

STUDIE FINESSE – JE FACILITACE PCI U AKUTNÍHO SRDEČNÍHO INFARKTU FALEŠNOU CESTOU?

Karel Dvořák

Kardiologická ambulance, Moravská Ostrava

Studie FINESSE nepotvrdila očekávaný přínos facilitace PCI u akutního infarktu myokardu podáním poloviční dávky reteplázy spolu s ab-ciximabem nebo ab-ciximabem samotným před transferem do katetrizačního centra. Výsledky mohly být negativně ovlivněny zařazením nemocných, kteří byli kontaktováni 3–6 hodin po vzniku příznaků srdečního infarktu, nedostatečnou současnou antitrombotickou léčbou a také bezprostředním provedením PCI i v případech, kdy po farmakologické intervenci byl obnoven TIMI 3 průtok.

Klíčová slova: srdeční infarkt, facilitovaná PCI.

FINESSE STUDY – IS FACILITATION PCI IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION THE FALSE WAY?

FINESSE study didn't confirm expected benefit of PCI facilitation in acute myocardial infarction by half dose reteplase with ab-ciximab or ab-ciximab alone before transportation to catheterisation centre. The results could have been affected adversely by enrolment of patients, who presented from 3 to 6 hours after the beginning of symptoms, suboptimal antiplatelet therapy or immediately performed PCI in cases when TIMI flow 3 was reestablished after pharmacologic intervention.

Key words: myocardial infarction, facilitated PCI.

Interv Akut Kardiolog 2008; 7(2): 79–80

Na Evropském kardiologickém kongresu ve Vídni byly dne 3. září 2007 v sekci HOT-LINES prezentovány výsledky dlouho očekávané studie **FINESSE** (The **F**acilitated **I**ntervention with **E**nhanced Reperfusion **S**peed to **S**top **E**vents). Výsledky a závěry přednesl profesor Stephen Ellis (Cleveland US) a koreferát měl profesor Frans Van de Werf (Leuven, BE). Studie si kladla za cíl definitivně vyhodnotit význam podání trombololytika spolu s inhibitorem destičkových receptorů IIb/IIIa ab-ciximabem nebo ab-ciximabem samotným (tzv. facilitace) před transportem na katetrizační sál k provedení PCI. Vycházela z klinických studií DANAMI 2, PRAGUE 1, 2, GUSTO V, CAPTIM a především z menších studií TIMI 14 tPA arm, TIMI 14 rPA arm a studie SPEED, které byly angiografické a ukázaly, že při kombinovaném přístupu s podáním trombololytika spolu s ab-ciximabem je při následné koronarografii před PCI vyšší procento rekanalizací do TIMI 3 flow a vyšší procento rychlé úpravy elevací ST úseku.

Design studie

Do studie měli být zahrnuti nemocní starší 21 let se symptomy srdečního infarktu (retrosternální bolest trvající nejméně 20 minut s EKG obrazem elevací ST úseku) do 6 hodin od vzniku příznaků. Vyloučení byli nemocní s menším spodním infarktem mladší 60 let, u nichž primárně byla očekávána dobrá prognóza.

Podmínkou pro zařazení dále bylo, že předpokládaná doba od prvního kontaktu do provedení PCI byla mezi jednou až čtyřmi hodinami.

Primárním kombinovaným endpointem studie byla celková 90denní mortalita, fibrilace komor po 48 hodinách od randomizace, rehospitalizace nebo ošetření pro kongestivní srdeční selhání a kardiografický šok.

Hlavním cílem studie bylo tedy prokázat, že kombinované podání reteplázy v redukované dávce a ab-ciximabu nebo ab-ciximabu samotného před transferem do katetrizačního centra zlepší významně prognózu nemocných než podání ab-ciximabu před PCI až v samotném katetrizačním centru. Bylo plánováno zařadit 3 000 nemocných, kteří měli být randomizováni do 3 skupin:

1. facilitovaná PCI s redukovanou dávkou reteplázy a ab-ciximabem jako bolus před transportem na katetrizační pracoviště
2. facilitovaná PCI ab-ciximabem jako bolus před transportem na katetrizační pracoviště.
3. primární PCI s ab-ciximabem podaným až na katetrizačním pracovišti.

Ab-ciximab měl být podán v dávce 0,25 mg/kg jako bolus, retepláza v dávce 5 j. i. v. a po 30 minutách dalších 5 j. s výjimkou starších 75 let, kteří dostávali jen 1 dávku reteplázy. Zařazení do jednotlivých skupin mělo být zaslepeno.

Všichni nemocní měli dostat acetylsalicylovou kyselinu v dávce 80 až 325 mg perorálně nebo 250 až 500 mg i. v. a heparin 40 j/kg jako bolus maximálně pak 3 000 j. V jedné třetině center bylo plánováno podání enoxaparinu místo nefrakcionovaného heparinu (substudie). Clopidogrel nebo ticlopidin byl použit dle zvyklostí pracoviště. Byla plánována analýza vedlejších účinků zvláště krvácivých komplikací a jednotlivých podskupin dle věku, cukrovky, lokalizace, recidivy infarktu, času od vzniku příznaků do randomizace a času od kontaktu do PCI a j.

Studie byla zahájena v r. 2004 a ukončena na jaře 2007.

Výsledky

Bylo zahrnuto pouze 2 458 nemocných z plánovaných 3 000 pro obtížný nábor a nedostatek finančních prostředků. Studie se účastnilo 20 zemí, podstatná byla účast center z České republiky – 10 % všech zařazených (tabulka 1).

V tabulce 2 jsou uvedeny mediány zdržení na jednotlivých etapách, polovina nemocných byla kontaktována do intervalu krátce přesahující 2 hodiny, Procedura randomizace a aplikace injekce ukrojila z času asi 40 minut a medián k dosažení intenzivního zákroku byl přijatelných 90 minut.

V tabulce 3 jsou uvedeny vybrané výsledky studie, nebyla žádná statistická významnost v dosažení hlavního endpointu, i když byl zaznamenán příznivý

MUDr. Karel Dvořák

Kardiologická ambulance, Červeného kříže, 702 00 Moravská Ostrava
e-mail: dr.dvorak@quick.cz

Tabulka 1. Účastnické země (celkem randomizováno 2 452 nemocných)

Polsko	760	Rakousko	42
Anglie	324	Bulharsko	40
Česká republika	230	Německo	32
USA	191	Rumunsko	30
Francie	153	Argentina	16
Belgie	146	Izrael	5
Dánsko	130	Jižní Afrika	5
Holansko	118	Švédsko	2
Španělsko	115	Kanada	1
Itálie	63	Švýcarsko	1

Tabulka 2. Intervaly (medián)

začátek symptomů do pořízení EKG	126 min
od EKG do randomizace	24 min
od randomizace do aplikace 1. injekce	15 min
od 1. injekce do inflace balonu	90 min
od začátku symptomů do inflace balonu	4 h 15 min

Tabulka 3. Vybrané výsledky studie

před zahájením transportu				
	placebo	abciximab	abciximab	
	placebo	placebo	1/2 retepláza	
katetrizační sál				
	abciximab	placebo	placebo	
Prim. endpoint 90 d.	10,7 %	10,5 %	9,8 %	NS
TIMI 2/3 před PCI	25 %	26 %	61 %	p menší 0,0001
TIMI 2/3 po PCI	98 %	98 %	99 %	NS
Mortalita do 90 d.	4,5 %	5,5 %	5,2 %	NS
Krvácení (malé+velké)	6,9 %	10,1 %	14,5 %	p menší 0,0001
Mozkové krvácení	0,1 %	0	0,6 %	NS

trend ve skupině s přednemocniční facilitací abciximabem a reteplázou. Jak se očekávalo dle výsledků již uvedených studií TIMI 14 a SPEED ve skupině s plnou facilitací byl při katetrizaci nalezen významně vyšší průtok TIMI 2/3 v infarktové tepně než u skupiny s placebem nebo abciximabem. Závažným nálezem u skupiny retepláza abciximab byl vyšší výskyt krvácení a také mozkové krvácení, které se vyskytlo u 0,6 % zařazených.

Zajímavé byly některé výsledky podskupin, které jsou uvedeny v tabulce 4.

U nemocných, kteří byli randomizováni do 3 hodin od vzniku příznaků u skupiny s reteplázou a abciximabem, byl dosažen kombinovaný endpoint o 2 % nižší než u skupiny, která dostala abciximab až v katlabu. Výsledek nebyl statisticky významný, i když se nabízí otázka, zda by statistické významnosti nebylo dosaženo, pokud by bylo randomizováno všech plánovaných 3 000 nemocných. Opačný trend byl pozorován u nemocných, kteří byli randomizováni mezi 3 až 6 hodinami po vzniku příznaků, kde příznivější výsledky byly ve skupině léčených abciximabem až v katlabu.

Podobné výsledky jako u studie FINESSE byly dosaženy ve studii ASSENT-4 PCI (tabulka 5), kdy v přednemocniční etapě byla podávána TNK v plné dávce podobně jako ve studii FINESSE i u nemocných, kteří byli kontaktováni až do 6 hodin od vzniku příznaků. Výskyt primárního endpointu zde dokonce dosáhl statistické významnosti v neprospěch facilitované PCI.

Literatura

1. Ellis SG, Armstrong P, Betriu A, Brodie B et al. facilitated percutaneous coronary intervention versus primary coronary intervention: Design and rationale of Facilitated Intervention with Enhanced reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. Am Heart J 2004; 147 (4): E16.

Tabulka 4. Výsledky podskupin

Primární endpoint			
	prim. PCI	ret/abc – fac. PCI	
Příznaky – random. méně 3 h	11,7 % (492)	9,7 % (508)	NS
Příznaky – random. více 3 h	9,0 % (310)	10,1 % (318)	NS
Příznaky – balon 5,4 h a více	7,5 % (242)	8,8 % (240)	NS
Příznaky – balon 3,8–5,4 h	10,9 % (248)	10,3 % (265)	NS
Příznaky – balon do 3,8 h	11,1 % (245)	9,9 % (244)	NS

Tabulka 5. Porovnání výsledků studie FINESSE a ASSENT-4 PCI

FINESSE			
	PCI + abcixim v katlab	abcixim před PCI	1/2 ret/abcixim před PCI
prim. endpoint	10,7 %	10,5 %	9,8 %
ASSENT – 4 PCI (1667 pac.)			
	prim. PCI	TNK + PCI	
prim. endpoint	13,4 %	18,6 %	

Závěry (Stephen Ellis)

- Žádná ze strategií facilitované PCI neprokázala klinický benefit proti primární PCI s podáním abciximabu v katlabu.
- retepláza/abciximab a méně abciximab zvyšuje krvácení ve srovnání s podáním abciximabu v katlabu před PCI.
- primární PCI ukazuje lepší benefit/risk profil než uvedené dvě facilitované strategie u nemocných se STEMI, u kterých je provedena PCI do 4 hodin od prvního zdravotnického kontaktu.

Závěry (Frans Van de Werf – koreferent)

Proč byly výsledky studie FINESSE a ASSENT-4 PCI negativní?

- (hypotéza otevřené tepny je špatná?)
- nebyla podávána dostatečná antitrombotická terapie:
(Ve studii ASSENT-4 PCI jednorázový bolus heparinu, nepodával se clopidogrel ani enoxaparin, ve studii FINESSE – nebyl podáván clopidogrel a enoxaparin)
- bylo prováděno PCI i na otevřené (TIMI 3) tepně
- špatný výběr pacientů – zařazování až do 6 hodin od vzniku příznaků.

Výsledky studie FINESSE a dalších menších studií nepodpořily strategii facilitované PCI. Facilitace plnou dávkou trombololytika samého nebo GPIIb/IIIa nebo kombinací obou není možno v současné době doporučit.

Pokud však je hypotéza otevřené koronární arterie platná, pak strategie časného podání lytickofarmakologické terapie může být prospěšná u pacientů (Van de Werf):

- zachycených časně (méně než za 2 až 3 hodiny po vzniku příznaků)
- s předpokládaným velkým podílem viabilního myokardu
- kteří dostanou adekvátní antitrombotickou terapii
- u kterých bude PCI odložena v případě dosažení jednoznačné TIMI 3 reperfuze po farmakologickém předlčení.

Tento přístup by se neměl již dále označovat jako „**facilitovaná PCI**“, ale jako „**farmakoinvazivní strategie**“. Některé ze zatím nedorozhodnutých otázek by měla zodpovědět právě zahajovaná studie STREAM.

2. Ellis SG for the FINESSE Investigators. The FINESSE trial. (Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events). ESC Congress 2007 Vienna, 3rd September. HOT-LINES.