

PODÁNÍ TIROFIBANU PŘED TRANSPORTEM K PŘÍMÉ ANGIOPLASTICE

Ivana Šantrůčková¹, Ivo Varvařovský², Aleš Herman², Vladimír Rozsival², Petr Vojtíšek³, Josef Málek⁴, Ivana Kellnerová⁵

¹Interní oddělení, Nemocnice Ústí nad Orlicí

²Kardio-Troll, pracoviště invazivní kardiologie, Krajská nemocnice, Pardubice

³Kardiologická klinika, Krajská nemocnice, Pardubice

⁴Interní oddělení, Nemocnice Havlíčkův Brod

⁵Interní oddělení, Nemocnice Svitavy

V retrospektivní observační studii za období leden–říjen 2003 autoři srovnávají angiografické ukazatele skupiny nemocných, léčených již před transportem k přímé angioplastice (dPCI) inhibitorem destičkových receptorů GP IIb/IIIa tirofibanem (skupina A, 24 nemocných) s ostatními pacienty bez této léčby (skupina B, 210 nemocných). Obě skupiny nemocných jsou srovnatelné z hlediska věku, pohlaví, výskytu léčeného diabetes mellitus a předchozího infarktu myokardu. Doba od začátku bolesti do zahájení PTCA se nelišila (4,4 hod. vs 4,3 hod., $P=NS$). Rozdíl byl v rozsahu koronární aterosklerózy, nemocní ve skupině léčené inhibitory GP IIb/IIIa měli větší počet nemocných koronárních tepen (1,87 vs 1,24, $p < 0,001$).

Koronární průtok podle TIMI klasifikace byl před zahájením PCI v obou skupinách srovnatelný (TIMI 0 66,7 % vs. 70,5 %, $P=NS$). Po provedení koronární intervence bylo dosaženo normálního koronárního průtoku rovněž u srovnatelného počtu nemocných (83,3 % vs. 92,8 %, $P=NS$). Mortalita obou skupin nemocných se rovněž významně nelišila (4,2 % vs 5,0 %, $P=NS$). Závěr: Podání tirofibanu před transportem k přímé angioplastice pro akutní infarkt myokardu nebylo z hlediska angiografických a klinických výsledků přínosné.

Klíčová slova: přímá angioplastika, akutní infarkt myokardu, inhibitory GP IIb/IIIa, tirofiban.

TIROFIBAN ADMINISTRATION BEFORE TRANSPORT TO DIRECT ANGIOPLASTY

In a retrospective 9-month study, we evaluated angiographic parameters in patients treated with tirofiban before transport to direct PCI (group A, 24 patients) and in patients with standard treatment with aspirin and heparin alone (group B, 210 patients). Both groups were comparable in age, gender, presence of diabetes mellitus and previous myocardial infarction. Time from onset of chest pain to direct angioplasty was not different (4.4 hrs vs. 4.3 hrs, $P=NS$). There was no significant difference in TIMI flow before direct angioplasty (TIMI 0 66.7 % vs. 70.5 %, $P=NS$) nor after this procedure (TIMI 3 83.3 % vs. 92.8 %, $P=NS$). In-hospital mortality was comparable in both groups (4.2 % vs. 5.0 %, $P=NS$).

Conclusion: Tirofiban administration before transport to direct angioplasty led to similar angiographic results compared to standard treatment with heparin and aspirin alone.

Key words: direct angioplasty, acute myocardial infarction, GP IIb/IIIa inhibitors, tirofiban.

Interv Akut Kardiolog 2004;3:67–69

Úvod

Retrospektivní hodnocení studie ADMIRAL prokázalo významné snížení mortality u nemocných, kde bylo podávání inhibitorů GP IIb/IIIa zahájeno již před transportem k direktní PTCA, ve srovnání s nemocnými, u kterých tato léčba byla započata až na katetizačním sále⁽¹⁾. Vysvětlením takového efektu může být příznivá změna složení arteriálního trombu před vlastní mechanickou intervencí. Abciximab významně snižuje velikost destičkových shluků a zvyšuje přístupnost fibrinových vláken ve sraženině pro endogenní fibrinolýzu⁽²⁾.

V současné době je velká pozornost v léčbě akutního infarktu myokardu věnována rozvoji koncepce facilitované přímé angioplastiky a jedním ze studovaných postupů je právě přidání inhibitorů GP IIb/IIIa ke konvenční léčbě před transportem k přímé PCI.

Výsledky pilotních studií na malých počtech vybraných pacientů jsou povzbudivé^(3, 4, 5, 6).

Cílem naší retrospektivní studie bylo zhodnocení takového postupu v neselektované populaci nemocných, převážně z jiných nemocnic k přímé angioplastice pro akutní infarkt myokardu na katetizační pracoviště.

Metodika

Ve sledovaném období od ledna do října 2003 bylo v katetizační laboratoři Krajské nemocnice v Pardubicích ošetřeno 234 nemocných přímou angioplastikou pro akutní infarkt myokardu.

U 24 pacientů byla před zahájením převozu sanitním vozem zahájena léčba inhibitorem destičkových receptorů GP IIb/IIIa tirofibanem (bolus 25 µg/kg i. v. a následně infuze 0,15 µg/kg/min i. v.). Jednalo se o konzekutivní nemocné, ode-

slané k přímé angioplastice ze dvou nemocnic, které měly dostupné inhibitory GP IIb/IIIa. Všichni nemocní, kteří ve sledovaném období byli odesláni k přímé angioplastice z těchto nemocnic a neměli kontraindikaci k podání inhibitoru GP IIb/IIIa byli léčeni tímto způsobem. Léčba tirofibanem byla doplněna o bolusové podání heparinu (70 IU/kg i. v.) a kyseliny acetylsalicylové (Aspegic 500 mg i. v.). Ostatní nemocní byli léčeni před transportem standardně bolusovým podáním heparinu (100 IU/kg i. v.) a kyseliny acetylsalicylové (Aspegic 500 mg i. v.).

Koronární tepny, jejichž poškození vedlo k akutnímu infarktu myokardu (dále „infarktové tepny“) byly v obou skupinách nemocných zastoupeny rovnoměrně (grafy 1, 2). Ve skupině nemocných, léčených standardním způsobem, bylo poškození ramus interventricularis anterior (RIA) přítomno v 78 případech, poškození ra-

Článek přijat redakcí: 6. 1. 2004
Článek přijat k publikaci: 5. 2. 2004

MUDr. Ivana Šantrůčková
Interní oddělení, Nemocnice Ústí nad Orlicí, Čs. armády 1076, 562 18, Ústí nad Orlicí
e-mail: ivana.santruckova@seznam.cz

Tabulka 1. Koronární průtok před zahájením přímé angioplastiky

TIMI průtok	A (n=24)	B (n=210)	P
0	16 (66,7 %)	155 (70,5 %)	NS
1	2 (8,3 %)	14 (6,4 %)	NS
2	5 (20,8 %)	24 (10,9 %)	NS
3	1 (4,2 %)	27 (12,3 %)	NS

Tabulka 2. Koronární průtok po provedení přímé angioplastiky

TIMI průtok	A (n=24)	B (n=210)	P
0	1 (4,2 %)	5 (2,3 %)	NS
1	0	3 (1,4 %)	NS
2	3 (12,5 %)	8 (3,6 %)	NS
3	20 (83,3 %)	204 (92,7 %)	NS

mus circumflexus (RC) v 59 případech, postižení pravé koronární tepny (ACD) v 71 případě a postižením kmene levé koronární tepny (LM) ve dvou případech. Ve skupině nemocných s podáním tirofibanu před transportem bylo příčinou postižení RIA v 10 případech, postižení RC v 5 případech a ACD v 9 případech.

Srovnali jsme skupinu nemocných, léčených před transportem a během něho tirofibanem (skupina A, 24 pacientů) a skupinu standardně ošetřených (skupina B, 210 pacientů). Hodnotili jsme průtok koronární tepnou podle TIMI klasifikace před zahájením dPCI a po skončení koronární intervence. Srovnali jsme počet úmrtí v obou skupinách.

Výsledky

Doba od začátku bolesti do zahájení PTCA se nelišila (4,4 hod. vs 4,3 hod., $P=NS$). Před zahájením dPCI byl průtok v koronární tepně srovnatelný v obou skupinách nemocných, a to v celém spektru hodnot TIMI klasifikace (tabulka 1). Úplná absence (TIMI 0 A – 66,7 % vs B – 70,5 %, $P=NS$) i přítomnost příznivého (TIMI 2,3 A – 25,0 % vs B – 23,2 %, $P=NS$) nebo zcela normálního (TIMI 3 A – 4,2 % vs B – 12,3 %, $P=NS$) koronárního průtoku byla zjištěna ve statisticky srovnatelném zastoupení v obou hodnocených skupinách.

Po provedení koronární intervence byly zjištěny rovněž statisticky nevýznamné rozdíly mezi oběma léčebnými skupinami (tabulka 2). Zcela normální koronární průtok po dPCI měli nemocní léčení tirofibanem ve 20 případech (83,3 %), zatímco konvenčně léčení pacienti ve 204 případech (92,8 %).

Ve skupině léčené tirofibanem zemřel během hospitalizace jeden nemocný (4,2 %), ve skupině konvenčně léčených nemocných jsme zaznamenali 11 úmrtí (5,0 %). Rozdíl v mortalitě není rovněž statisticky významný, ale spolehlivost takového závěru je omezena malým počtem hodnocených případů.

Diskuze

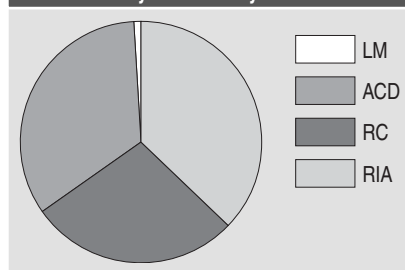
V rozvoji akutního infarktu myokardu hraje dominující patofyziologickou úlohu zpravidla

destičkový trombus, nasedající na nestabilní koronární lézi. Podání inhibitorů destičkových receptorů GP IIb/IIIa je proto dobře zdůvodněným terapeutickým zásahem. Klinické potvrzení tohoto předpokladu přinesly randomizované klinické studie, které prokázaly významné snížení nefatálních infarktů myokardu a opakovaných urgentních revaskularizací, pokud byla konvenční léčba přímou angioplastikou doplněna o podání inhibitorů GP IIb/IIIa⁽⁷⁾. Při retrospektivní analýze studie ADMIRAL bylo zjištěno, že v případě zahájení léčby abcximabem před dosažením katetrizačního sálu bylo snížení kombinovaného ukazatele úmrtí, nefatálního infarktu myokardu a urgentní revaskularizace významné (2,5 % vs 21,1 %, $P<0,05$), zatímco při zahájení léčby na katetrizačním sále byla již tato redukce proti placebu statisticky nevýznamná (8,3 % vs 12,4 %, $P=NS$). Teoretickým podkladem může být příznivá změna architektury trombu, prokázaná právě v laboratorní části této studie⁽²⁾.

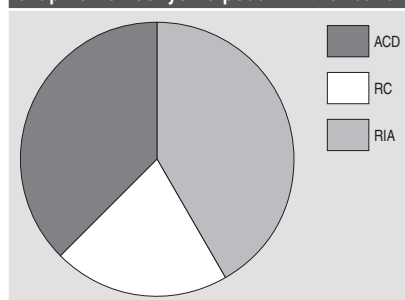
Léčba akutního infarktu myokardu se v současnosti stává polem hledání optimálního mechanického a farmakologického přístupu. Existuje neutuchající snaha využít dobu transportu k přímé angioplastice pro farmakologickou léčbu, která by měla usnadnit následné mechanické ošetření infarktové cévy (koncepte „facilitované PCI“). Hledání optimální farmakologické léčby pro dobu před angioplastikou musí zohlednit nejen její účinnost (zlepšení perfuze epikardiální i mikrovaskulární části koronárního řečiště před a po dPCI), ale zároveň i její bezpečnost a slučitelnost s následným invazivním zákrokem (riziko lokálních a celkových krvácivých komplikací, interakce s trombocyty, možnost „rebound“ fenoménu). Mezi četnými testovanými postupy si významné místo začíná získávat doplnění konvenční léčby (heparin, inhibitor cyklooxygenázy) izolovaným podáním inhibitorů destičkových receptorů GP IIb/IIIa, a to právě pro svou bezpečnost z hlediska krvácivých komplikací a příznivou interakci s následnou koronární intervencí.

Pilotní studie ReoMI a GRAPE testovaly použitelnost této terapie před zahájením přímé an-

Graf 1. Zastoupení infarktových tepen konvenčně léčených nemocných



Graf 2. Zastoupení infarktových tepen ve skupině nemocných s podáním tirofibanu



gioplastiky a sledovaly vyšší výskyt otevřených koronárních tepen, než jaký bývá pozorován při konvenční léčbě^(3, 4). Uspořádání studií TIGER-PA (5) a ON-TIME (dosud publikováno pouze v přednáškové formě, TCT 2003) již umožnilo randomizovaně srovnat podání tirofibanu před transportem k dPCI s podáním tirofibanu při zahájení dPCI. Do studií byli zařazováni méně rizikovní nemocní a pravděpodobně proto nebyl prokazatelný přínos léčby pro snížení nežádoucích klinických příhod. Nemocní, léčení tirofibanem již před transportem k dPCI měli významně lepší epikardiální i myokardiální perfuzi před i po angioplastice. Z trombolitických studií i ze studií o přímé angioplastice víme, že zlepšení epikardiální i myokardiální perfuze má vztah k poklesu mortality, způsobené akutním infarktem myokardu. Platí-li tento vztah, měla by léčba inhibitory GP IIb/IIIa již před transportem k dPCI mít prokazatelný nejen angiografický, ale především klinický význam, a to zvláště při léčbě více rizikových nemocných s akutním infarktem myokardu. Taková studie však dosud nebyla provedena.

V předkládané studii se nepodařilo prokázat zlepšení průtoku epikardiální koronární tepnou časným podáním tirofibanu ani před přímou angioplastikou, ani po jejím provedení. Léčba tirofibanem byla vedena dle nového doporučeného dávkování, které umožní dosáhnout dostatečného potlačení destičkové agregace již od prvních minut podávání^(8, 9). Nepředpokládáme tedy, že by farmakologický efekt zvoleného preparátu měl být nedostatečný. Pravděpodobnější příčinou našeho nálezu bude malý počet nemocných ve skupině léčené tirofibanem a retrospektivní charakter hodnocení. Posouzení myokardiální perfuze (MBG, myocardial blush

grade), které v citovaných studiích bylo léčbou tirofibanem rovněž příznivě ovlivněno, nebylo z retrospektivně získaných dat možné.

Závěr

Časné podání inhibitoru destičkových receptorů GP IIb/IIIa tirofibanu před transportem k přímé angioplastice nevedlo v uvedených retrospektivních studiích ke zlepšení průtoku infarktovou tepnou, ani před koronární intervencí, ani po jejím provedení. Literární údaje z prvních větších studií se selektovaným výběrem nemocných však svědčí pro možný přínos takového postupu. Definitivní odpověď o budoucnosti podávání inhibitorů GP IIb/IIIa před transportem k přímé PCI mohou dát až velké klinické studie, zahrnující celé spektrum nemocných s akutním infarktem myokardu.

Literatura

1. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1895–1903.
2. Collet JP, Montalescot G, Lesty C. Effects of abciximab on the architecture of platelet-rich clots in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Circulation* 2001; 103: 2328–34.
3. Makkar R, Goff B, Eigler N. Effect of glycoprotein IIb/IIIa inhibition without thrombolytic therapy on reperfusion in acute myocardial infarction: results of ReoMI pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999; 48: 430–4.
4. van den Merkhof LF, Zijlstra F, Olsson H. 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: 1528–32.
5. Lee DP, Herity NA, Hiáty BL. Adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty (TIGER-PA) pilot trial. *Circulation* 2003; 107: 1497–1501.
6. Cutlip DE, Ricciardi MJ, Ling FS. Effect of tirofiban before primary angioplasty on initial coronary flow and early ST-segment resolution in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 92: 977–80.
7. Kong DF, Hasselblad V, Harrington RA. Meta-analysis of survival with platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists for percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003; 92: 651–5.
8. Batchelor WB, Tolleson TR, Huang Y. Randomized comparison of platelet inhibition with abciximab, tirofiban and eptifibatide during percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: the COMPARE trial. *Circulation* 2002; 106: 1470–6.
9. Danzi GB, Capuano C, Sesana M. Preliminary experience with a high bolus dose of tirofiban during percutaneous coronary intervention. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 28–33.