuje proces rekanalizace během 10 minut od podání⁽³⁷⁾. Ve studii GRAPE pilot (Glycoprotein Receptor Antagonist Patency Evaluation) vedlo podání kombinace abciximab + ASA + 5 000 jednotek heparinu i. v. před přímou PTCA v souboru 60 nemocných k otevření infarktové tepny ve 40 % a k obnově průtoku TIMI III ve 20 % (průměrná doba mezi podáním a intervencí byla 45 min)⁽³⁸⁾. Při podání abciximab ve studii ADMIRAL co nejdříve před plánovanou přímou PTCA došlo k reperfuzi infarktové tepny ještě před intervencí ve srovnání s placebem ve 25,8 % vs

10,8 %, $p=0,006$ (všichni nemocní byli léčeni ASA a heparinem v dávce 70 U/kg)⁽³⁹⁾.

Ještě lepších výsledků by mohlo být dosaženo kombinací inhibitorů GP IIb/IIIa destičkových receptorů a fibrinolytik. Současné fibrinolytické a antitrombotické působení by jednak mělo vést k rychlejší a účinnější rekanalizaci infarktové tepny, jednak k eliminaci obávaného protrombotického působení fibrinolytik při případné rescue PTCA. Použití nižších dávek fibrinolytik by navíc mohlo snížit riziko krvácení. Velmi optimistických výsledků bylo v tomto ohledu dosaženo ve studii TIMI 14. Při kombinaci poloviční akcelerované dávky t-PA a Reopro (abciximab) byl pozorován průtok TIMI 3 infarktovou tepnou v 60. minutě po podání u 72 % a v 90. minutě u 77 % nemocných. K otevření infarktové tepny došlo v 91 % resp. v 94 %⁽⁴⁰⁾. Počet krvácivých komplikací se ve skupině léčených kombinací t-PA + abciximab neliší proti skupině léčených pouze t-PA. Podobných výsledků bylo dosaženo ve studiích SPE-ED (Strategy for Enhancement in the Emergency Department) a GUSTO-V (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) testující kombinaci reteplasy + abciximab⁽⁴¹⁾. Studie ASSENT-3 naopak ukázala že kombinace tenecteplasy s enoxaparinem přináší lepší výsledky než kombinace tenecteplasy + abciximab⁽³⁶⁾.

Budoucí reperfuční léčbou před PTCA u AIM se mohou stát též nově vyvíjená hybridní fibrinolytika. Delší poločas těchto nových látek umožňuje jednoduché podání jednorázovou injekcí. Menší velikost molekul by měla umožnit lepší pronikání do trombu a zvýšit tak rychlost a účinnost. Při štěpení fibrinu by se neměl z vazby na fibrinogen uvolňovat trombin, který je odpovědný za prokoagulační efekt některých fibrinolytik. Nová fibrinolytika by neměla aktivovat destičky, měla by být rezistentní vůči inhibitorům, jako je např. PAI-1. Měla by být specifická pro fibrin, tzn. nesnižovat hladinu fibrinogenu, což je podkladem krvácivých stavů po fibrinolytické léčbě.

Pokud se naděje a předpoklady vkládané do těchto nových preparátů, jako je například Amediplasa, vyplní, budou mít zřejmě potenciál stát se prostředkem k rychlému, alespoň částečnému otevření infarktové tepny ještě před přímou PTCA, resp. facilitovanou PTCA.

Literatura

1. Brown KW, Mac Millan RL, Forbath N, et al. Coronary unit: an intensive care centre for acute myocardial infarction. *Lancet* 1963;2:349–352.
2. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:397–401.
3. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673–682.
4. The Beta Blocker Pooling Project Research Group. The Beta Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in postinfarction patients. *Eur Heart J* 1988;9:8–16.
5. Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group. A randomized, controlled trial of aspirin in persons recovered from a myocardial infarction. *JAMA* 1980;243:661–669.
6. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897–902.
7. Reimer KA, Jennings RB. The wavefront phenomenon of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest* 1979;40:633–644.
8. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349–360.

9. French JK, Hyde TA, White HD. Left ventricular function following thrombolytic therapy for myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 1998;11:9–18.
10. Gregor P, Widimský P, et al. *Kardiologie*, 2. vydání, Galén Praha:1999:190.
11. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR Jr, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995;91:1923–1928.
12. White HD, Van de Werf FJJ. Clinical cardiology: new frontiers: thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1632–1646.
13. Nijland F, Kamp O, Verheugt FW, Veen G, Visser CA. Long-term implications of reocclusion on left ventricular size and function after successful thrombolysis for first anterior myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:111–117.
14. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997;278:2093–2098.
15. Topol EJ, Califf RM, George BS, et al. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987;317:581–588.
16. Simoons ML, Arnold AER, Betriu A, et al. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet* 1988;1:197–203.

17. Brodie B, Thomas D, Stuckey, MD, Charles Hansen, MA, and Denise Muncy, RN. Benefit of Coronary Reperfusion Before Intervention on Outcomes After Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2000;85:13-18.
18. Gustafson JG, Cox D, Garcia E, et al. Spontaneous patency in the early hours of AMI: incidence, predictors and prognostic implications (abstr). *Circulation* 1998;98(suppl 1):1-22.
19. Ross AM, Coyne KS, et al. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1954-1962.
20. Hatada K, Sugiura T, Kanihata H, et al. Clinical significance of coronary flow to the infarct zone before successful primary PTCA in acute myocardial infarction. *Chest* 2001;120:1959-1963.
21. Leiboff RH, Katz RJ, Wasserman AD, et al. A randomized, angiographically controlled trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984;53:404-407.
22. Rogers WJ, Hood WP, Mantle JA, et al. Return of left ventricular function after reperfusion in patients with myocardial infarction: importance of subtotal stenoses or intact collaterals. *Circulation* 1984;69:338-349.
23. Brodie BR, Weintraub RA, Hansen CJ, et al. Factors that predict improvement in left ventricular ejection fraction after coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1987;13:372-380.
24. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897-902.
25. Widimský P, Groch L, Želízko M, Aschermann M, Bednář F. 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 catheterisation laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000;21(10):823-831.
26. Hsia J, Hamilton WP, Kleiman N, Roberts R, Chaitman BR, Ross AM. A comparison between heparin and low-dose aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;323:1433-1437.
27. Bleich SD, Nichols T, Schumacher RR, Cooke DH, Tate DA, Teichman SL. Effect of heparin on coronary arterial patency after thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:1412-1417.
28. Bono D de, Simoons ML, Tijssen J, et al. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomized double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J* 1992;67:122-128.
29. LATE Study Group. Late assessment of thrombolytic efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:759-766.
30. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 1987;76:142-154.
31. Verheugt FWA, Marsh RC, Veen G, Liem A, Zijlstra F. High-dose bolus heparin as initial therapy prior to primary angioplasty for acute myocardial infarction: results of the HEAP pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:289-293.
32. Braga JC, Esteves FP, Esteves JP, et al. Confirmation that heparin is an alternative means of promoting early reperfusion. *Coron Artery Dis* 1998;9:335-338.
33. Simoons ML, Van den Brand M, De Zwaan C, et al. Improved survival after early thrombolysis in acute myocardial infarction: a randomized trial by the Interuniversity Cardiology Institute in The Netherlands. *Lancet* 1985;2:578-581.
34. Liem A, Zijlstra F, Ottervanger JP, Hoorntje JC, Suryapranata H. High dose heparin as pretreatment for primary angioplasty in acute myocardial infarction: the Heparin in Early Patency (HEAP) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000 Mar 1;35(3):600-604.
35. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, et al. A randomized comparison of low-molecular-weight-heparin enoxaparin and unfractionated heparin adjunctive to t-PA thrombolysis and aspirin (HEART II). *Circulation* 2001;104:648-652.
36. Van de Werf F, Armstrong PW, Granger C, et al. Efficacy and safety of tecteplase in combination with enoxaparin, abciximab or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2000;358:605-613.
37. Gold HK, Garabedian HD, Dinsmore RE, et al. Restoration of coronary flow in myocardial infarction by intravenous chimeric 7E3 antibody without exogenous plasminogen activators: observations in animals and humans. *Circulation* 1997;95:1755-1759.
38. Merkhof L, Zijlstra F, Olsson H, et al. Abciximab in the Treatment of Acute Myocardial Infarction Eligible for Primary Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Results of the Glycoprotein Receptor Antagonist Patency Evaluation (GRAPE) Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1528-1532.
39. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al. for the ADMIRAL investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895-1903.
40. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, et al. For the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 Investigators. Abciximab facilitates the rate and the extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. *Circulation* 1999;99:2720-2732.
41. Ohman EM. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. Strategies for patency enhancement in the emergency department (SPEED) group. *Circulation* 2000;101(24):2788-2794.

*MUDr. Stanislav Šimek, CSc., II. interní klinika VFN,
U nemocnice 2, 128 08 Praha 2, e-mail: ssimek@lfl.cuni.cz*

KLINICKÁ FYZIOLOGIE KREVNÍHO OBĚHU

Třetí přepracované a rozšířené vydání

Pořadatelé: prof. MUDr. Zdeněk Fejfar, DrSc., doc. MUDr. Ivo Přerovský, DrSc.

ISBN 80-7262-130-0, 336 stran, 890,- Kč, barevné, formát 195×280 mm, vázané

Zkušeni autoři a pořadatelé připravili třetí vydání publikace, která spojuje klinickou fyziologii s patologickými situacemi u člověka. Monografie ukazuje principy, jimiž se řídí krevní oběh u zdravého člověka, a jak se tyto principy mění při významných onemocněních ze zevních a vnitřních příčin i při vrozených poruchách srdce a cév. Nové vydání bylo podstatně přepracováno a rozšířeno, nechybějí ani indikace k terapii základních onemocnění. Obsah monografie do značné míry ovlivnily i změny ve struktuře kardiovaskulárních onemocnění, proto jsou v tomto vydání v popředí staté o ateroskleróze, o vaskulární trombóze a o systémové plicní hypertenzi. Na ně navazují druhotné poruchy srdce. Nejvíce nových poznatků se získalo v posledních letech o patogenezi a léčbě ICHS, mozkových cévních příhod, srdečního selhávání a poruch rytmu. Objevily se nové pohledy na vývoj koronární cirkulace, na poškození myokardu při reperfúzi a také na možnosti adaptace srdce na hypoxii. Každá kapitola je zpracována monograficky s literárními odkazy.

