

Studie STREAM (Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction). Fibrinolyza – alternativní reperfuční strategie u STEMI

Karel Dvořák

Kardiologická ambulance

Cílem studie STREAM bylo věřit, zda fibrinolytická terapie podaná v přednemocniční etapě v nejčasnější fázi STEMI v kombinaci s antitrombotickou terapií a následnou odloženou koronarografií v PCI centru je stejně účinnou nebo lepší strategií, než prostý transport do 7/24 PCI centra, pokud předpokládáné časové zdržení k dosažení primární percutánní koronární intervence (PPCI) je delší než jedna hodina. Studie STREAM byla prospektivní, otevřená, randomizovaná, multicentrická a mezinárodní studie. Účastnilo se 99 center z 15 zemí. Byly srovnávány dva léčebné postupy u pacientů se STEMI, kteří byli kontaktováni medicínskou službou v prvních třech hodinách po vzniku příznaků STEMI preferenčně v přednemocniční etapě. Zařazováni byli pacienti, u kterých nebyl předpoklad, že by mohla být provedena primární percutánní koronární intervence (PPCI) do 1 hodiny, ale také ne v intervalu delším než 3 hodiny. Pacienti byli zařazováni do skupiny PPCI s bezprostředním transferem do 7/24 PCI centra a s přednemocniční terapií podle místních zvyklostí a skupiny s fibrinolytickou terapií (FT). Této druhé skupině pacientů byla podána tenectepláza jako bolus i.v. dle váhy pacienta, clopidogrel 300 mg per os, enoxaparin 30 mg i.v. s následnou podkožní aplikací aspirinu 150–325 mg. Pacientům nad 75 let nebyl podáván i.v. enoxaparin a dávka clopidogrelu byla 75 mg. Po zavedení dodatku do protokolu studie byla dávka tenecteplázy u pacientů nad 75 let snížena na polovinu. Pacienti, u kterých přetrvávaly 90 minut po podání FT klinické příznaky infarktu, nedošlo k poklesu elevací ST úseku, byly známky oběhové i rytmické nestability, byli neprodleně převezeni do PCI centra a byla u nich provedena „rescue“ koronarografie. U ostatních byla provedena koronarografie za 6–24 hod. od prvního medicínského kontaktu a dle potřeby PPCI. Primární kompozitní endpoint zahrnoval úmrtí, šok, kongestivní srdeční selhání a reinfarkt do 30 dnů. Od března 2008 do června 2012 bylo zařazeno a randomizováno 1 915 pacientů. Primární endpoint byl zaznamenán u 116 pacientů z 939 (12,4%) ve skupině FT a 135 z 943 (14,3%) v PPCI skupině. Rozdíl mezi skupinami nebyl statisticky významný (0,68–1,09, $P = 0,21$). Ve skupině FT byla „rescue“ koronarografie provedena u 36,3% a také v této skupině bylo signifikantně více intrakraniálních krvácení (1% vs. 0,2%, $P = 0,02$). U pacientů v časně fázi STEMI a s předpokládaným několikahodinovým intervalem k dosažení PPCI představuje FT s následnou koronarografií efektivní alternativní reperfuční strategii. Nutno však zvažovat vyšší nebezpečí mozkového krvácení zvláště u pacientů nad 75 let, kde je vhodné snížit dávku tenecteplázy na polovinu.

Klíčová slova: STEMI, primární percutánní koronární angioplastika, farmakoinvazivní strategie, fibrinolytická terapie.

The STREAM (Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction) Study. Fibrinolysis – alternative reperfusion strategy for STEMI

The STREAM study was open-label, prospective, randomized, international and multicenter trial. Ninety nine centers from 15 countries participated in the study. Two therapeutic approaches were compared in patients with STEMI that had the first medical contact within 3 hours after symptom onset preferably in pre-hospital period, and that were unable to undergo a primary percutaneous coronary intervention (PPCI) within 1 hour, but not longer interval than 3 hours. Patients were assigned in part to the PPCI group, with immediate transfer to 7/24 PCI center, and prehospital therapy was performed according to a guideline-based local practice or to the fibrinolytic therapy (FT) group. This procedure consisted of bolus tenecteplase according to body weight, clopidogrel 300 mg orally, enoxaparin 30 mg i.v. with following subcutaneous application and aspirin 75 – 325 mg. In patients over 75 years old i.v. doses of enoxaparin were left out and clopidogrel dose was lowered to 75 mg. After the implementation of protocol addition the dose of tenecteplase in these old patients was halved. Cases with insufficient effect of FT after 90 minutes (clinical signs, continuing elevation of ST segment, shock, hemodynamic and rhythm instability) were immediately transported to PCI center and a “rescue” coronary angiography was performed, the others from FT group underwent coronary angiography 6 to 24 hours after the first medical contact, and PPCI as needed. The primary endpoint included death, shock, congestive heart failure or reinfarction up to 30 days. Altogether 1915 patients were enrolled from March 2008 to July 2012. The primary endpoint occurred in 116 of 939 patients (12.4%) in FT group, and 135 of 943 patients (14.3%) in PPCI group. The difference between groups was not significant (0.68 vs. 1.09, $P = 0.21$). In the FT group the “rescue” coronary angiography was performed in 36.3%, and in this group significantly more intracranial hemorrhage occurred (1.0% in FT group vs. 0.2 in PPCI group, $P = 0.02$). The FT with timely coronary angiography resulted in effective alternative reperfusion strategy in patients with early STEMI, when presumed transfer to PCI center could take several hours. A disadvantage is a comparatively high danger of intracranial hemorrhage particularly in patients over 75 years old, where it is likely the best to administer a half of tenecteplase dose.

Key words: STEMI, primary percutaneous coronary intervention, pharmacoinvasive strategy, fibrinolytic therapy.

Úvod

Pro prognózu pacientů s akutním srdečním infarktem elevací ST úseků (STEMI) je podstatné, zda vůbec a v jakém intervalu od vzniku potíží je dosaženo rekanalizace trombotizované koronární tepny. Metaanalýzy studií srovnávající fibrinolytickou terapii (FT) a primární perkutánní koronární intervenci (PPCI) ukázaly na významné snížení úmrtnosti pacientů, kteří podstoupili PPCI proti těm, kterým byla podána FT (1, 2). V dosud provedených studiích byly porovnávány skupiny pacientů, kteří byli kontaktováni do 6 nebo až 12 hodin po vzniku příznaků STEMI. Pokud však u některých studií a registrů s rozdílným zaměřením porovnáváme podskupiny pacientů s velmi časným kontaktem, to je do 2 až 3 hodin od vzniku příznaků, je časná 30denní mortalita u nemocných léčených FT a PPCI srovnatelná (PRAG-2, FINNESE, registr FAST-MI) (3, 4, 5) nebo dokonce lepší u pacientů léčených FT (CAPTIM, WEST) (6, 7). Ale u podskupiny pacientů kontaktovaných za více než 3 hodiny je prognóza nemocných, kteří podstoupili PPCI, nesrovnatelně příznivější než u nemocných léčených FT (2, 3). V posledních letech se v léčbě STEMI začal uplatňovat postup některými autory označovaný jako farmakoinvazivní strategie (8, 9, 10). Jde o postup, jehož součástí je podání heparinu, clopidogrelu, aspirinu a fibrinolytika nejlépe již v přednemocniční etapě s následnou odloženou koronarografií za 3 až 24 hod. a pokud je indikace i s následnou PPCI.

Časový rozdíl mezi prvním medicínským kontaktem a zahájením PPCI v PCI centru by měl být v optimálním případě kratší než 1 hodina. V lokalitách, kde není dostatečná síť velkokapacitních 7/24 PCI center, je interval často i mnohonásobně delší a převážná část pacientů se dostane k PPCI za delší časový interval než je žádoucí 1 hodina. Přednemocniční FT by mohla v těchto lokalitách znamenat posun ke zlepšení prognózy nemocných (10, 11).

Byla iniciována studie STREAM, jejíž cílem bylo dát odpověď na otázku, zda u pacientů přednemocniční FT a následným transportem do vzdálenějšího 7/24 PCI centra a odloženou koronarografií v nejčasnější fázi STEMI dá stejný nebo lepší prognostický výhled proti těm pacientům, kteří jsou pouze transportováni k PPCI (12, 13).

Pacienti a metodika

Studie STREAM byla koncipována jako otevřená, prospektivní, randomizovaná, mezinárodní a multicentrická studie. Byli zahrnováni pacienti starší 18 let s prvním medicínským kontaktem do 3 hodin od vzniku příznaků, kteří měli EKG známky akutního STEMI (elevace ST

Tabulka 1. Dosažené výsledky studie STREAM – primární endpoint a jeho jednotlivé komponenty

	FT (N = 944)		PPCI (N = 948)		P
	počet	%	počet	%	
Sdružený primární endpoint	116	12,4	135	14,3	0,21
Úmrtí z jakékoli příčiny	43	4,6	42	4,4	0,88
Kardiogenní šok	41	4,4	56	5,9	0,13
Kongestivní srdeční selhání	57	6,1	72	7,6	0,18
Reinfarkt	23	2,5	21	2,2	0,74

úseku nejméně 2,0 mm ve dvou sousedních prekordiálních svodech nebo elevace 3,0 mm ve dvou končetinových svodech II, III a AVF), podepsali informovaný souhlas a u nichž se nedalo předpokládat, že od prvního medicínského kontaktu by dosáhli PPCI v intervalu do jedné hodiny. Nebyli rovněž zařazováni pacienti, u nichž by se dalo očekávat, že tento interval bude delší než 3 hodiny. V první části studie byli zařazeni jen pacienti kontaktovaní v přednemocniční etapě, v další fázi pak i pacienti, kteří měli první kontakt ve všeobecné nemocnici, která neprováděla PCI.

Mezi vyřazovací kritéria dále patřila blokáda LRT, trvalá komorová stimulace, hmotnost nižší než 55 kg, nekontrovaná hypertenze, předchozí antikoagulační léčba a další běžné kontraindikace FT.

Pacienti byli randomizováni do skupiny FT, s následným transportem do 7/24 PCI centra a na skupinu pacientů PPCI transportovaných přímo do 7/24 PCI centra a v přednemocniční etapě léčení postupem obvyklým v dané lokalitě.

Pacientům ve skupině FT byla aplikována tenectepláza i.v. v dávce odpovídající hmotnosti pacienta, enoxaparin 30 mg jako i.v. bolus spolu se subkutánním podáním v dávce 1 mg/kg hmotnosti. Protidestičková terapie sestávala z perorálního podání clopidogrelu v dávce 300 mg a aspirinu 150 až 325 mg. U nemocných starších 75 let nebyl podáván i.v. enoxaparin a dávka clopidogrelu byla jen 75 mg. Pokud u nemocných randomizovaných k FT nedošlo do 90 minut k poklesu elevací ST úseku o 50 %, přetrvávaly klinické známky pokračujícího srdečního infarktu nebo docházelo k rozvoji hemodynamické nebo elektrické nestability, byl nemocný indikován k bezprostřední „rescue“ PPCI. U ostatních pacientů skupiny FT byla provedena koronarografie za 6–24 hodin a dle angiografického nálezu i PPCI.

Sdružený primární endpoint byl sledován do 30 dne a zahrnoval úmrtí z jakýchkoli příčin, šok, kongestivní srdeční selhání nebo reinfarkt. Dále byl sledován bezpečnostní profil, intrakraniální hemoragie, jiná závažná krvácení, ischemické mozkové příhody a další závažné klinické stavy.

V průběhu studie byly do protokolu zahrnuty 3 dodatky:

- Změkčena EKG kritéria pro zařazení do studie. Pro diagnózu spodního infarktu postačila elevace ST úseku v příslušných svodech jen o 2 mm.
- Dávka tenecteplázy u pacientů nad 75 let byla snížena na polovinu (větší počet mozkových krvácení ve skupině FT nad 75 let).
- Byla povolena randomizace a zařazení do studie i u pacientů, kteří měli první medicínský kontakt ve všeobecné nemocnici bez možnosti PPCI, pokud splňovali požadovaná kritéria pro zařazení do studie.

Výsledky

Studie se účastnilo 99 center z 15 zemí.

Od 19. března 2008 do 26. června 2012 bylo randomizováno a podepsalo informovaný souhlas celkem 1 892 nemocných. Ve skupině FT bylo 944 pacientů a 948 bylo ve skupině PPCI. Základní charakteristika obou skupin týkající se věku, závažnosti postižení, přidružených chorob byla obdobná. Primární endpoint byl zaznamenán ve skupině FT u 116 z 939 nemocných (12,4%) a ve skupině PPCI u 135 z 943 (14,3%). Rozdíl nebyl statisticky významný (CI interval 0,68 do 1,09 P=0,21). Jak se dalo očekávat, medián času od symptomů do zahájení reperfuze terapie (inzerce arteriálního sheetu, bolus tenecteplázy) delší u skupiny PPCI – 178 min., kdežto u FT 100 min. U 36,3 % pacientů ze skupiny FT byla provedena „rescue“ koronarografie s mediánem 2,2 hod., kdežto zbylých 64 % mělo provedenu koronarografií s mediánem 17 hodin od prvního medicínského kontaktu. Podrobnější rozbor primárního endpointu je uveden v tabulce 1.

V tabulce 2 jsou uvedeny procenta endpointů ve vztahu k některým ukazatelům a koronarografickým nálezům. Za povšimnutí stojí vysoké procento koronarografických nálezů TIMI flow 3 (58,5 %) a 2 (15,7 %) ve skupině FT.

V tabulce 3 jsou uvedeny hemoragické komplikace.

Statisticky významně častější bylo mozkové krvácení ve skupině FT. Významný podíl na tom měli nemocní nad 75 let. V první části studie před vydáním dodatku (před bylo zařazeno jen 21 % pacientů) se vyskytlo mozkové krvácení u 3 ze 37 nemocných nad 75 let. Po snížení

Tabulka 2. Některé vybrané ukazatele ve vztahu k primárnímu endpointu.

	FT (N = 944)		PPCI (N = 948)		P
	počet	%	počet	%	
věk pod 75 let	80/805	9,9	100/823	12,2	0,16
věk nad 75 let	36/134	26,9	35/120	29,2	0,68
randomizace od vzniku STEMI					
0–2 hod.	79/642	12,3	93/640	14,5	0,24
nad 2 hod.	37/297	12,5	42/303	13,9	0,61
místo randomizace přednemocniční	91/764	11,9	107/757	14,1	0,20
všeobecná nemocnice	25/175	14,3	28/186	15,1	0,84
TIMI před PCI					0,001
0	141/884	16,0	534/900	59,3	
1	88/884	10,0	91/900	10,1	
2	138/884	15,6	89/900	9,9	
3	517/884	58,5	186/900	20,7	
TIMI po PCI					0,41
2	43/819	5,3	33/884	3,7	
3	746/819	91,1	816/884	92,3	
„Rescue“ koronarografie	331/911	36,3	NA		
PCI	736/915	80,4	838/933	89,8	0,001
CABG po angiografii nebo PCI	44/943	4,7	20/947	2,1	0,002

Tabulka 3. Intrakraniální krvácení, mozkové příhody mimomozková krvácení

	FT (N = 944)		PPCI (N = 948)		P
	počet	%	počet	%	
Mozkové příhody	15/939	1,6	5/946	0,5	0,03
mozkové krvácení všechna	9/939	1,0	2/946	0,2	0,04
po zahrnutí dodatku	4/747	0,5	2/758	0,3	0,45
mimo mozková krvácení závažná	61/939	6,5	45/944	4,8	0,11
malá	205/939	21,8	191/939	20,2	0,40

dávky tenecteplázy na polovinu se u dalších 97 nemocných této věkové skupiny mozkové krvácení nevyskytlo.

Diskuze a závěry

Dlouho očekávané výsledky studie STREAM nepřinesly jednoznačnou odpověď na možný přínos FT v časném období po vzniku příznaků STEMI. Rozdíl ve výskytu primárního endpointu mezi skupinami FT a skupinou nemocných s přímým transportem k PPCI nebyl statisticky významný s mírným trendem ve prospěch pacientů skupiny FT. V úvahu je však třeba i poměrně vysoké procento mozkového krvácení u skupiny FT, i když po snížení dávky tenecteplázy u pacientů nad 75 let výskyt mozkového krvácení byl méně častý.

Studie má svou limitaci v dostupnosti PPCI a její výsledky ovlivní strategii reperfuční terapie v oblastech, kde je dostupnost PPCI je nízká. FT nebude preferovaným postupem u pacientů, u kterých je kratší předpokládaný interval dostupnosti PPCI než 1 hodinu. Pokud však je

časový interval do PPCI delší než 3 hodiny, je vysoce pravděpodobné, že FT bude přínosem. Jak ukázaly i angiografické nálezy studie STREAM dojde po FT k obnovení krevního průtoku TIMI flow 3 a 2 téměř v 75 % případů, což při dlouhém časovém intervalu do PPCI může vést k podstatné záchraně ischemického myokardu. Je pravděpodobné, že autoři při plánování studie STREAM vycházeli z předpokladu, že pokud by interval k PPCI byl delší než 3 hodiny, pak by pacienti ze skupiny randomizované k PPCI mohli být pozdní rekanalizací poškozeni.

Studie ukázala, že význam má i možnost odložit koronarografii a event. PCI na pozdější dobu po aplikaci FT. Časná PPCI v protrombotickém intervalu po aplikaci FT může být příčinou trombotických komplikací, jako je trombóza stentu, mozkové příhody apod. (14).

Bhatt v redakčním komentáři uvádí, že od zahájení studie došlo k významnému pokroku v technice PPCI, jako je aspirace trombu, nové generace potahovaných stentů, což dále

zlepšuje prognózu pacientů s PPCI. I vzhledem k vysokému výskytu mozkových krvácení považuje FT za méně vhodnou strategii a na vlastním algoritmu vymezuje FT za postup, který je vhodné použít pouze tehdy, kdy nelze očekávat, že se pacient dostane v dohledné době k provedení PPCI. Doporučuje spíše věnovat více úsilí k zajištění větší dostupnosti PPCI (15).

Při následné pětileté analýze prognózy pacientů ve studii CAPTIM se ukázalo, že dlouhodobá životní prognóza nemocných ošetřených FT v prvních dvou hodinách po vzniku příznaků je statisticky významně lepší než u nemocných ošetřených pouze PPCI. Autoři předpokládají, že u pacientů ošetřených FT v časném období došlo k rychlejší rekanalizaci a podíl zachráněného myokardu byl větší než u pacientů ošetřených PPCI. Z tohoto hlediska by bylo zajímavé i do budoucna sledovat prognózu nemocných i ve studii STREAM.

Výsledky studie přináší účinnou léčebnou alternativu v místech, kde je špatná dostupnost PPCI a takových oblastí i v civilizovaných zemích zatím není málo. Koncem minulého desetiletí jen ve Spojených státech bylo 20 %, tj. 60 milionů obyvatel vzdáleno od 7/24 PCI centra více než 60 mil. (10).

Výsledky studie patrně neovlivní podobu guidelines pro STEMI a zvláště v České republice, která má jednu z nejhustších sítí 7/24/PCI center, nelze však očekávat podstatnější změnu léčebné strategie. Je aktuální otázka, zda vybavit vozy RZP tenecteplázou či nikoli. V jednotlivých regionech to bude závislé na počtu případů STEMI kontaktovaných v prvních dvou nebo třech hodinách, u kterých je předpoklad, že PPCI nebude provedeno v přijatelném časovém limitu.

Literatura

1. Keelley EC, Boura J, Grines CL. Primary angioplasty versus thrombolytic for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13–20.
2. Zijlstra F, Patel A, Jones T, et al. Clinical characteristics outcome of patients early (2h), intermediate (2–4h) and late (4h), presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 550–557.
3. Widimsky P, Budešinský T, Voráč R, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final result of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003; 24: 94–104.
4. Elis SG, Tendera M, De Belder MA, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2205–2215.
5. Danchin N, Coste P, Fsrrieries J, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary, coronary intervention for ST segment elevation acute myocardial infarction. Data from the French registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008; 118: 268–276.

6. Bonnefay E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al. Comparison of angioplasty and prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) study group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction a randomized study. *Lancet* 2002; 360: 825–859.
7. Armstrong PW and the WEST steering committee. A comparison, of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (which early ST-elevation myocardial infarction therapy study) *Eur Heart J* 2006; 27: 1530–1538.
8. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–2619.
9. Danchin N, Durant E, Vlanchart D. Pre-hospital thrombolysis in perspective. *Eur Heart J* 2008; 29: 2835–2842.
10. Larson DM, Duval S, Sharkey SW, et al. Safety and efficacy of a pharmaco-invasive reperfusion strategy in rural ST-elevation myocardial infarction patients with expected delays due to long-distance transfers *Eur Heart J* 2012; 33: 1232–1240.
11. Widimsky P, Winjs W, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010; 31 :943–957.
12. Armstrong PW, Gershlick A, Goldstein P, et al. The Strategic reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. *Am Heart J* 2010; 160: 30–35.
13. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. for the STREAM investigative team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 368: 1368–1388.
14. Assessment of the safety and efficacy of new treatment strategy with percutaneous coronary intervention (ASSENT-PCI) investigator. 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.
15. Bhatt DL. Timely PCI for for STEMI-still the treatment of choice. *New Engl J Med* 2013; 368: 1446–1447.
16. Bonnefoy E, Steg PG, Chabaut E, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009; 30: 1598–1606.

Článek přijat redakcí: 13. 8. 2013

Článek přijat k publikaci: 13. 9. 2013

MUDr. Karel Dvořák

Kardiologická ambulance

Červeného kříže 4, 702 00 Ostrava

dr.dvorak@quick.cz
