

Zależne od płci korzyści wynikające z transportu na zabieg pierwotnej angioplastyki wieńcowej — czy w przypadku mężczyzn i kobiet są one takie same?

Marcin Sadowski¹, Agnieszka Janion-Sadowska¹, Mariusz Gąsior²,
Marek Gierlotka², Marianna Janion^{1, 3}, Lech Poloński²

¹Świętokrzyskie Centrum Kardiologii w Kielcach

²Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

³Uniwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy Jana Kochanowskiego w Kielcach

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2011; 18, 3: 254–260

Streszczenie

Wstęp: Wielkość zawału serca koreluje z długością okresu, przez który tętnica wieńcowa pozostaje zamknięta. Chociaż ze zgromadzonych dotychczas dowodów naukowych wynika, że transport pacjenta na zabieg pierwotnej angioplastyki wieńcowej poprawia wyniki leczenia, to jak na razie nie osiągnięto konsensusu co do ewentualnych różnic w rokowaniu pomiędzy mężczyznami a kobietami. W przeprowadzonym badaniu porównano rezultaty leczenia u mężczyzn i kobiet z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) przenoszonych z innego szpitala z wynikami leczenia u mężczyzn i kobiet ze STEMI, którzy zostali bezpośrednio przetransportowani do ośrodka prowadzącego leczenie inwazyjne.

Metody: Pierwotną angioplastykę wieńcową wykonano u 10 708 pacjentów. Spośród tych chorych 3359 mężczyzn i 1469 kobiet przetransportowano bezpośrednio do pracowni kardiologii inwazyjnej, a 4135 mężczyzn i 1745 kobiet przeniesiono z innej placówki. Śmiertelność wewnątrzszpitalna oraz śmiertelność w 1., 6. i 12. miesiącu po wypisaniu ze szpitala była znamienne większa u kobiet niż u mężczyzn. Rokowanie u kobiet transportowanych bezpośrednio do pracowni kardiologii inwazyjnej było podobne do rokowania u kobiet przenoszonych z innej placówki. U kobiet transportowanych z innego szpitala stwierdzono jednak nieznamienny statystycznie trend w kierunku większej śmiertelności w 6. i 12. miesiącu po wypisie ze szpitala.

Wnioski: Aby zmniejszyć śmiertelność u chorych ze STEMI, nie wolno opóźniać natychmiastowego leczenia reperfuzyjnego. Jest to szczególnie istotne w przypadku kobiet, które są narażone na większe ryzyko zgonu. (Folia Cardiologica Excerpta 2011; 6, 3: 153–161)

Słowa kluczowe: zawał serca z uniesieniem odcinka ST, czas do reperfuzji, transport chorego, płeć

Adres do korespondencji: Dr n. med. Marcin Sadowski, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25–391 Kielce, tel./faks: (41) 367 15 81, e-mail: emsad@o2.pl

Tłumaczenie: lek. Paweł Baka

Wstęp

Wielkość martwicy w zawałe serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*) koreluje z długością okresu, przez który tętnica wieńcowa pozostaje zamknięta. Jak wykazali De Luca i wsp. [1], opóźnienie leczenia rewaskularyzacyjnego o każde 30 minut zwiększa śmiertelność roczną o 7,5%. Z dostępnych dowodów naukowych wynika, że transport na zabieg pierwotnej angioplastyki wieńcowej poprawia rokowanie krótkoterminowe i odległe wyniki leczenia w większym stopniu niż natychmiastowa tromboliza [2, 3]. W badaniu DANAMI-2 [4] nie wykazano jednak tego rodzaju korzyści u chorych na cukrzycę. Taka sama sytuacja może dotyczyć innych pacjentów ze STEMI. Kontrowersje budzą różnice między mężczyznami i kobietami w zakresie przebiegu klinicznego zawału serca i rokowania. Część autorów przypisuje większą śmiertelność wśród kobiet mniej korzystnemu profilowi ryzyka i mniej intensywnej strategii stosowanego leczenia [5–7]. Inni z kolei uważają, że płeć żeńska stanowi niezależny czynnik predykcyjny gorszych wyników terapii [8, 9]. Powszechnie wiadomo, że kobiety są bardziej narażone na wystąpienie powikłań związanych z zabiegami inwazyjnymi [10]. Celem badania było porównanie rezultatów leczenia u mężczyzn i kobiet ze STEMI przenoszonych do pracowni cewnikowania serca z innego szpitala z wynikami leczenia u mężczyzn i kobiet ze STEMI transportowanych bezpośrednio do placówki zajmującej się leczeniem inwazyjnym.

Metody

Dane uzyskano z Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych [11]. Obejmowały one okres od czerwca 2005 roku do maja 2006 roku. W Rejestrze gromadzi się dane dotyczące pacjentów z 456 ośrodków zlokalizowanych w Polsce. Informacje na temat śmiertelności po wypisie ze szpitala w odniesieniu do wszystkich uwzględnionych w badaniu osób uzyskano z bazy danych Narodowego Funduszu Zdrowia. W Rejestrze znaleźli się wszyscy kolejni pacjenci zgłaszający się ze STEMI rozpoznany zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Do analizy w ramach niniejszego badania włączono chorych, u których przeprowadzono pierwotną angioplastykę wieńcową w pierwszych 12 godzinach od pojawienia się objawów. Analizie poddano takie parametry demograficzne, jak: wiek i płeć, choroby współistniejące, czynniki ryzyka wieńcowego, przebyte zawały serca oraz zabiegi

rewaskularyzacyjne. Notowano też czas, jaki minął od pojawienia się pierwszych objawów do wykonania zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary interventions*), czas od przyjęcia do wykonania PCI, wartość przepływu według skali *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) przed rewaskularyzacją i po niej, frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*), a także powikłania krążeniowe, neurologiczne i krwotoczne. Głównym punktem końcowym był zgon podczas hospitalizacji, po miesiącu, 6 miesiącach i 12 miesiącach po wypisie ze szpitala.

Analiza statystyczna

Zmienne ciągłe, w zależności od rodzaju rozkładu, wyrażono w postaci średnich z podaniem odchylenia standardowego (SD, *standard deviation*) albo w postaci median z podaniem zakresu międzykwartylowego. Istotność statystyczną różnic między grupami ustalano za pomocą testu *t*-Studenta dla zmiennych o rozkładzie normalnym lub testu U Manna-Whitneya dla zmiennych niewykazujących rozkładu normalnego. Rodzaj zastosowanego testu parametrycznego zależał od homogenności wariancji testowanej za pomocą testu F. Zmienne jakościowe testowano, wykorzystując test χ^2 . Śmiertelność w 12. miesiącu po wypisie ze szpitala analizowano za pomocą krzywych przeżycia Kaplana-Meiera i testu *log-rank*. W celu skorygowania wpływu przeniesienia pacjentów na śmiertelność w 12. miesiącu po wypisaniu ze szpitala, jak również zidentyfikowania czynników predykcyjnych śmiertelności w 12. miesiącu po wypisaniu ze szpitala u kobiet i mężczyzn zastosowano model proporcjonalnego hazardu Coxa. Obliczono współczynniki hazardu (HR, *hazard ratio*) i 95-procentowe przedziały ufności (95% CI, *95% confidence interval*). Za znamienne statystycznie uznano różnice charakteryzujące się wartością *p* nieprzekraczającą 0,05 (testy dwustronne).

Wyniki

Charakterystyka wyjściowa

W okresie badania Ogólnopolski Rejestr Ostrego Zespołu Wieńcowych zawierał dane 26 035 pacjentów ze STEMI. Wśród tych chorych pierwotną angioplastykę wieńcową wykonano u 10 708 (41,1%) osób — u 7494 mężczyzn i 3214 kobiet (odpowiednio u 70% i 30% pacjentów, $p < 0,0001$). W populacji tej 4827 (45%) pacjentów [3358 (69,6%) mężczyzn i 1469 (30,4%) kobiet] przetransportowano bezpośrednio do pracowni hemodynamicznej, natomiast 5880 (55%) chorych [4135 (70,3%) mężczyzn

Tabela 1. Wyjściowa charakterystyka kliniczna pacjentów

	Transport bezpośredni (n = 4827)			Przeniesienie z innego szpitala (n = 5880)			Istotność statystyczna różnic między grupami (p)	
	Kobiety (n = 1469, 30,4%)	Mężczyźni (n = 3358, 69,6%)	p	Kobiety (n = 1745, 29,7%)	Mężczyźni (n = 4135, 70,3%)	p	Kobiety	Mężczyźni
Wiek (średnia ± SD)	71,0 ± 11,8	62,9 ± 12,3	< 0,0001	66,8 ± 11,4	60,4 ± 11,4	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Wiek ≥ 65 lat	873 (59,4%)	1199 (35,7%)	< 0,0001	1018 (58,3%)	1486 (35,9%)	< 0,0001	0,53	0,84
Wiek < 65 lat	596 (40,6%)	2159 (64,3%)	< 0,0001	727 (41,7%)	2649 (64,1%)	< 0,0001	0,53	0,84
Nadciśnienie tętnicze	973 (66,2%)	1850 (55,1%)	< 0,0001	1152 (66%)	2352 (56,9%)	< 0,0001	0,90	0,12
Cukrzyca	342 (23,3%)	458 (13,6%)	< 0,0001	459 (26,3%)	613 (14,8%)	< 0,0001	0,048	0,14
Hiperchole- sterolemia	594 (40,4%)	1454 (43,3%)	0,064	802 (46%)	1830 (44,3%)	0,23	0,0017	0,41
Palenie tytoniu	445 (30,3%)	1712 (51%)	< 0,0001	526 (30,1%)	2185 (52,8%)	< 0,0001	0,93	0,11
BMI > 30 kg/m ²	300 (20,4%)	418 (12,4%)	< 0,0001	447 (25,6%)	501 (12,1%)	< 0,0001	0,0005	0,66
Przebyty MI	140 (9,5%)	376 (11,2%)	0,085	164 (9,4%)	528 (12,8%)	0,0003	0,90	0,038
Przebyta PCI	11 (0,7%)	44 (1,3%)	0,091	14 (0,8%)	49 (1,2%)	0,19	0,86	0,63
Przebyte CABG	39 (2,7%)	158 (4,7%)	0,0009	45 (2,6%)	187 (4,5%)	0,0005	0,89	0,71

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; MI (*myocardial infarction*) — zawał serca; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszczepna interwencja wieńcowa; CABG (*coronary artery by-pass grafting*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe

i 1745 (29,7%) kobiet] przeniesiono z innej placówki. W porównaniu z pacjentami przywiezionymi prosto z domu zarówno mężczyźni, jak i kobiety przeniesione z innej placówki charakteryzowali się nieco młodszym wiekiem, jednak u kobiet częściej stwierdzano cukrzycę, hipercholesterolemię i otyłość, natomiast u mężczyzn przebyty zawał serca. W obu grupach kobiety były starsze od mężczyzn, częściej występowało u nich nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i otyłość, lecz rzadziej były to osoby palące, osoby po przebytym w przeszłości zawał serca czy po pomostowaniu tętnic wieńcowych (CABG, *coronary artery bypass grafting*) (tab. 1).

Czas do PCI

W obu grupach PCI w ciągu pierwszych 3 godzin od pojawienia się objawów wykonano u większego odsetka mężczyzn niż kobiet (55,0% v. 51,5%, p = 0,033; 39,9% v. 35,3%, p = 0,001). Średni czas od wystąpienia objawów do momentu wykonania PCI był znacząco dłuższy zarówno w przypadku kobiet, jak i mężczyzn przeniesionych z innej placówki i dodatkowo dłuższy u kobiet w obu grupach.

Z kolei czas od przyjęcia do wykonania PCI był krótszy u pacjentów przenoszonych z innych placówek i porównywalny w przypadku mężczyzn i kobiet (tab. 2).

Skuteczność PCI

W obu grupach i w przypadku obu płci odsetek pacjentów, u których przeprowadzono stentowanie tętnicy odpowiedzialnej za zawał, był podobny i przekraczał 90%. Antagonistów receptora GP IIb/IIIa stosowano u mniej więcej 1/3 chorych, przy czym znacząco częściej w przypadku pacjentów transportowanych bezpośrednio z domu i znacząco rzadziej w przypadku kobiet. Odsetek chorych z przepływem TIMI 0 przed leczeniem był podobny u mężczyzn i kobiet w obu grupach. Przepływ TIMI 3 po PCI uzyskiwano znacząco rzadziej u kobiet niż u mężczyzn (tab. 2).

Przebieg wewnątrzszpitalny

Odsetek powikłań wewnątrzszpitalnych u pacjentów ze STEMI poddawanych pierwotnej angioplastyce wieńcowej był niski. Przypadki ponowne-

Tabela 2. Czas do reperfuzji, leczenie wspomagające i wynik angiograficzny pierwotnej interwencji wieńcowej (PCI)

	Transport bezpośredni			Przeniesienie z innego szpitala			Istotność statystyczna różnic między grupami (p)	
	Kobiety	Mężczyźni	p	Kobiety	Mężczyźni	p	Kobiety	Mężczyźni
Czas od pojawienia się pierwszych objawów do angioplastyki wieńcowej: 0–3 h	699 (51,5%)	1724 (55%)	0,033	582 (35,3%)	1571 (39,9%)	0,0010	< 0,0001	< 0,0001
Czas od pojawienia się pierwszych objawów do angioplastyki wieńcowej: 3–12 h	658 (48,5%)	1413 (45%)	0,033	1069 (64,7%)	2362 (60,1%)	0,0010	< 0,0001	< 0,0001
Czas od pojawienia się pierwszych objawów do angioplastyki wieńcowej (min)	231 (160–350)	220 (150–330)	0,0081	272 (195–395)	260 (180–380)	0,0009	< 0,0001	< 0,0001
Czas od przyjęcia do angioplastyki wieńcowej (min)	50 (33–80)	49 (30–75)	0,078	40 (28–60)	40 (26–60)	0,21	< 0,0001	< 0,0001
Wlew antagonisty receptora GP IIb/IIIa	406 (27,6%)	1032 (30,7%)	0,031	411 (23,6%)	1126 (27,2%)	0,0034	0,0081	0,0009
Stentowanie zmiany odpowiedzialnej za zawał	1345 (91,6%)	3118 (92,9%)	0,12	1609 (92,2%)	3871 (93,6%)	0,050	0,50	0,19
Przepływ TIMI przed PCI:								
0	989 (67,5%)	2313 (69%)	0,29	1133 (65,2%)	2615 (63,3%)	0,16	0,18	< 0,0001
1	208 (14,2%)	421 (12,6%)	0,12	185 (10,6%)	488 (11,8%)	0,20	0,0023	0,32
2	159 (10,8%)	355 (10,6%)	0,79	233 (13,4%)	568 (13,7%)	0,73	0,028	< 0,0001
3	110 (7,5%)	264 (7,9%)	0,66	187 (10,8%)	463 (11,2%)	0,62	0,0016	< 0,0001
Przepływ TIMI po PCI:								
0	40 (2,7%)	64 (1,9%)	0,072	50 (2,9%)	70 (1,7%)	0,0037	0,81	0,49
1	37 (2,5%)	46 (1,4%)	0,0047	36 (2,1%)	44 (1,1%)	0,0025	0,39	0,23
2	72 (4,9%)	166 (4,9%)	0,95	103 (5,9%)	215 (5,2%)	0,28	0,21	0,62
3	1320 (89,9%)	3082 (91,8%)	0,030	1556 (89,2%)	3806 (92%)	0,0004	0,53	0,68

TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction

go zawału (STEMI lub NSTEMI), udaru mózgu czy zgonu z przyczyn pozawieńcowych odnotowywano równie często we wszystkich badanych grupach. Powikłania krwotoczne najczęściej stwierdzano u kobiet przenoszonych z innej placówki. Wartość LVEF przed wypisem ze szpitala u mężczyzn i kobiet była porównywalna. Wśród pacjentów transportowanych bezpośrednio z domu wartości LVEF najczęściej przekraczały 50%, natomiast wśród osób przenoszonych z innych placówek zazwyczaj mieściły się one w zakresie 30–50% (tab. 3).

Rokowanie

Śmiertelność we wszystkich ocenianych punktach czasowych była znamiennej większa u kobiet niż u mężczyzn. Rokowanie u kobiet transportowanych bezpośrednio z domu było podobne do rokowania u kobiet przenoszonych z innych placówek, choć stwierdzono nieznamiennej trend w kierunku większej śmiertelności w 12. miesiącu po wypisie ze szpitala u kobiet przenoszonych z innego szpitala (tab. 4). Krzywe przeżyć Kaplana-Meiera dla wszystkich badanych grup przedstawiono na rycinie 1.

Tabela 3. Frakcja wyrzutowa lewej komory a powikłania wewnątrzszpitalne

	Transport bezpośredni			Przeniesienie z innego szpitala			Istotność statystyczna różnic między grupami (p)	
	Kobiety	Mężczyźni	p	Kobiety	Mężczyźni	p	Kobiety	Mężczyźni
LVEF:								
> 50%	582 (54,6%)	1353 (52,2%)	0,17	573 (46,6%)	1326 (45,6%)	0,53	0,0001	< 0,0001
30–50%	447 (42%)	1135 (43,8%)	0,32	597 (48,6%)	1451 (49,8%)	0,46	0,0015	< 0,0001
< 30%	36 (3,4%)	105 (4%)	0,34	59 (4,8%)	134 (4,6%)	0,78	0,087	0,31
Powikłania:								
STEMI	35 (2,4%)	66 (2%)	0,35	34 (1,9%)	60 (1,5%)	0,16	0,40	0,085
NSTEMI/UA	10 (0,7%)	21 (0,6%)	0,82	12 (0,7%)	23 (0,6%)	0,55	0,98	0,70
Udar mózgu	7 (0,5%)	9 (0,3%)	0,37	15 (0,9%)	6 (0,1%)	< 0,0001	0,19	0,24
Krwawienie	17 (1,2%)	21 (0,6%)	0,054	27 (1,5%)	17 (0,4%)	< 0,0001	0,34	0,19
Ponowna PCI (TLR)	11 (0,7%)	39 (1,2%)	0,19	19 (1,1%)	44 (1,1%)	0,93	0,32	0,69

LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; STEMI (*ST-segment elevation myocardial infarction*) — zawał serca z uniesieniem odcinka ST; NSTEMI (*non-ST-segment elevation myocardial infarction*) — zawał serca bez uniesienia odcinka ST; UA (*unstable angina*) — dławica niestabilna; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszkońska interwencja wieńcowa; TLR (*target lesion revascularization*) — rewaskularyzacja zmiany docelowej

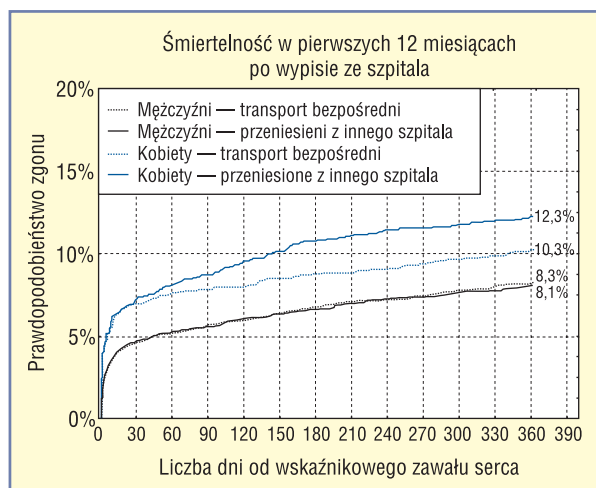
Tabela 4. Śmiertelność wewnątrzszpitalna w ciągu pierwszych 30 dni, 6 miesięcy i roku

	Transport bezpośredni			Przeniesienie z innego szpitala			Istotność statystyczna różnic między grupami (p)	
	Kobiety	Mężczyźni	p	Kobiety	Mężczyźni	p	Kobiety	Mężczyźni
Śmiertelność wewnątrzszpitalna	88 (6%)	137 (4,1%)	0,0038	111 (6,4%)	139 (3,4%)	< 0,0001	0,66	0,10
Śmiertelność w pierwszych 30 dniach po wypisie ze szpitala	102 (6,9%)	156 (4,6%)	0,0011	129 (7,4%)	196 (4,7%)	< 0,0001	0,62	0,85
Śmiertelność w pierwszych 12 miesiącach po wypisie ze szpitala	152 (10,3%)	278 (8,3%)	0,020	215 (12,3%)	336 (8,1%)	< 0,0001	0,080	0,81

Analiza śmiertelności w zależności od całkowitego czasu niedokrwienia wyrażonego czasem od pojawienia się pierwszych objawów do PCI (bez względu na to, czy pacjent trafił do pracowni hemodynamiki bezpośrednio z domu, czy też został przeniesiony z innej placówki) ujawnia wyraźny i znamieny statystycznie trend w kierunku większej śmiertelności w przypadku dłuższego czasu do udrożnienia tętnicy odpowiedzialnej za zawał. Śmiertelność u kobiet jest większa niż u mężczyzn we wszystkich zakresach opóźnień (tab. 5).

Analiza wieloczynnikowa

W analizie wieloczynnikowej w przypadku wszystkich pacjentów na śmiertelność w 12. miesiącu po wypisie ze szpitala znamienne wpływały wiek, zatrzymanie akcji serca, zawał przedniej ściany serca oraz III lub IV klasa Killipa. Nie stwierdzono znamienego wpływu przeniesienia z innego szpitala. U kobiet najważniejszymi czynnikami zwiększającymi śmiertelność były: III lub IV klasa Killipa (HR 4,21, 95% CI: 3,27–5,43, $p < 0,0001$) oraz przepływ TIMI 2 lub niższy po pierwotnej PCI



Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla śmiertelności w pierwszym roku po wypisie ze szpitala dla wszystkich grup

(HR 3,25, 95% CI: 2,58–4,08, $p < 0,0001$). Podobne wyniki uzyskano u mężczyzn (tab. 6 i 7).

Dyskusja

Dobrze znaną zasadą odnoszącą się do pacjentów ze STEMI jest powiedzenie „czas to mięsień” [1]. Starając się skrócić czas od pojawienia się dolegliwości bólowych do momentu udrożnienia tętnicy odpowiedzialnej za zawał, lekarze zatrudnieni w szpitalach nieposiadających pracowni kardiologii inwazyjnej często stają przed dylematem, czy należy skierować pacjenta do pracowni cewnikowania serca, czy też leczyć go na miejscu.

W badaniach DANAMI-2 [12] i PRAGUE-2 [13] wykazano pozytywny wpływ transportu na zabieg pierwotnej PCI w porównaniu z wykonywaną na miejscu fibrynolizą w zakresie przeżyć 30-dniowych

u kobiet. W dostępnym piśmiennictwie brak porównań uwzględniających różnice międzypłciowe dotyczące pacjentów ze STEMI nietransportowanych i przenoszonych do innej placówki w celu poddania pierwotnej PCI. W przeprowadzonym przez autorów niniejszej pracy badaniu nie stwierdzono różnic w zakresie śmiertelności 30-dniowej między kobietami przenoszonymi z innych placówek na zabieg pierwotnej angioplastyki wieńcowej a kobietami przyjmowanymi bezpośrednio do pracowni cewnikowania serca. W przeciwieństwie do mężczyzn odnotowano trend w kierunku większej śmiertelności po roku od wypisu ze szpitala wśród transportowanych kobiet, podczas gdy rokowanie 12-miesięczne u mężczyzn było podobne w obu grupach (nałożenie się krzywych Kaplana-Meiera) mimo znamiennego wydłużenia czasu od pojawienia się pierwszych objawów do PCI w grupie transportowanej. Opóźnienie związane z przeniesieniem z innej placówki wynosiło około 40 minut w przypadku obu płci. Autorzy przypuszczają, że gorsze rokowanie odległe w przypadku kobiet przenoszonych z innych placówek wynika nie tylko z opóźnionej reperfuzji, ale też z bardziej niekorzystnej charakterystyki wyjściowej, w tym z częstszego obciążenia cukrzycą, która — jak się uważa — zmniejsza odległe korzyści płynące z transportu na zabieg pierwotnej PCI [4].

Niepełne zapoznanie się z niniejszym badaniem może prowadzić do błędnego wniosku, że czas do rewaskularyzacji nie wykazuje związku ze śmiertelnością — wniosku, który stoi w oczywistej sprzeczności z dotychczasowymi doniesieniami i wytycznymi. W przeprowadzonym przez autorów niniejszej pracy badaniu analiza wieloczynnikowa nie wykazała, aby przeniesienie z innego szpitala znamienne wpływało na śmiertelność.

Aby wyjaśnić tę obserwację, przeprowadzono dodatkową analizę śmiertelności w zależności od

Tabela 5. Śmiertelność wewnątrzszpitalna i w ciągu pierwszych 12 miesięcy po wypisie ze szpitala w zależności od czasu od pojawienia się pierwszych objawów do wykonania angioplastyki wieńcowej u pacjentów transportowanych bezpośrednio z domu i przenoszonych z innych szpitali

Opóźnienie	Transport bezpośredni			Przeniesienie z innego szpitala		
	Kobiety	Mężczyźni	p	Kobiety	Mężczyźni	p
Śmiertelność wewnątrzszpitalna:						
0–3 h	5,6%	4,8%	0,53	6,5%	2,9%	0,0018
3–12 h	6,3%	3,4%	0,0004	6,3%	3,4%	< 0,0001
Śmiertelność w pierwszych 12 miesiącach po wypisie ze szpitala:						
0–3 h	9,0%	8,1%	0,58	11,7%	7,1%	0,007
3–12 h	11,2%	8,0%	0,0056	12,3%	8,3%	< 0,0001

Tabela 6. Analiza wieloczynnikowa śmiertelności w pierwszych 12 miesiącach po wypisie ze szpitala — wszyscy pacjenci

	HR (95% CI)	p
Wiek (dla każdego 10 lat lub więcej)	1,68 (1,58–1,79)	< 0,0001
Płeć żeńska	1,00 (0,87–1,14)	0,95
Nadciśnienie tętnicze	0,95 (0,83–1,09)	0,45
Cukrzyca	1,48 (1,28–1,71)	< 0,0001
Hipercholesterolemia	0,81 (0,71–0,92)	0,0018
Palenie tytoniu	1,01 (0,88–1,18)	0,85
Otyłość	1,04 (0,88–1,24)	0,64
Przebyty MI	1,33 (1,11–1,60)	0,0024
Przebyta PCI lub CABG	1,21 (0,90–1,62)	0,20
Zatrzymanie akcji serca przed przyjęciem	1,74 (1,39–2,17)	< 0,0001
Zawał przedniej ściany serca	1,55 (1,37–1,76)	< 0,0001
III lub IV klasa Killipa	6,67 (5,77–7,71)	< 0,0001
Przeniesienie z innego szpitala	1,01 (0,89–1,15)	0,88

CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe; HR (*hazard ratio*) — współczynnik hazardu; MI (*myocardial infarction*) — zawał serca; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszskórna interwencja wieńcowa

Tabela 7. Analiza wieloczynnikowa śmiertelności w pierwszych 12 miesiącach po wypisie ze szpitala — pacjenci obu płci

	Kobiety		Mężczyźni	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Wiek (dla każdego 10 lat lub więcej)	1,48 (1,32–1,66)	< 0,0001	1,56 (1,45–1,68)	< 0,0001
Nadciśnienie tętnicze	1,04 (0,83–1,31)	0,72	0,96 (0,81–1,13)	0,62
Cukrzyca	1,17 (0,93–1,47)	0,19	1,45 (1,2–1,76)	0,0001
Hipercholesterolemia	0,79 (0,64–0,99)	0,042	0,81 (0,68–0,97)	0,018
Palenie tytoniu	0,86 (0,63–1,18)	0,36	1,04 (0,88–1,23)	0,61
Otyłość	1,11 (0,87–1,42)	0,42	0,92 (0,72–1,18)	0,52
Przebyty MI	1,52 (1,13–2,04)	0,0051	0,94 (0,74–1,2)	0,63
Przebyta PCI lub CABG	1,05 (0,60–1,84)	0,85	1,32 (0,93–1,86)	0,12
CA przed hospitalizacją	2,07 (1,36–3,14)	0,0006	1,71 (1,31–2,24)	0,0001
Zawał przedniej ściany serca	1,36 (1,10–1,69)	0,0052	1,29 (1,09–1,52)	0,0025
III lub IV klasa Killipa	4,21 (3,27–5,43)	< 0,0001	5,03 (4,14–6,1)	< 0,0001
Czas od pojawienia się pierwszych objawów do PCI: 0–3 h	1,02 (0,80–1,32)	0,85	1,01 (0,84–1,22)	0,89
TIMI < 3 po PCI	3,25 (2,58–4,08)	< 0,0001	2,73 (2,26–3,3)	< 0,0001
Choroba wielonaczyniowa	1,77 (1,40–2,23)	< 0,0001	1,43 (1,2–1,7)	< 0,0001
LVEF (na każde zmniejszenie o 5%)	1,18 (1,11–1,24)	< 0,0001	1,19 (1,14–1,24)	< 0,0001

HR (*hazard ratio*) — współczynnik hazardu; MI (*myocardial infarction*) — zawał serca; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszskórna interwencja wieńcowa; CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe; CA (*cardiac arrest*) — zatrzymanie krążenia; TIMI — *Thrombolysis In Myocardial Infarction*; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory

czasu od pojawienia się pierwszych objawów do PCI. Z analizy tej wyraźnie wynika, że śmiertelność, zarówno wewnątrzszpitalna, jak i długookresowa, zależy od całkowitego czasu niedokrwienia bez względu na rodzaj transportu, gdyż nie należy zakładać

a priori, że transport dwuetapowy będzie zbyt długotrwały. Drugą ważną obserwacją poczynioną przez autorów było stwierdzenie większej śmiertelności u kobiet niż u mężczyzn, szczególnie wtedy, gdy pierwotną PCI wykonuje się później niż w ciągu

pierwszych 3 godzin od pojawienia się pierwszych objawów.

Początkowo uważano, że najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest czas od przyjazdu do balonikowania [14]. Później Antoniucci i wsp. [15] i De Luca i wsp. [1] wykazali, że równie istotną rolę odgrywa czas od pojawienia się pierwszych objawów do balonikowania tętnic wieńcowych (czyli całkowity czas niedokrwienia mięśnia sercowego). W przeprowadzonym przez autorów niniejszej pracy badaniu czas ten był krótszy (220 minut u mężczyzn i 231 minut u kobiet) niż w badaniu PRAGUE-2 [2] (około 277 minut u pacjentów przenoszonych z innych placówek), ale dłuższy niż w badaniu DANAMI-2 [12] (gdzie wynosił 188 minut w przypadku pacjentów leczonych na miejscu i 224 minuty w przypadku chorych przywożonych z innych placówek) i w badaniu przeprowadzonym przez Le Maya i wsp. [16] (odpowiednio 158 i 230 minut). Mniejsze opóźnienie odnotowane w tych badaniach najprawdopodobniej wynikało z faktu, że były to randomizowane badania kontrolowane, w których udział wzięło dużo mniej pacjentów zamieszkujących mniejsze obszary. Ponadto sama świadomość uczestniczenia w badaniu naukowym mogła pozytywnie wpłynąć na organizację transportu, skutkując zmniejszeniem opóźnień. Amerykański krajowy rejestr zawałów serca (NRMI, *National Registry of Myocardial Infarction*) obejmuje dane dotyczące czasu od pierwszego kontaktu z pracownikiem ochrony zdrowia do momentu uzyskania reperfuzji [17]. W latach 1999–2002 czas ten wynosił średnio 180 minut (w tym średnio 120 minut transportu na zabieg PCI). Według danych *National Cardiovascular Data Registry* [15] czas ten w latach 2005–2006 skrócił się do 153 minut (w tym do 109 minut transportu na zabieg PCI). Dalszą oszczędność czasu umożliwia ponadto wystandaryzowany protokół postępowania i zintegrowany regionalny system transportu pacjentów ze STEMI [18].

W przeciwieństwie do danych amerykańskich [17] w przypadku pacjentów uczestniczących w opisanym w niniejszej pracy badaniu, których przenoszono z innej placówki, stwierdzano krótszy czas od przyjazdu do balonikowania w szpitalu wykonującym zabieg PCI niż w przypadku osób przywożonych bezpośrednio z domu. Różnica ta najprawdopodobniej wynikała z wcześniejszego powiadomienia zespołu interwencyjnego i bezpośredniego przewożenia pacjenta do pracowni cewnikowania serca. Na uwagę zasługuje fakt, że chociaż czas od pojawienia się pierwszych objawów do momentu przeprowadzenia PCI był średnio 11–12 minut dłuższy u kobiet, to czas od przyjęcia do szpitala do mo-

mentu wykonania PCI był porównywalny u pacjentów obu płci.

W ostatnim czasie przeprowadzono dokładne badania dotyczące różnic między mężczyznami a kobietami w przebiegu STEMI i rokowaniu w tej jednostce chorobowej [5–9]. Podobnie jak w przypadku niniejszego badania stwierdzono, że kobiety ze STEMI są starsze i obciążone większą liczbą chorób współistniejących niż mężczyźni. Fakt ten bez wątpienia zwiększa śmiertelność u kobiet ze STEMI, a według niektórych autorów, jeśli weźmie się poprawkę na te czynniki, ryzyko w przypadku mężczyzn i kobiet zrówna się [5–7].

Na rokowanie zarówno krótkookresowe, jak i odległe mogą wpływać inne czynniki, takie jak młodszy wiek, uprzednie podawanie kwasu acetylosalicylowego, kłopidogrelu i heparyny, a także częstsze stwierdzanie przepływu TIMI 2 lub 3 przed PCI w grupie pacjentów przenoszonych z innych placówek.

Innym powodem bardziej niekorzystnego rokowania u kobiet może być rzadsze stosowanie leczenia inwazyjnego [5–7]. W przeprowadzonym badaniu wszystkie kobiety poddano pierwotnej PCI, a mimo to współczynnik śmiertelności okazał się u nich wyższy niż u mężczyzn. Mogło to wynikać z bardziej niekorzystnego wyjściowego profilu klinicznego, dłuższego czasu od pojawienia się pierwszych objawów do momentu wykonania PCI, suboptymalnej rewaskularyzacji i częstszego występowania powikłań krwotocznych.

Ograniczenia badania

Przeprowadzone badanie było zakrojonym na wielką skalę wieloośrodkowym badaniem rejestrowym wraz ze wszystkimi ograniczeniami typowymi dla tego rodzaju badań. Jego zaletą było przeprowadzenie go w populacji reprezentującej warunki codziennej praktyki lekarskiej. Jednym z głównych ograniczeń badania był fakt, że płeć nie stanowiła jedynej różnicy między badanymi grupami, a różnice w charakterystyce wyjściowej wskazywały na bardziej niekorzystny profil ryzyka u kobiet. Ponadto u mężczyzn stwierdzano znamienne częściej dodatni wywiad w kierunku incydentów wieńcowych, więc można przypuszczać, że pacjenci po przebytych zawałach serca lub rewaskularyzacji już przyjmowali leki, które mogą korzystnie wpływać na przebieg ostrych incydentów sercowo-naczyniowych. Inną istotną kwestią jest fakt, że nieznacznie większa śmiertelność u kobiet wysyłanych do placówek oferujących świadczenia z zakresu kardiologii interwencyjnej może odzwierciedlać błąd związany z pierwotnie podjętą decyzją terapeutyczną.

Wnioski

Aby zmniejszyć śmiertelność u chorych ze STEMI, nie wolno zwlekać z podjęciem decyzji o natychmiastowym leczeniu reperfuzyjnym, a wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań do PCI powinno się kierować na leczenie inwazyjne. Najważniejsze, aby po postawieniu wstępnej diagnozy STEMI wszystkie działania personelu medycznego podporządkować zasadzie „czas to mięsień” i nie zwlekać z podjęciem reperfuzji, nawet jeśli w tym celu pacjenta trzeba przetransportować do innej placówki medycznej. Wniosek ten jest szczególnie istotny w przypadku kobiet, które są narażone na większe ryzyko zgonu.

Oświadczenie

Autorzy nie zgłaszają żadnych konfliktów interesów, jeżeli chodzi o niniejszą pracę.

Piśmiennictwo

1. De Luca G., Suryapranata H., Ottervanger J.P. i wsp. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: Every minute of delay counts. *Circulation* 2004; 109: 1223–1225.
2. Widimský P., Budesínský T., Vorác D. i wsp.; 'PRAGUE' Study Group Investigators. 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; 24: 94–104.
3. De Luca G., Biondi-Zoccai G., Marino P. Transferring patients with ST-segment elevation myocardial infarction for mechanical reperfusion: A meta-regression analysis of randomized trials. *Ann. Emerg. Med.* 2008; 52: 665–676.
4. Madsen M.M., Busk M., Sondergaard H.M. i wsp.; for the DANAMI-2 Investigators. Does diabetes mellitus abolish the beneficial effect of primary coronary angioplasty on long-term risk of reinfarction after acute ST-segment elevation myocardial infarction compared with fibrinolysis? (a DANAMI-2 substudy). *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 1469–1475.
5. Vaccarino V., Krumholz H.M., Berkman L.F. i wsp. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women? *Circulation* 1995; 91: 1861–1871.
6. Lundberg V., Wikström B., Boström S. i wsp. Exploring sex differences in case fatality in acute myocardial infarction or coronary death events in the northern Sweden MONICA Project. *J. Intern. Med.* 2002; 251: 235–244.
7. Milcent C., Dormont B., Durand-Zaleski I. i wsp. Gender differences in hospital mortality and use of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: Microsimulation analysis of the 1999 nationwide French hospitals database. *Circulation* 2007; 115: 833–839.
8. Ferrer-Hita J.J., Domínguez-Rodríguez A., García-González M.J. i wsp. Female gender is an independent predictor of in-hospital mortality in patients with ST segment elevation acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Med. Intensiva* 2008; 32: 110–114.
9. Vakili B.A., Kaplan R.C., Brown D.L. Sex-based differences in early mortality of patients undergoing primary angioplasty for first acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 3034–3038.
10. Stramba-Badiale M., Fox K.M., Priori S.G. i wsp. Cardiovascular diseases in women: A statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 994–1005.
11. Poloński L., Gąsior M., Gierlotka M. i wsp. Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). Characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Poland. *Kardiol. Pol.* 2007; 65: 861–872.
12. Andersen H.R., Nielsen T.T., Rasmussen K. i wsp.; DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 733–742.
13. Motovska Z., Widimsky P., Aschermann M.; PRAGUE Study Group Investigators. The impact of gender on outcomes of patients with ST elevation myocardial infarction transported for percutaneous coronary intervention: analysis of the PRAGUE-1 and 2 studies. *Heart* 2008; 94: e5.
14. Cannon C.P., Gibson C.M., Lambrew C.T. i wsp. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000; 283: 2941–2947.
15. Antoniucci D., Valenti R., Migliorini A. i wsp. Relation of time to treatment and mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 1248–1252.
16. Le May M.R., So D.Y., Dionne R. i wsp. A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 231–240.
17. Chakrabarti A., Krumholz H.M., Wang Y., Rumsfeld J.S., Nallamothu B.K.; National Cardiovascular Data Registry. Time-to-reperfusion in patients undergoing interhospital transfer for primary percutaneous coronary intervention in the US: An analysis of 2005 and 2006 data from the National Cardiovascular Data Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 2442–2443.
18. Henry T.D., Unger B.T., Sharkey S.W. i wsp. Design of a standardized system for transfer of patients with ST-elevation myocardial infarction for percutaneous coronary intervention. *Am. Heart J.* 2005; 150: 373–378.