

## SOUČASNÉ TRENDY TROMBOLYTICKÉ TERAPIE U AKUTNÍCH KORONÁRNÍCH SYNDROMŮ

MUDr. Jana Gandalovičová

Mount Sinai Hospital, New York, USA

V článku je popsán současný stav trombolytické léčby včetně indikací a kontraindikací, jsou diskutovány její limitace a výběr trombolytika. Jsou představeny nové aktivátory plazminogenu a jejich vlastnosti. V závěru jsou uvedeny výsledky nedávno uveřejněných studií GUSTO V a ASSENT - 3.

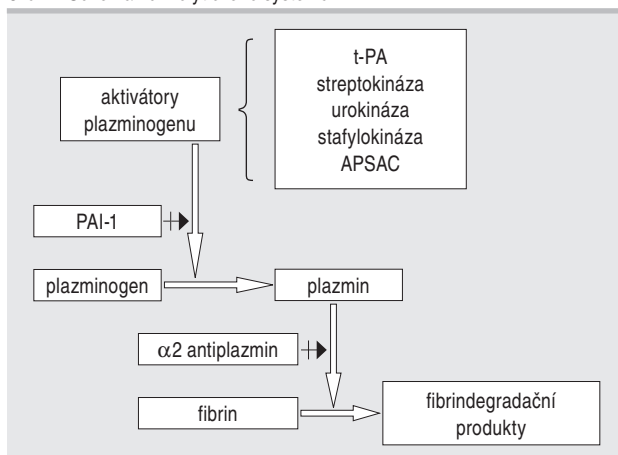
### Úvod

Ischemická choroba srdeční (ICHS) stále představuje, i přes výrazný pokrok v diagnostice a terapii, značný problém a finanční zátěž pro vyspělé zdravotnictví. Ateroskleróza koronárních tepen má za následek roční úmrtí více než 500 000 obyvatel USA, je diagnostikována u dalších 7 miliónů obyvatel. Akutní infarkt myokardu (IM) je důvodem 750 000 nemocničních přijetí v USA za rok (8). Od poloviny 70. let se začal zaznamenávat znatelný pokles úmrtnosti na IM (podle některých odhadů až o 47 %) díky prevenci, zlepšené terapii chronické ICHS a pokrokům v léčbě akutního IM a dalšímu sledování nemocných. Ale v důsledku růstu počtu obyvatel celkový počet úmrtí na IM stagnuje. Navíc pacienti po IM často trpí progresivním srdečním selháním a dalšími komplikacemi. Proto se IM stal nejpodrobněji studovanou entitou medicíny, 200 000 pacientů bylo zahrnuto do klinických studií zkoumajících různé perfuzní strategie (19).

### Patofyziologický podklad trombolýzy

Fibrinolytický systém se skládá z proenzymu zvaného plazminogen, který se aktivuje v aktivní enzym plazmin působením aktivátorů plazminogenu. Plazmin následně štěpí fibrin na degradační produkty fibrinu. Plazminogen se může aktivovat endogenně tkáňovým aktivátorem plazminogenu, nebo exogenně podanými aktivátory – trombolytiky. Fibrinolytický systém se udržuje v rovnováze inhibitory plazminu, jehož představiteli jsou inhibitor tkáňového aktivátoru plazminogenu 1 (PAI-1) a alfa 2 antiplazmin. Degradací produkty fibrinu též působí antifibrinolyticky (graf 1).

Graf 1. Schéma fibrinolytického systému



Jak bylo zmíněno výše, trombolytika jsou exogenními aktivátory plazminogenu. Lze je rozdělit na fibrin specifická a fibrin nespecifická trombolytika. Mezi fibrin nespecifická trombolytika patří streptokináza, APSAC (anisoolated plazminogen streptokinase activator complex) a dvouřetězový urokinázový aktivátor plazminogenu (two-chain urokinase – type plazminogen activator – t-cu-PA). Konvertovaly jak cirkulující, tak v trombu vázaný plazminogen na plazmin. Za normálních okolností  $\alpha 2$  antiplazmin inhibuje cirkulující plazmin, jeho plazmatická koncentrace je asi poloviční než plazminogenu. Fibrin nespecifická trombolytika indukují extenzivní tvorbu plazminu, způsobí tak vyčerpání zásob  $\alpha 2$  antitrombinu, tím překonají jeho inhibiční efekt. Plazmin následně degraduje plazmatické proteiny jako je fibrinogen, koagulační faktory V, VII, XII a von Willebrandův faktor. Tato systemická fibrinolýza vede ke snížení hladin cirkulujícího fibrinogenu až na 20 % výchozích hodnot a k recipročnímu zvýšení cirkulujících fibrin degradačních produktů (6).

Naopak fibrin specifická trombolytika (tissue-type plazminogen activator – t-PA, single-chain urokinase-type plazminogen activator – scu-PA neboli prourokináza, stafylokináza) aktivují jen plazminogen vázaný na trombus. Způsobí fibrinolýzu na povrchu sraženiny a nemají efekt na ostatní volně cirkulující fibrinogen. Tím je umožněna velmi rychlá trombolýza a zároveň schopnost lýzy i poněkud starších sraženin.

### Indikace trombolytické terapie

Četná data z kontrolovaných klinických studií pacientů s akutním IM dokladují, že trombolytická léčba zachraňuje ischemický myokard, pokud je podána včas. Pro všechny pacienty prezentující se elevací ST segmentu do 12 hodin od vzniku příznaků by měla být zvažena trombolýza. American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) vypracovala indikace a kontraindikace trombolýzy (tabulka 1) (16).

Pacienti, kterým byla trombolytická léčba podána během první hodiny po objevení příznaků, mají největší prospěch z léčby. Heslem trombolytické léčby je, že *čas je myokard*, 60 minut od prvních symptomů je nazýváno *zlatou hodinou reperfuze*. Několik studií popsalo snížení prospěchu z léčby při opožděném podání trombolytika, takže platí čím dříve, tím lépe (4, 7).

Během let došlo k pozměnění indikací k trombolýze. Četné klinické stavy, dříve kontraindikované, nejsou již zahrnuty mezi ACC/AHA doporučeními, např. diabetická

retinopatie, menses (15). Novější data rozšířila indikace pro stavy, kde se dříve nepředpokládal výraznější benefit. Jedná se o pacienty, u kterých již odezněla bolest na hrudi. I ti profitují z trombolytické léčby stejně jako pacienti s neustupující bolestí (20). Na druhé straně byly identifikovány nové kontraindikace, jako je probíhající perorální antikoagulační léčba s terapeutickými INR, infekční endokarditida nebo demence (21). Pacienti, kteří jsou absolutně nebo relativně kontraindikováni k trombolýze, často představují výborné kandidáty pro primární perkutánní koronární angioplastiku (PTCA), stejně jako pacienti s kardiogenním šokem nebo po bypassu.

### Limitace současné trombolýzy

Cílem trombolýzy je rozpuštění trombu a obnovení toku krve v postižené koronární arterii a záchrana příslušné oblasti myokardu. Po 90 minutách trombolýzy stav průtoku postiženou arterií koreluje s klinickými parametry včetně funkce levé komory (LK). Obnova koronárního průtoku se hodnotí parametrem zvaným TIMI flow. Podle angiografické studie GUSTO v 90 minutách TIMI-3 flow, což je normální koronární průtok, byl dosažen jen u 54 % pacientů léčených t-PA (10). Novějšími zobrazovacími metodami, jako je kontrastní echokardiografie a magnetická rezonance, je angiograficky hodnocený normální koronární tok u třetiny pacientů označovaný jako nedostatečný na tkáňové úrovni (22). Neúspěšná reperfuze na tkáňové úrovni přináší nepříznivou prognózu. Neúspěch trombolýzy lze vysvětlit tím, že trombus působící okluzi je velmi často složen hlavně z trombocytů. Destičkový trombus je rezistentní k trombolýze, navíc trombocyty uvolňují inhibitor aktivátoru plazminogenu - 1 (PAI-1), který inhibuje fibrinolýzu (18). Když trombolytikum rozpustí sraženinu, obnaží se trombin, ten má proagregační efekt na trombocyty a může vyústit v reokluzi předtím již rekanalizované arterie. Znovuobnovení krevního toku při trombolytické léčbě nastává až po 30–60 minutách od zahájení terapie. Navíc t-PA (*altepláza - rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu, rt-PA*, vyráběn rekombinantní DNA technologií) má biologický poločas asi 5 minut, proto je nutná kontinuální infuze po dobu 90 minut. Biotransformuje se v játrech, lokální fibrinolytický efekt na trombu přetrvává několik hodin. Ve srovnání se streptokinázou má rychlejší a intenzivnější nástup účinku, větší rekanalizační efekt, není imunogenní. Snaha dosáhnout rekanalizace postižené arterie v co možná nejkratší době a zlepšení farmakokinetických parametrů vedlo k vývinu dalších trombolytik.

### Nové aktivátory plazminogenu

#### Mutanty tkáňového aktivátoru plazminogenu

- **Reteppláza - rekombinantní aktivátor plazminogenu, r-PA.** Na rozdíl od alteplázy má menší molekulu a výhodnější farmakokinetické parametry. Snadněji proniká do nitra fibrinového trombu, má delší biologický poločas cca 15 minut. Podává se jako double bolus v odstupu 30 mi-

### Tabulka 1

#### Indikace trombolýzy

##### Třída I

- elevace ST segmentu (větší než 0,1 mV ve 2 nebo více svodech), doba podání do 12 hod, věk <75
- raménková blokáda na EKG (znemožňující ST analýzu) s anamnézou akutního IM

##### Třída IIa

- elevace ST segmentu, věk >75 let

##### Třída IIb

- elevace ST segmentu, doba podání >12–24 hodin
- hypertenze při příjmu systolická >180 mm Hg nebo diastolická >110 mm Hg spojená s vysoce rizikovým infarktem myokardu

##### Třída III

- elevace ST segmentu, doba podání >24 hodin, ustoupení bolesti

#### Poznámka:

**Třída I:** stavy, kde je shoda a je průkazné, že léčba je užitečná, efektivní a prospěšná

**Třída II:** stavy, kde existují konfliktní důkazy a nebo rozdílné názory na užitečnost/efektivitu léčby

**Třída III:** stavy, kde jsou důkazy a nebo panuje shoda, že léčba není užitečná, efektivní a nebo může dokonce poškodit

#### Kontraindikace trombolýzy

##### Absolutní

- hemoragická cévní mozková příhoda (CMP) kdykoliv v anamnéze, jiná CMP během posledního roku
- známý intrakraniální tumor
- akutní vnitřní krvácení
- podezření na aortální disekci

##### Relativní

- závažná nekontrolovatelná hypertenze >180/110 mmHg při přijetí nebo anamnesticky
- předcházející cerebrovaskulární příhoda nebo jiná intracerebrální patologie
- probíhající antikoagulační léčba v terapeutických dávkách (INR>2–3), hemoragická diatéza anamn.
- nedávné trauma (během posledních 2 týdnů), včetně traumatu hlavy, kardiopulmonální resuscitace delší než 10 minut nebo závažný operační zákrok během posl. 3 týdnů
- nestlačitelná punkce cévy
- vnitřní krvácení během posledních 2 týdnů
- pro streptokinázu/APSAC: předešlá expozice (od 5 dnů do 2 let) nebo předešlá alergická reakce
- těhotenství
- aktivní peptický vřed
- anamnéza chronické závažné hypertenze

nut. V pilotních angiografických studiích zaznamenala retepláza lepší rekanalizační efekt než altepláza, např. ve studii RAPID-II, v 90 minutách TIMI-3 flow byl nalezen u 45,2 % pacientů léčených alteplázou a u 59,9 %, kteří dostali reteplázu (3).

- **Tenektepláza - TNK-t-PA.** Je geneticky vyvinutým mutantem t-PA, modifikace na molekulární úrovni umožnila delší biologický poločas cca 20 minut, zlepšenou fibrinovou specifitu a asi 80× vyšší rezistenci k inaktivaci PAI-1 v porovnání s t-PA. Bývá podávána jako single bolus. V TIMI-10B studii byl v 90 min. TIMI-3 flow dosažen u stejného počtu pacientů (63 %) léčených jak TNK-t-PA tak t-PA (5).
- **Lanotepláza - n-PA.** Má delší biologický poločas (37 min), větší fibrinolytickou schopnost a sníženou fibrinovou specifitu. Opět v pilotních angiografických studiích demonstruje výborný rekanalizační efekt.

### Deriváty urokinázy

- **Sarupláza** (prourokináza) je rekombinantní verze přirozeně se vyskytujícího jednořetězového urokinázového aktivátoru plazminogenu (scu-PA). Biologický poločas je 8 minut. Má lepší rekanalizační efekt než streptokináza (72 % vs 48 %), má za následek menší degradaci fibrinu než streptokináza (SK), 30 denní mortalita je udávána 5,7 % vs. 6,7 % (17). Dosud neproběhla žádná velká studie srovnávající saruplázu s dnes propagovaným 90minutovým režimem t-PA.

### Nehumánní aktivátory plazminogenu

- **Rekombinantní stafylokináza.** Trombolytické vlastnosti stafylokinázy, která je produkována některými kmeny *Staphylococcus aureus*, jsou známy přes 40 let. Pouze v přítomnosti fibrinu je stafylokináza velmi rezistentní k působení  $\alpha$ 2-antiplazminu. Pokud je sraženina rozpuštěna, komplex stafylokináza-plazmin je inaktivován  $\alpha$ 2-antiplazminem, tím zabraňuje systémové aktivaci plazminogenu. V malých studiích byl porovnáván účinek stafylokinázy a t-PA, výsledky průtoku byly srovnatelné, nebyly shledány žádné rozdíly v hemoragických komplikacích. Laboratorně nebyly nalezeny známky systémové degradace fibrinogenu. Je imunogenní stejně jako streptokináza, u pacientů léčených stafylokinázou byly detekovány protilátky během 2 týdnů.

### Výběr trombololytika

Na počátku 90. let tři rozsáhlé klinické studie přímo porovnávaly *streptokinázu a t-PA*. GISSI-2 (Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardio) s 20 749 zahrnutými pacienty a ISIS-3 (International Study of Infarct Survival) s 41 299 pacienty neshledaly žádný signifikantní rozdíl v 30denní mortalitě mezi SK a t-PA (13, 14). Vedle aplikace trombololytika v obou těchto studiích byla polovina pacientů randomizována k podání nefrakcionovaného heparinu v dávce 12 500 IU 2× denně subkutánně, všichni dostávali aspirin. Heparin byl podáván 4–12 hodin po podání trombololytik. Fakt, že nebyl heparin podáván současně s t-PA intravenózně a t-PA byl aplikován v rozsahu 3 hodin místo 90 minut, mohlo znevýhodnit t-PA ve srovnání se SK. Proto třetí z těchto „megastudií“ GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) randomizoval 41 021 pacientů do rozdílných trombololytických režimů. Jedním z endpointů byla 30denní mortalita. Ta byla 6,3 % u skupiny pacientů, kterým byla podán t-PA (altepláza) v tzv. front-loaded infuzi během 90 minut (bolus 15 mg, 50 mg během 30 minut, 35 mg během 60 minut) společně s i. v. heparinem. To reprezentovalo 14 % redukci relativního rizika ve srovnání se SK (30 denní mortalita 7,2 %). Takto podaný t-PA byl spojen s malým vzestupem výskytu intracerebrálního krvácení. Léčba t-PA prokázala klinický prospěch ve smyslu o 9 úmrtí nebo těžkých CMP méně na 1 000 léčených pacientů. Nejvic z léčby t-PA profitovali nejrizikovější pacienti. Proto ideálními kandidáty pro t-PA jsou pacienti prezentovaní brzy po objevení se symptomů

s velkou oblastí poškození myokardu (přední IM) a nízkým rizikem intracerebrálního krvácení (věk do 75 let). Faktem je, že t-PA je cenově dražší než SK (11).

Po objevení se nových druhů tkáňových aktivátorů plazminogenu a jejich superiorních rekanalizačních efektů v pilotních studiích (viz výše), byly provedeny rozsáhlé studie k jejich porovnání. Ke srovnání *alteplázy s reteplázou* byly designovány mortalitní studie INJECT (International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics) a GUSTO III s 15 000 pacienty. Tyto neshledaly rozdíly ani v 30 denní mortalitě (7,47 % pro r-PA a 7,24 % pro t-PA), ani kombinovaném endpointu úmrtí nebo CMP (9). Superiorní výsledky v pilotních studiích se nepotvrdily, příčinou mohl být počet pacientů s neobvykle nízkým průtokem v t-PA skupině v pilotních studiích.

Cíl porovnat *tenekteplázu s alteplázou* měla randomizovaná studie ASSENT-2 (Assessment of the Safety and Efficacy of a new thrombolytic) (1). Výsledky byly srovnatelné, 30denní mortalita byla 6,16 % pro TNK-t-PA vs. 6,18 % pro t-PA, CMP 1,78 % vs. 1,66 %.

Studie In-TIME-II porovnávala *lanoteplázu s alteplázou*. Tricetidenní mortalita byla srovnatelná, ale lanotepláza měla zvýšený výskyt intracerebrálního krvácení (1,13 % vs. 0,62 %,  $p=0,003$ ) stejně jako nežádavého krvácení (19,6 % vs 14,7 %,  $p<0,001$ ), zřejmě v důsledku snížené specifity k fibrinu.

### Adjuvantní terapie k trombolýze

Současná fibrinolytická terapie nevede u mnoha pacientů k dostatečné reperfuzi. Kombinace trombololytik s *antikoagulantii a antiagregancii* má podklad v patofyziologii trombogeneze v postižené arterii, kdy okluzivní trombus je převážně složen z trombocytů. Proto součástí trombololytické terapie je i. v. heparin (po 48 hodin) a p. o. aspirin. Velkým pokrokem byl objev blokátorů glykoproteinu IIb/IIIa (abciximab), což jsou potentní intravenozní antiagregancia inhibující vazbu fibrinogenu na glykoproteinové receptory aktivovaných trombocytů. Mnoho pilotních studií prokázalo zlepšenou reperfuzi užitím *kombinace trombololytik a blokátorů GP IIb/IIIa*. Proto byla designována velká *studie GUSTO V*, jejíž výsledky byly nedávno uveřejněny, k porovnání reperfuzie u akutního IM užitím buď plně fibrinolytické terapie (2× plný bolus reteplázy v 30 min. odstupem) nebo kombinované redukované fibrinolytické terapie s blokátory GP IIb/IIIa. Randomizováno bylo 16 588 pacientů. Hlavním endpointem byla 30denní mortalita. Sekundárními endpointy byly reinfarkt, úmrtí nebo závažná CMP, rekurentní ischemie, urgentní revaskularizace, intrakraniální krvácení, jiné krvácivé komplikace a mortalita v 1 roce. Všem pacientům byl podán navíc aspirin a i. v. heparin. Mortalita v 30 dnech byla 5,9 % v plně fibrinolytické terapii a 5,6 % v kombinované terapii s blokátory GP IIb/IIIa, což nepředstavuje signifikantní snížení. Ale byla zaznamenána signifikantní redukce ischemických komplikací (méně úmrtí a reinfarktů, urgentních revaskularizací a méně nefatálních ischemických komplikací akutního IM) ve skupině léčené kombinací (28,6 % vs. 31,7 %,  $p<0,0001$ ). Výskyt intrakraniálního krvácení a CMP byl totožný, ve skupině léčené jen reteplázou bylo méně jiných krvácivých komplikací (9).

Souběžně probíhala další velká studie *ASSENT-3* (cca 6 100 pacientů z 26 zemí) k porovnání efektivity *tenekteplázy v kombinaci s enoxaparinem* (nízkomolekulární heparin) *nebo abciximabem* (blokátor GP IIb/IIIa) *nebo nefrakcionovaným heparinem*. Pacienti byli rozděleni do 3 skupin: enoxaparin group – plná dávka tenekteplázy plus enoxaparin po dobu max. 7 dní, abciximab group – poloviční dávka tenekteplázy plus i.v. heparin v nízké dávce plus 12hod. infuze abciximabu, i.v. heparin group – plná dávka tenekteplázy a i.v. heparin po 48 hod. Primárním endpointem (efektivností) byl kombinovaný parametr 30denní mortality, reinfarktu a refraktorní ischemie za hospitalizace. Dále byl zjišťován tzv. above endpoint (efektivnosti a bezpečnosti), který zahrnoval endpoint efektivity doplněný výskytem hemoragických komplikací. Výsledky byly následující: pro primární endpoint – 11,4% (enoxaparin group), 11,1% (abciximab group), 15,4% (heparin group), pro above endpoint – 13,8%, 14,2%, 17% resp. Skupiny enoxaparinu i abciximabu signifikantně zredukovaly ischemické komplikace u AIM, byly efektivnější a lepší než heparinová skupina. Ve světle lehkého způsobu aplikace tenekteplázy a enoxaparinu se jeví tento léčebný režim velmi atraktivní alternativou reperfuze, která ovšem vyžaduje další studie (2).

#### Literatura

1. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 716–722.
2. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-3) Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358: 605–613.
3. Bode C, Smalling RW, et al. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 891–898.
4. Boersma E, Maas ECP. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771–775.
5. Cannon CP, Gibson M, et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. *Circulation* 1998; 98: 2805–2814.
6. Collen D, Bounameaux H, et al. Analysis of coagulation and fibrinolysis during intravenous infusion of recombinant human tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1986; 73: 511–517.
7. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311–322.
8. Goldman L, Bennett JC. Cecil Textbook of Medicine, WB Saunders Company 2000: 304–312.
9. The Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries (GUSTO-III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 337: 1118–1123.
10. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615–1622.
11. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673–682.
12. The GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1905–1914.
13. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: A randomized comparison of streptokinase versus tissue plasminogen activator versus anistreplase and of aspirin plus heparin versus aspirin alone in 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-3. *Lancet* 1992; 339: 753–770.
14. The International Study Group. In hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 1990; 336: 71–75.
15. Mahaffey KW, et al. Diabetic retinopathy should not be a contraindication to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: review of ocular hemorrhage incidence and location in the GUSTO-I trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1606–1610.
16. Ryan TJ, Antman EM, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 1999; 100: 1016–1030.
17. Tebbe U, et al. for the COMPASS Investigators: Randomized, double-blind study comparing saruplase with streptokinase therapy in acute myocardial infarction: the COMPASS equivalence trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 487–493.
18. Topol EJ. Toward a new frontier in myocardial reperfusion therapy: emerging platelet preeminence. *Circulation* 1998; 97: 211–218.
19. Vorchheimer DA. Current state of thrombolytic therapy. *Current Cardiol Rep* 1999; 1: 212–220.
20. Vorchheimer DA, Baruch L, et al. Does the presence or absence of chest pain at initiation of thrombolysis in acute myocardial infarction affect outcome? *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 389A.
21. White HD, Van de Werf FJJ. Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1632–1646.
22. Wu K, Zerhouni EA, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 765–772.

#### Závěr

Fibrinolytická terapie se stala standardní léčbou akutního IM v 80. letech, postupně byly identifikovány její limity, kterými jsou především čas aplikace od objevení se příznaků a úroveň obnovení koronárního toku postiženou arterií. Pro co možná největší reperfuzi na tkáňové úrovni byl standardně k léčbě přidán heparin. Velmi důležitým zlomem bylo objevení role trombocytů, kdy vedle rezistence destičkového trombu k trombolýze, dochází k proagregačnímu efektu obnažením trombinu ve sraženině během podání trombolitik. Přidání aspirinu k trombolýze vedlo k výrazné redukci mortality. Vývoj nových aktivátorů plazminogenu s lepšími klinickými a farmakokinetickými parametry umožňujícími velmi lehkou aplikaci otevřel nové možnosti, stejně tak objevení velmi účinných intravenózních antiagregancií – blokátorů glykoproteinových receptorů IIb/IIIa. Stále probíhá proces hledání optimálních terapeutických režimů a kombinací, ale výsledky nedávno uveřejněných studií naznačují, jakou cestou se dát. Jediným omezením se zdá být cena nových preparátů.

*Z materiálů prezentovaných během přednáškového cyklu Controversies in Cardiology při Cardiovascular Institute, The Mount Sinai Medical Center, NYU.*