

Léčba infarktu je závod s časem

Stanislav Šimek

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

Akutní infarkt myokardu (AIM) vzniká v 90 % trombotickým uzávěrem koronární arterie nasedajícím na rupturu atheromatózního plátu. Záhy po uzávěru propadají subendokardiální vrstvy myokardu nekróze, ale rozšíření nekrozy na celou tloušťku srdeční stěny může trvat několik hodin. Rychlost šíření a rozsah nekrozy 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 (1).

Při léčbě infarktu je třeba normální průtok koronární tepnou obnovit dříve, než je nekroza postižené oblasti kompletní (transmurální). Časový interval, kdy je možno zachránit infarktem postižený myokard, je poměrně krátký. U prasečího myokardu, kterému zcela chybí kolaterální oběh, Reimer a další (2) zjistili, že po dvou hodinách koronární okluze je nekroza většiny ohroženého myokardu kompletní. Kysí myokard naproti tomu díky rozsáhlé kolateralizaci nepropadá nekroze ani při trvalém uzávěru jedné koronární tepny. Rozsah kolaterálního oběhu myokardu u člověka se nachází kdekoli na škále mezi kolateralizací minimální a bohatou. Doba, za kterou je u lidí většina postiženého myokardu ireverzibilně poškozena, může tedy být různá a u jednotlivého pacienta ji nelze předem určit. U většiny nemocných se pohybuje na hranici třech hodin od vzniku AIM. V této době je benefit reperfuze maximální a každá minuta zpoždění reperfuze znamená ztrátu dalšího myokardu. Dosažením reperfuze v prvních třech hodinách lze docílit změny z původně hrozícího transmuralního infarktu na netransmuralní (non-Q) (3). I reperfuze infarktové tepny dosažená mezi 3–12 hodinou omezí rozsah infarktu, ale možnost záchranu myokardu se snižuje a čas se stává méně kritickým (4) (graf 1).

Z uvedeného vyplývá, že je nutné věnovat velké úsilí tomu, aby reperfuze byla zahájena co nejdříve. 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 (5).

Závislost účinnosti fibrinolytické léčby (FL) na délce času od vzniku AIM do podání léčby ukázala data z velkých reperfuze st-

dií – GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico), FTT (Fibrinolytic Therapy Trialists) (2, 9).

Ve studii GUSTO (the Global Utilization of Streptokinase and t-Pa for Occluded coronary arteries) například byla při podání fibrinolytika do dvou hodin od vzniku AIM 30denní mortalita 5,3 %, při podání mezi 2.–4. hodinou 5,9 %, mezi 4.–6. hodinou 8,5 % a při podání mezi 6.–12. hodinou 8,9 % (7). V případě podání FL po více než 12 hodinách byl její možný příznivý účinek převyšován rizikem komplikací. Význam tzv. „zlaté hodiny“ se ukázal ve studii na více než 50 000 nemocných se STEMI. Podání FL během prvních hodin po vzniku symptomů zachránilo 65 životů u 1 000 léčených pacientů. Podání ve 2. hodině vedlo k záchraně pouze 37 životů (8).

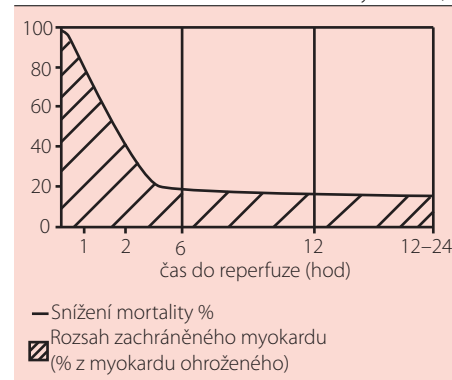
Pro účinnost primární PCI (pPCI) je čas od vzniku AIM do začátku léčby poněkud méně kritický, hlavně po 2. hodině od vzniku infarktu (9). Ve studii PAMI-2 (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction) měli nejnížší mortalitu nemocní léčení do dvou hodin po začátku symptomů (2,3 %). Při dalším zpoždění léčby se již mortalita výrazně neměnila. Mortalita nemocných léčených mezi 2. a 4. hodinou byla 3,7 %, mezi 4. a 6. hodinou 3,7 % a mortalita léčených po 6. hodině 3,2 % (10). Brodie na souboru 1 352 nemocných léčených primární PCI zjistil nejnížší 30denní mortalitu (4,3 %), pokud došlo k reperfuzi infarktové tepny do 2 hodin po vzniku AIM. Po 2 hodinách trvání AIM byla mortalita nemocných na délce ischemického času relativně nezávislá, tj. 9,0 % u ischemického času 2–4 hod, 9,3 % u 4–6 hod a 9,5 % u ischemického času nad 6 hodin (11). Ve studii GUSTO IIb byla na souboru nemocných léčených primární PCI zjištěna 30denní mortalita 1 % při zahájení léčby do jedné hodiny, 3,7 % při léčbě od 61 do 75 minut, 4 % při léčbě od 76 do 90 minut a 6,4 % při léčbě po 91 minutách (12).

Analýzou 22 randomizovaných studií testujících účinnost pPCI versus FL na souboru 6 763 pacientů se STEMI bylo zjištěno, že s narůstajícím časem „bolest – randomizace“ 0–1 h, 1–2 h, 2–3 h, 3–6 h, a > 6 h se v případě pPCI 30denní mortalita – 4,7 %, 4,2 %, 5,1 %, 5,6 %, a 8,5 % zvyšuje méně výrazně než při léčbě FL – 6,0 %, 6,2 %,

7,3 %, 9,5 % a 12,7 % (13). Z výsledků je patrné, že absolutní snížení mortality při léčbě pPCI oproti FL s délkou zpoždění narůstá – 1,3 %, 2 %, 2,2 %, 3,9 % a 4,2 %. Jinými slovy s narůstajícím časem klesá počet pacientů, které je nutno léčit pomocí pPCI k záchraně jednoho života oproti léčbě FL ze 77 na 22. Na druhé straně relativní riziko smrti pPCI oproti FL snižuje celkem nezávisle na zpoždění, cca o 20–30 %. Nepřímo z toho vyplývá, že pokud je FL proti kontrolám neúčinnější v prvních hodinách po vzniku infarktu, stejně tak pPCI je neúčinnější při časném provedení. Zpoždění reperfuze léčby zůstává i při pPCI důležitým faktorem, který určuje prognózu nemocných.

Proč je závislost prognózy nemocných s AIM na zpoždění reperfuze léčby poněkud rozdílná u pPCI a FL? Jedním z hlavních faktorů, který ovlivňuje hospitalizační mortalitu nemocných, je průchodnost infarktové tepny. Účinnost FL při otevírání trombotického uzávěru klesá se vzrůstajícím časem od vzniku AIM. Trombus se postupem času stabilizuje a většina fibrinolytik do něj poté již špatně proniká. Při PCI se úspěšnost metody při otevření infarktové tepny s časem mění méně, resp. zůstává vysoká i při velkém zpoždění léčby. Tím lze zčásti vysvětlit, proč v případě PCI mortalita s časem nenarůstá tolik jako v případě FL.

Graf 1. Vztah mezi mortalitou, množstvím zachráněného myokardu a dobou od vzniku AIM do reperfuze. Vliv reperfuze na mortalitu je největší v prvních 2–4 hodinách a je zprostředkován záchranou ohroženého myokardu. V pozdější době se již rozsah zachráněného myokardu i mortalita mění s časem poměrně málo. Průběh křivky může být změněn různými faktory, jako např. rozsahem kolaterálního oběhu nebo zatížením myokardu (6)



Výsledky řady studií podporují představu, že i otevření infarktové tepny v době, kdy již nelze očekávat záchranu nekrotizujícího myokardu, může mít příznivý vliv na prognózu nemocných, ať vlivem na elektrickou stabilitu myokardu, reperfuze hybernujících buněk na okrajích infarktového ložiska, prevencí dilatace levé komory, nebo zajištěním zdroje kolaterálního přítoku krve při případném uzávěru jiné koronární arterie (14, 15).

Z výše uvedeného vyplývá, že léčba nemocných s akutním infarktem je „závod s časem“, hlavně v prvních dvou hodinách, kdy každá minuta prodlení znamená ztrátu myokardu. Nutnost zkracovat prodlevu reperfuzní léčby na všech úrovních se logicky zrcadlí v léčebných doporučeních. Celková doba od vzniku infarktu do zahájení reperfuzní léčby se dělí na několik fází; v jejich označování bohužel panuje velká nejednotnost, což ztěžuje srovnávání pracovišť i výsledků vědeckých prací. Rozlišuje se:

- čas „bolest–telefon“, tj. doba od začátku obtíží do okamžiku, kdy nemocný zavolá lékařskou pomoc (pacientovo zpoždění); v praxi trvá průměrně 2–3 hodiny; může být ovlivnitelná osvětou,
- čas „telefon–první kontakt se zdravotní službou“, v optimálním případě by měl být lékař u nemocného s podezřením na infarkt do 15 minut od zavolání,
- čas „první kontakt–diagnóza“ (EKG), neměl by přesáhnout 10 min.,
- čas „první kontakt–reperfuzní léčba“, tj. doba od zavolání pacienta do zavedení vodiče do infarktové tepny (v případě primární PCI), jedná se o cenný indikátor kvality péče a prediktor prognózy nemocných (16); za první kontakt se někdy považuje příjezd záchrané služby k nemocnému nebo příchod pacienta do nemocnice,
- čas „dveře–balon“, hodnotí se u nemocných přijatých primárně do PCI nemocnic, kdy diagnóza STEMI byla stanovena v PCI centru, představuje čas od přijetí do zavedení koronárního vodiče do infarktové tepny (ESC) nebo do dilatace tepny balonkem; v některých publikacích se za „dveře“ považuje první kontakt se zdravotním systémem,
- ischemický čas, doba od vzniku obtíží do obnovení průtoku v infarktové tepně, nejlépe předurčuje rozsah infarktu a prognózu pacienta; stanovení začátku je někdy obtížné; vychází z údajů získaných od pacienta, které nemohou být většinou ověřeny; přechod mezi infarktem a nestabilní anginou, která často infarkt předchází, může být nezřetelný; infarktová tepna se nezřídka v počátečních

stadiích infarktu opakovaně uzavírá a otevírá, což může vést k prodloužení doby, po kterou je myokard viabilní; u nemocných, kteří mají infarktovou tepnu průchodnou již při iniciálním angiogramu, nelze přesně určit čas reperfuze; za čas reperfuze bývá v tomto případě považován čas prvního nástřiku infarktové tepny, ev. ústup bolesti na hrudi.

Z analýzy 22 randomizovaných studií bylo vypočítáno, že mortalitní výhoda pPCI nad FL se ztrácí při zpoždění pPCI oproti FL o 60 až 120 minut. Za předpokladu, že FL má být dle doporučení aplikována do 30 minut od prvního kontaktu, mortalitní výhodu pPCI lze předpokládat při zahájení léčby do 150 minut od prvního kontaktu. Pokud bylo zpoždění pPCI oproti FL nižší než 35 min (odpovídá zahájení pPCI do 65 minut od prvního kontaktu), byla 30denní mortalita pacientů poloviční ve srovnání se zpožděním nad 35 min (14). Analýzou 192 500 pacientů zařazených do registru NRMI (National Registry of Myocardial Infarction) se ukázalo, že účinnost FL a pPCI byla srovnatelná při průměrném zpoždění pPCI o 114 minut. Tento interval kolísá v závislosti na věku, typu infarktu a délce symptomů. Byl například 60 min u 65letého pacienta s předním infarktem léčeným do dvou hodin po vzniku symptomů nebo 180 minut u pacienta staršího 65 let s jiným než předním infarktem a se symptomy trvajících déle než dvě hodiny (16).

Česká kardiologická společnost doporučuje, aby v případě podezření na STEMI byl čas od zavolání pacienta do jeho příjezdu na katetizační sál v optimálním případě menší než 60 minut (odpovídá reperfuzi do 90 min), maximálně však 120 minut, čím dříve, tím lépe. V případě, že nemocný má symptomy trvající méně než dvě hodiny a předpokládaný čas dojezdu na katetizační sál je delší 90 minut, je doporučena FL. Ve všech ostatních případech je metodou volby pPCI.

Podle doporučení Evropské kardiologické společnosti je při léčbě pPCI cílem zavedení koronárního vodiče do infarktové tepny do 90 min od prvního kontaktu. U nemocných s velkými infarkty, kteří se prezentují do dvou hodin od vzniku, má být tento čas pod 60 minut. Předpoklad, že zpoždění pPCI proti FL přesáhne 120 minut (u velkého infarktu do 2 h 90 minut), je důvodem k úvaze o podání FL jako lepší alternativy léčby. U nemocných přijatých primárně do PCI centra má být čas dveře–vodič pod 60 minut.

V případě stanovení diagnózy STEMI mimo nemocnici a pokud je reálné provést primární PCI ve stanovených limitech, má být pacient transportován přímo na katetizační sál.

Nemocnice bez katetizační laboratoře stejně jako koronární jednotky a oddělení urgentního příjmu PCI centra se musí minout. Katetizační pracoviště musí být snadno aktivovatelné jedním telefonátem, naopak lékař záchrané služby má co nejdříve sdělit katetizační laboratoři předpokládaný čas příjezdu nemocného, aby pacient přijížděl na již připravený katetizační sál. Personál katetizační laboratoře má být schopen zahájit činnost do 20 minut po zavolání.

Některé práce ukazují, že doporučené limity reperfuzní léčby nespĺňuje mnoho nemocnic (17). Například v americkém národním registru jen 5 % nemocných sekundárně převážených z jiné nemocnice má pPCI provedenu do 90 min od prvního kontaktu (18). U velkého britského souboru 43 tisíc pacientů byl medián času „dveře–balon“ 83 minut, přičemž každé prodlení bylo spojeno s vyšší mortalitou (19).

Doba od zavolání záchrané služby do zahájení reperfuzní léčby je jedním z nejlepších a nejdostupnějších indikátorů kvality péče o nemocné s infarktem (20). Má proto být monitorována a pravidelně vyhodnocována v každé nemocnici, která se léčbou infarktu myokardu zabývá. Pokud stanovené cíle nejsou dosahovány, je třeba zjednat nápravu.

Práce MUDr. Novotného v tomto časopise vypovídá o vysoké úrovni organizace léčby akutního infarktu v České republice, kdy na pardubickém pracovišti 70 % pacientů přiváží záchraná služba přímo na katetizační sál. Závěr práce, že přechodné uložení pacienta na koronární jednotku, respektive zpoždění reperfuze o 43 minut nevede ke zvýšení mortality, je překvapivý. Studovaný soubor však pravděpodobně nemá dostatečnou statistickou sílu, aby mohl prokázat opak.

Čas zahájení reperfuzní léčby i v éře pPCI zůstává výzvou a faktorem, který zásadně ovlivňuje výslednou úspěšnost léčby a mění prognózu nemocných s akutním infarktem. Stále je třeba na všech úrovních věnovat maximální úsilí k dosažení doporučených cílů, tj. co nejčasnější reperfuze. Škoda, že v našem národním registru koronárních intervencí není zaznamenáván čas prvního kontaktu nemocného se zdravotní službou a není tedy možné posoudit, do jaké míry jsou splněna doporučení kardiologických společností pro reperfuzní léčbu infarktu.

Literatura

1. 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.

2. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death: myocardial infarct size vs. duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977; 56: 786–794.
3. Gregor P, Widimský P, et al. *Kardiologie*, 2. vydání, Galén, Praha: 1999: 190
4. White HD, Van de Werf FJ. Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1632–1646.
5. 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.
6. Gersh BJ, Anderson JL. Thrombolysis and myocardial salvage. Results of clinical trials and the animal paradigm paradox or predictable? *Circulation* 1993; 88: 296–306.
7. Newby LK, Rutsh WR, Califf RM, et al. Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1646–1655.
8. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771–775.
9. Luepker RV, Raczynski JM, Osganian S, et al. Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: The Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Trial. *JAMA* 2000; 284: 60–67.
10. Stone GW, Brodie BR, Griffin J, et al. Should the risk of delaying reperfusion prohibit inter-hospital transfer to perform primary PTCA in acute myocardial infarction, *Circulation* 1996; 94: 1330.
11. Brodie B, Stuckey T, Wall T, et al. Importance of Time to Reperfusion for 30-Day and Late Survival and Recovery of Left Ventricular Function After Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1312–1319.
12. Berger PB, Ellis SG, Holmes DR Jr, et al. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the global use of strategies to open occluded arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) trial. *Circulation* 1999; 100: 14–20.
13. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 779–788.
14. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Antoniucci D, Schomig A. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. *JAMA* 2009; 301: 487–488.
15. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2865–2872.
16. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006; 114: 2019–2025.
17. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, et al. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 2308–2320.
18. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, et al. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRM)-3/4 analysis. *Circulation* 2005; 111: 761–767.
19. Rathore SS, Curtis JP, Chen J, et al. Association of door-to-balloon time and mortality in patients admitted to hospital with ST elevation myocardial infarction: national cohort study. *Br Med J* 2009; 338: b1807.
20. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010; 304: 763–771.

MUDr. Stanislav Šimek, CSc., FESC

*II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie
Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a
1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
ssime@lf1.cuni.cz*
