

FACILITOVANÁ PŘÍMÁ PERKUTÁNNÍ KORONÁRNÍ INTERVENCE – SOUČASNÝ POHLED

MUDr. Pavel Boček

I. interní klinika FN, Plzeň

Léčba akutního infarktu myokardu s ST elevacemi prošla v posledních dvaceti letech výrazným rozvojem zaměřeným na ovlivnění prognózy nemocných. Přímá perkutánní koronární intervence (pPCI) se stala metodou volby u těchto nemocných. Nyní se dále hledá, jak využít v kombinaci výhod trombolytické léčby podané nemocnému ihned a následné PCI provedené po převozu do PCI centra. Takový postup se nazývá facilitovaná PCI. Základní myšlenkou je, že čím dříve je obnoven průtok infarktovou tepnou, tím lepší je prognóza nemocného. Stejně tak ale doplnění implantace stentu u dobře rekanalizované infarktové tepny po trombolýze zlepšuje prognózu nemocného. Proto se v současné době zkoumá možnost facilitovat PCI okamžitou aplikací trombolytika nebo inhibitorů destičkových glykoproteinových receptorů IIb/IIIa (GB IIb/IIIa inhibitory) a nebo jejich kombinací ještě před převozem nemocného do PCI centra. Výsledky menších studií a nebo těch, které nebyly primárně orientovány na tuto problematiku, se zdají slibné, avšak před definitivním rozhodnutím, zda, kdy a komu indikovat facilitaci a jakým farmakem, musíme vyčkat výsledků velkých randomizovaných studií, jejichž primárním cílem je právě výzkum facilitace.

Klíčová slova: akutní koronární syndrom, přímá perkutánní koronární intervence, fibrinolytická léčba, facilitace.

FACILITATED PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION – THE CURRENT VIEW

The treatment of acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) passed through important development concentrated on prognostic impact of the patients during last 20 years. Primary percutaneous coronary intervention (pPCI) became the method of the choice in this situation. Nowadays the possibility how to combine the advantage of immediately accessible fibrinolytic therapy and PCI provided immediately after transportation of the patient to the PCI centre is searched for. This approach is named facilitated PCI. The principal idea is that as earlier the flow in the infarct related artery is restored, as better prognosis of the patients. As well implantation of the stent into the infarct related artery even if the flow after fibrinolytic therapy is good improves the prognosis of the patients. This is why they are trying to combine the early PCI with fibrinolytic application or treatment by glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists or combination of both before the transport to the PCI centre. The results of smaller studies or of those, which were not primary orientated on this problem seem to be promising, but before the definitive decision if, when and to whom to indicate facilitation and by which pharmacological agent we must wait for the results of large randomised studies, of which the primary aim is the facilitation of PCI.

Key words: acute coronary syndrome, direct percutaneous coronary intervention, fibrinolytic treatment.

Léčba akutního infarktu myokardu (AIM) prodělala v posledních 20 letech velký rozvoj, který přináší postiženým lidem významný profit z pohledu ovlivnění jejich prognózy. Léčebné postupy se změnily z výrazně pasivního monitorování nemocných v agresivní intervenční léčbu.

Samotná změna názvosloví, kdy při příjmu nemocného se stenokardiemi do nemocnice označujeme jeho stav jako akutní koronární syndrom (AKS), je odrazem toho, že díky včasné a úspěšné léčbě se nemusí vyvinout nekroza myokardu a nevznikne tedy infarkt myokardu. Vývoj posledních let prošel diskuzí o tom, zda je u nemocných s AKS s ST elevacemi (STE) výhodnější farmakologická reperfúze nebo perkutánní koronární intervence (PCI) infarktové tepny po převozu nemocného do PCI centra. Tato diskuze byla ukončena, avšak nyní se pozornost výzkumu v oblasti léčby AKS s STE obrací k otázce, zda by nebylo výhodné naopak obě metody spojit.

Koncepce vychází z vědomosti, že čas do reperfúze infarktové tepny výrazně ovlivňuje rozsah infarktového ložiska a tím i prognózu nemocného. Smysl přitom má i reperfúze po několika hodinách od uzávěru infarktové tepny (12). Časná reperfúze snižuje mortalitu nemocných postižených AKS s STE. Aby reperfúze přinesla maximální užitek, je třeba, aby jí bylo dosaženo co nejdříve (5). Přitom za zlatý časový interval se považují první 2 až 3 hodiny od vzniku infarktových symptomů (16). V tomto časovém okně má také největší šanci i farmakologická léčba dosáhnout reperfúzi (až u 60% léčených dle použitého protokolu). Nezbytnou podmínkou úspěchu léčby je nejen obnovení průtoku v infarktové tepně, ale tento průtok musí být navíc dostatečný a trvalý. Pouze normální průtok infarktovou tepnou označovaný jako TIMI flow III, zaručuje dobrý dlouhodobý výsledek intervence. Pokud hodnotíme průtok intervenovanou tepnou po intervenčním výkonu TIMI flow II, pak prognóza nemocného se blíží více

nemocnému bez rekanalizace než tomu, který má infarktovou tepnu kompletně zprůchodněnou (11). To platí i pro posouzení průtoku na úrovni mikrocirkulace pomocí TIMI frame count (8). Lze tedy říci, že čím lepší je TIMI flow v infarktové tepně nebo TIMI frame count v jejím povodí po intervenci (farmakologické nebo katetrizační), tím je nižší mortalita.

Farmakologická léčba je dobře dostupná prakticky všude, nejen v místních nemocnicích, ale i v terénu, kde lze podat fibrinolytikum nebo jiný preparát i ve voze RLP. Největší limitací této léčby je však nižší schopnost dosáhnout kvalitní reperfúze (TIMI flow III). To se daří maximálně u 60% nemocných. Nepříjemnou komplikací této léčby je intrakraniální krvácení, které se vyskytuje u 0,9% léčených. Toto krvácení bývá velice často devastující a invalidizující, nezřídka končí úmrtím pacienta (9). Podle novějších studií, jako například ASSENT-2 (7), lze snížit riziko intrakraniálního krvácení úpravou dávky dle hmotnosti nemocného (hubení nemocní jsou více ohroženi krváčovými komplikacemi).

Jako rozumná se jeví i úprava dávky u nemocných starších 75 let, protože i v této skupině je krvácení častější, jak ukázala studie GUSTO-V (18). Dalším omezením fibrinolytické léčby je častý výskyt reokluzí infarktové tepny v krátké době po úspěšné léčbě – řádově v několika dnech. Ta se dle angiografické studie Ohmana (14) vyskytuje až u 12,4 % nemocných, v klinické praxi asi u 3 až 5 %. Reokluze infarktové tepny přitom výrazně zvyšují mortalitu během hospitalizace a též v prvních 30 dnech a tento rozdíl trvá i po 2 letech (7).

Intervenční léčba AKS STE má pochopitelně také svá omezení. Tím největším je jistě její dostupnost, protože výkon je vázán na nemocnici vybavenou katetizační laboratoří a disponující týmem, který je schopen zajistit provoz po 24 hodin denně 7 dnů v týdnu. Na druhé straně ale dává ještě lepší šanci na přežití nemocným s AKS STE, což prokázala celá řada studií (21). Mezi stěžejní z nich patří PRAGUE 2 (20) a DANAMI-2 (1) study.

Obě tyto studie ukázaly významný pokles závažných kardiálních vedlejších příhod (MACE – major adverse cardiac events) v prvních 30 dnech. Ve studii PRAGUE 2 bylo celkem 850 nemocných s akutním infarktem myokardu s ST elevacemi trvajícím méně než 12 hodin randomizováno do dvou skupin. První skupinu (421 nemocných) představovali pacienti léčení v místní nemocnici bez katetizační laboratoře podáním fibrinolytika (streptokináza). Nemocní randomizovaní do druhé skupiny (429 nemocných) byli ihned transportováni do nejbližší nemocnice s možností provedení přímé perkutánní koronární intervence. Přitom nejdelší transportní vzdálenost byla 120 kilometrů. Třicetidenní mortalita, která byla primárním sledovaným cílem, byla u fibrinolyzovaných 10,0 % a u nemocných léčených opravdu přímou PCI 6,8 % ($p < 0,12$). V podskupině nemocných fibrinolyzovaných déle než 3 hodiny od počátku potíží byla mortalita dokonce 15,3 %, zatímco u nemocných se stejně dlouhou anamnézou potíží a léčených přímou PCI zůstala na úrovni 6,0 %. Kombinovaného cíle (výskyt úmrtí, reinfarktu nebo cévní mozkové příhody) bylo dosaženo u 15,2 % nemocných léčených fibrinolýzou v místní nemocnici a pouze u 8,4 % nemocných léčených katetizačně ($p < 0,003$). Je tak patrné, že i transport nemocného s akutním infarktem myokardu s ST elevacemi do nejbližšího katetizačního centra je bezpečný a významně snižuje mortalitu nemocných.

Nespornou výhodou mechanické reperfuze léčby je především to, že je i prevencí reinfarktu (pokles oproti fibrinolýze o 68 %) a iktů o 56 %, jak ukázala metaanalýza šesti základních studií zkoumajících tuto problematiku – DANAMI, PRAGUE 1 a 2, MAASTRICHT, CAPTIM a AIR-

-PAMI (3). Přitom účinná záchrana myokardu je jen málo ovlivněná časovým faktorem, jak uvádějí například němečtí autoři Schomig a spol. (17). Randomizovali 131 nemocných pro fibrinolytickou léčbu a 133 nemocných pro přímou PCI. Scintigraficky pak zjišťovali „index záchrany myokardu“, který byl ve všech časových intervalech příznivější pro katetizační léčbu a udržoval si stálou hodnotu v čase, kdežto u fibrinolyzovaných nemocných se s časem výrazně snižoval – léčba je tedy vysoce efektivní i s odstupem času od začátku potíží.

Je tedy zřejmé, že fibrinolytická léčba disponuje především rychlou dostupností, která chybí katetizační léčbě, a v prvních hodinách po vzniku infarktových potíží má i slušnou účinnost. Naproti tomu PCI může zabezpečit vyšší procento účinnosti (měřeno otevřením infarktové tepny – reperfúzí), zlepšuje průtok infarktovou tepnou, odstraňuje i reziduální stenózu a brání reokluzi časté u fibrinolytické léčby.

Proto je v poslední době logickou snahou využít obou léčebných postupů dohromady – aplikovat fibrinolytikum u nemocných s krátkou dobou trvání potíží a urychlit tak reperfúzi a nemocného transportovat k následné plánované PCI. Tomuto postupu říkáme facilitovaná perkutánní koronární intervence, jindy je taková léčba označována za farmako-invazivní.

Kromě fibrinolytik se zkouší i aplikace antitrombotické léčby (GP IIb/IIIa inhibitory), případně se kombinuje poloviční dávka fibrinolytika s inhibitory IIb/IIIa receptorů.

První a nejslibnější skupinu studií prováděných na téma facilitované PCI představují ty studie, u kterých PCI byla provedena po aplikaci fibrinolytika. Ve studii TIMI-10B (6) bylo poukázáno na to, že u nemocných, kteří nemají dokonale otevřenou infarktovou tepnu (průtok TIMI I/0) snižuje ihned provedená PCI mortalitu po 30 dnech, ale i po 2 letech. Mortalita se snížila ale i u těch, kteří již měli infarktovou tepnu po fibrinolýze rekanalizovanou a léčba u nich byla doplněna o bezprostřední nebo odloženou PCI. Stejně i ve studii PACT (15) srovnávající primární PCI s aplikací poloviční dávky alteplázy s následnou koronarografií a PCI, pokud je indikována, bylo ukázáno, že ejekční frakce (EF) v době rekonvalescence je vyšší u nemocných, kteří na katetizační sál přijíždějí s dobře zprůchodněnou infarktovou tepnou (TIMI flow III), nebo když je PCI provedena do hodiny od aplikace bolusu fibrinolytika. U těchto skupin byly hodnoty EF 62,4 % a 62,5 %, zatímco ve skupině, kde TIMI flow III bylo dosaženo později je EF pouze 58 % ($p = 0,0001$). Studie GRACIA-1 (4) též prokázala, že časná PCI po fibrinolytické léčbě (rekombinantní tPA), indikovaná na zákla-

dě koronarografického vyšetření provedeného v prvních 24 hodinách, je bezpečná a snižuje jak roční výskyt úmrtí, reinfarktu a nutnosti intervence, tak i potřebu akutních intervencí během indexové hospitalizace. Přitom výskyt závažných krvácení byl stejný jako ve skupině intervenované až na základě prokázané ischemie.

Další oblast facilitace PCI představují GP IIb/IIIa inhibitory na povrchu trombocytů. Studie ADMIRAL (13) ukázala, že aplikace abcximabu před pPCI u STEMI zlepšuje průchodnost infarktové tepny před stentingem, úspěšnost procedury, ale i průchodnost tepny po 6 měsících a hodnoty EF.

Ve studii ON-TIME, publikované v červnu 2004 (19), bylo 507 nemocných s akutním infarktem myokardu randomizováno během převozu do dvou skupin: v první z nich nemocní dostali infuzi tirofibanu (GP IIb/IIIa inhibitor) již během převozu, ve druhé skupině pak až na katetizačním sále. Primární cíl – průtok infarktovou tepnou hodnocený nezávislou laboratoří jako TIMI flow III – byl dosažen u skupiny léčené již za převozu u 19 % nemocných, ve druhé skupině to bylo u 15 % nemocných ($p = 0,22$). Celkový výskyt TIMI flow II a III pak byl ve skupině časně léčených nemocných 43 % a ve druhé skupině 34 % ($p = 0,04$). Naproti tomu přítomnost trombu v infarktové tepně nebo čerstvého uzávěru byla 60 a 73 % ($p = 0,002$). I prokrvení periferie infarktové tepny při příchodu na katetizační sál hodnocené výskytem myocardial blush grades 2 nebo 3 bylo lepší u časně léčených nemocných (30 % oproti 22 %, $p = 0,04$). Nebyl žádný rozdíl mezi oběma skupinami v průtoku infarktovou tepnou hodnoceným výskytem TIMI III flow a myocardial blush grade po provedené PCI. Po ročním sledování byl i stejný výskyt úmrtí a recidivy infarktu v obou skupinách (7,0 % oproti 7,0 %, $p = 0,99$). Z tohoto pohledu se zdá facilitace tirofibanem méně nadějná.

Ve studii BRAVE (10) bylo dokonce více nežádoucích účinků léčby, především pak významného krvácení. V této studii byli nemocní (celkem 253) s AIM s ST elevacemi v prvních 12 hodinách potíží randomizováni do dvou větví: první skupina dostala poloviční dávku fibrinolytika reteplázy se standardní dávkou abcximabu (GP IIb/IIIa inhibitor), ve druhé skupině byli nemocní léčení samotným abcximabem. Takto ošetření nemocní pak byli převedeni k přímé PCI. Ve skupině s kombinovanou léčbou 125 nemocných bylo, 128 pak ve skupině abcximabu. Výsledná velikost infarktu (měřená izotopovou metodou SPECT Tc-99m 5.–10. den) se mezi oběma skupinami významně nelišila (13 % v první a 11,5 % ve druhé skupině, $p = 0,81$). Během 6 měsíčního sledování se nelišil ani výskyt kompozitního

druhotného cíle (výskyt úmrtí, reinfarktu nebo cévní mozkové příhody), kdy u nemocných léčených kombinací léčiv byl výskyt 6,4 % a ve skupině nemocných léčených abcximabem samotným 4,7 % ($p=0,56$). Avšak krvácení bylo častější ve skupině kombinované léčby (5,6 % oproti 1,6 %, $p=0,16$).

Ve studii BRAVE byla i skupina nemocných léčených kombinací fibrinolytika (poloviční dávka reteplázy) a abcximabu. To je třetí ze zkoumaných směrů možné facilitace pPCI. I ve studii TIMI-14 (2) se zjišťoval efekt časné PCI po aplikaci kombinované terapie. U nemocných, kteří měli po kombinované léčbě provedenou časnou PCI, byla významnější rezoluce ST segmentů oproti těm, kteří při TIMI flow 3 v infarktové tepně po kombinované léčbě neměli provedenu PCI (57 % oproti 24 %; $p=0,006$). Výraznější rezoluce ST elevací byla i ve skupině nemocných s trojkombinovanou léčbou (fibrinolytikum, GP IIb/IIIa, PCI) oproti těm, kteří byli léčeni pouze kombinací fibrinolytika a PCI (54 % proti 8 %; $p=0,002$).

Závěrem tedy můžeme shrnout, že výsledky dosud provedených studií v oblasti facilitované PCI u akutního infarktu myokardu s ST elevací se zdají být teoreticky opodstatnělé a klinicky slibné. K tomu, abychom mohli udělat definitivní závěry o tom, jaký režim facilitace, kdy a komu nejlépe prospěje, musíme však vyčkat výsledků velkých randomizovaných studií, které právě tyto otázky řeší. Studie ASSENT 4, FINESSE, ADVANCE MI nebo TITAN, TIMI-34 budou mít jistě dostatečnou výpovědní hodnotu. Do jejich výsledků je nutno považovat přímou perkutánní koronární intervenci za metodu volby v léčbě akutního koronárního syndromu s ST elevací a tam, kde není dostupná, budeme indikovat fibrinolytickou terapii. Převoz nemocného do PCI centra po její aplikaci bychom měli individuálně zvažovat tam, kde má nemocný ohroženou velkou masu myokardu (rozsáhlý přední infarkt), má velmi krátkou dobu od začátku potíží (první dvě hodiny) a nebo jsou u něj známky oběhové nestability, respektive počínajícího kardiogenního šoku.

Literatura

- Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 733–742.
- Antman E, MGIugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, Vahanian A, Adgey AAJ, Menown I, Rupprecht H-J, Van der Wieken R, Ducas J, Scherer J, Anderson K, Van de Werf F, Braunwald E, for the TIMI 14 Investigators. Abciximab Facilitates the Rate and Extent of Thrombolysis – Results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 14 Trial. *Circulation* 1999; 99: 2720–2732.
- Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003; 108: 1809–1814.
- Fernandez-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vázquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, López-Mesa J, Fernández-Vázquez F, Calvo I, Martínez-Elbal L, San Román JA, Ramos B. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1045–1053.
- 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.
- Gibson CM, Cannon CH, Murphy SA, Marble SJ, Barron HV, Braunwald E, for the TIMI Study Group. Relationship of the TIMI Myocardial Perfusion Grades, Flow Grades, Frame Count, and Percutaneous Coronary Intervention to Long-Term Outcomes After Thrombolytic Administration in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2002; 105: 1909.
- Gibson CM, Karha J, Murphy SA, James D, Morrow DA, Cannon CH, Giugliano RP, Antman EM, Braunwald E and TIMI Study Group. Early and long-term clinical outcomes associated with reinfarction following fibrinolytic administration in the thrombolysis in myocardial infarction trials. *JACC*; 42: 7–16.
- Gibson CM, Murphy SA; Rizzo MJ, Ryan KA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CH; Van de Werf F. Eugene Braunwald. Relationship Between TIMI Frame Count and Clinical Outcomes After Thrombolytic Administration. *Circulation* 1999; 99: 1945–1950.
- Gore JM, Granger CH, Simoons ML, Sloan MA, Weaver WD, White HD, Barbash GI, Van de Werf F, Aylward PE, Topol EJ, and R.M. Califf Stroke After Thrombolysis: Mortality and Functional Outcomes in the GUSTO-I Trial. *Circulation* 1995; 92: 2811–2818.
- Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K, et al., for the BRAVE Investigators. A randomized evaluation of early administration of reteplase plus abcximab or abcximab alone prior to percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 2004; 291: 947–954.
- Lenderink T, Simoons ML, Van Es GA, Van de Werf F, Verstraete M, and A.E.R. Arnold. Benefit of Thrombolytic Therapy Is Sustained Throughout Five Years and Is Related to TIMI Perfusion Grade 3 But Not Grade 2 Flow at Discharge. *Circulation* 1995; 92: 1110–1116.
- Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE, Watanabe T, Covell JW, Ross J Jr, and E Braunwald: Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions. *Circulation* 1971; 43: 67–82.
- Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhaded S, et al., for the ADMIRAL investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1895–1903.
- Ohman EM, RM Califf, EJ Topol, R Candela, C Abbottsmith, S Ellis, KN Sigmon, D Kereiakes, B George, and R Stack. Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. TAMI Study Group. *Circulation* 1990; 82: 781–791.
- Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, Greenhouse SW, Fink C, Frey A, Moreyra E, Traboulsi M, Racine N, Riba AL, et al. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. *JACC* 1999; 34: 1954–1962.
- Ryan TJ, et al. Update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction) *JACC* 34, 1999; No. 3: 890–911.
- Schomig A, Ndrepepa G, Mehilli J, et al. Therapy-dependent influence of time-to-treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis. *Circulation* 2003; 108: 1084–1088.
- Topol EJ. 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 Jun 16; 357(9272): 1905–1914.
- van't Hof AWJ, EN, et al. Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the Ongoing Tirofiban in Myocardial infarction Evaluation (On-TIME) trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 837–846.
- van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, Granger CB, Berlioli S, Barbash G, Pehrsson K, Verheugt FW, Meyer J, Betriu A, Califf RM, Li X, Fox NL; ASSENT-2 Investigators. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J*. 2001; 22 (24): 2221–2223.
- Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: final results of the randomized national multicentre trial – PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003; 94–104.
- Zijlstra F. Angioplasty vs thrombolysis for acute myocardial infarction: a quantitative overview of the effects of inter-hospital transportation. *Eur Heart J*. 2003; 24: 21–23.