

Porównanie pilnej angioplastyki i postępowania standardowego u chorych z zawałem mięśnia serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST leczonym fibrynolitycznie. Badanie *Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction* (CARESS-in-AMI)

Commentary to the article:

Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al.; CARESS-in-AMI (Combined Abciximab RE-teplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction) Investigators. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008; 371: 559-68.

Cezary Sosnowski

Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, Warszawa

Kardiol Pol 2008; 66: 461–464

Pierwotna angioplastyka wieńcowa (ang. *primary percutaneous coronary intervention*, pPCI) uważana jest za postępowanie z wyboru u chorych ze świeżym zawałem mięśnia serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (ang. *ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) pod warunkiem jej wykonania w ciągu 90 min od pierwszego kontaktu chorego z lekarzem lub ratownikiem medycznym, szczególnie gdy od pojawienia się objawów nie minęło więcej niż 180 min. Gdy ten warunek czasowy jest niemożliwy do spełnienia, chory, jeśli nie ma przeciwwskazań, powinien otrzymać leczenie fibrynolityczne. Przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych badania obserwacyjne dowodzą, że mimo wykorzystania najnowszych technik diagnostycznych i komunikacyjnych (łącznie z teletransmisją EKG z karetek do centrów wykonujących pPCI), u większości chorych przyjmowanych do szpitali wykonanie w zalecanym czasie pPCI jest niemożliwe. Z tego powodu podjęto próby wydłużenia optymalnego okienka czasowego dla mechanicznej reperfuzji. Torowana angioplastyka (wstępna tromboliza) nie spełniła jednak pokładanych w niej nadziei, przede wszystkim z powodu częstszych powikłań krwotocznych oraz nawrotów niedokrwienia po interwencjach wieńcowych (ang. *percutaneous coronary intervention*, PCI). Dla tego też, zgodnie z zaleceniami towarzystw naukowych,

w większości placówek niedysponujących możliwością wykonania pPCI w ciągu 90 min, chorzy ze STEMI powinni być leczeni fibrynolitycznie, a do centrów wykonujących pPCI transportowani jedynie w wypadku nieskutecznej fibryno- lizy lub niestabilności hemodynamicznej.

Autorzy badania *Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction* (CARESS-in-AMI) założyli, że w ośrodkach leczących zachowawczo chorzy po wstępnej fibryno- lizie powinni być szybko wysycani lekami anty- agregacyjnymi (w celu zrównoważenia aktywowującego płytki działania leku fibrynolitycznego) i kierowani do wczesnej PCI. Takie postępowanie może być skuteczniejsze od dotychczasowego postępowania standardowego. Aby sprawdzić tę hipotezę, autorzy przeprowadzili wieloośrodkowe badanie, w którym chorzy ze STEMI wysokiego ryzyka przyjmowani do ośrodków bez pracowni kardiologii interwencyjnej i leczeni fibrynolitycznie byli losowo przydzielani do dwóch grup – natychmiastowego transportu w celu wykonania PCI lub postępowania standardowego.

Badanie przeprowadzono w Polsce, we Włoszech i Francji. Wykorzystano sieci współpracujących ze sobą szpitali z możliwością i bez możliwości leczenia interwencyjnego. Odległość między ośrodkami leczącymi zachowawczo lub interwencyjnie wynosiła 8–110 (średnio 31) km. Grupę ba-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Cezary Sosnowski, Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel./faks: +48 22 844 06 18, e-mail: Cezary.7400177@pharmanet.com.pl

daną stanowiło 600 chorych ze STEMI, którzy w ciągu 12 godz. od początku objawów zostali przyjęci do szpitala, w którym nie było możliwości wykonania pPCI, i spełniali co najmniej jeden ze wskazujących na wysokie ryzyko warunków – zsumowane uniesienie odcinka ST o więcej niż 15 mm, świeży blok lewej odnogi pęczka Hisa, przebyte uprzednio MI, klasa Killipa ≥ 2 , frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\leq 35\%$. Wiek >75 lat, przebyte kardiochirurgiczna lub przezskórna rewaskularyzacja serca, wstrząs kardiogeny, planowana duża operacja chirurgiczna, ciężka niewydolność nerek lub wątroby, przebyte w ciągu ostatnich 2 tygodni MI i przeciwwskazania do leczenia fibrynolitycznego, abciximabem, kwasem acetylosalicylowym (ASA) lub kłopidogrelem – stanowiły podstawowe kryteria wyłączeniowe. Po wyrażeniu zgody na udział w badaniu chorzy byli przydzielani losowo do dwóch grup postępowania po podaniu leczenia trombolitycznego – natychmiastowego przestania chorego do ośrodka wykonującego PCI lub postępowania standardowego (grupa kontrolna). Wszyscy otrzymywali standardową dawkę ASA (300–500 mg *i.v.*), połowę dawki reteplazy (2×5 U w odstępie 30 min), heparynę niefrakcjonowaną (UFH) w dawce zredukowanej do 40 U/kg (maksymalnie 3000 U) w bolusie i następnie 7 U/kg/min w pompie infuzyjnej oraz abciximab w dawce standardowej: 0,25 mg/kg w bolusie i 12-godzinny wlew z pompy infuzyjnej *i.v.* z szybkością 0,125 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (maksymalnie 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). W grupie natychmiastowego transferu do ośrodka interwencyjnego UFH była podawana na czas transportu, tak aby aktywowany czas krzepnięcia (ACT) w czasie PCI wynosił 200–250 s, i odstawiana zaraz po zakończeniu zabiegu. Kłopidogrel w dawce nasycającej 300 mg podawano po przybyciu chorego do ośrodka wykonującego PCI i kontynuowano przez 1–12 mies. w dawce 75 mg/dobę. W grupie postępowania standardowego UFH podawano przez 24 godz. z pompy infuzyjnej, chyba że chory wymagał ratunkowej angioplastyki – w tym wypadku postępowanie było takie jak w grupie natychmiastowej PCI. Wszyscy chorzy otrzymywali ponadto typowe leczenie farmakologiczne: beta-adrenolityki, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę i statyny.

Pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowano jako złożony ze zgonu (z jakiegokolwiek przyczyny) i ponownego MI lub niedokrwienia mięśnia serca, które wystąpiły w ciągu 30 dni od randomizacji. Ponadto zdefiniowano 4 punkty końcowe drugorzędowe; opublikowano dotychczas wyniki dotyczące 2 z nich – częstości powikłań krwotocznych oraz udarów mózgu w ciągu 30 dni od randomizacji. Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe dotyczą rocznego okresu obserwacji.

Pomiędzy grudniem 2002 i lutym 2007 r. do badania włączono 600 chorych (z planowanych wcześniej 1800), z czego 299 przydzielono do grupy pilnej PCI, a 301 – do grupy postępowania standardowego. Charakterystyka wyjściowa nie różnicowała istotnie obu grup. Mediana [med. (Q_1 , Q_3)] czasu od początku objawów do przyjęcia do szpitala wynosiła 120 (75, 196) min. Do momentu podania reteplazy dodatkowo upływały średnio 42 (30, 61) min. Czas od po-

czątku objawów do podania reteplazy był porównywalny w obu grupach i wynosił 165 (115, 254) min w grupie PCI oraz 161 (120, 245) min w grupie postępowania standardowego. W grupie natychmiastowej PCI 289 (97,0%) chorych miało wykonaną koronarografię, a 255 (85,6%) – PCI. W grupie postępowania standardowego pilną koronarografię, a następnie ratunkową PCI wykonano odpowiednio u 107 (35,7%) i u 91 (30,3%) chorych. Po zabiegu przepływ TIMI 3 przez tętnicę dozawałową uzyskano u 92,9% z grupy pilnej PCI i u 95,6% z grupy kontrolnej (Tabela I).

Mediana czasu hospitalizacji wynosiła 7 (6, 9) dni w grupie natychmiastowego leczenia interwencyjnego w porównaniu z 9 (7, 11) dniami w grupie postępowania standardowego ($p < 0,0001$). Przy wypisie leczenie ASA zalecono odpowiednio 288 (99,3%) i 271 (94,4%) chorym ($p = 0,0006$), a kłopidogrelem – 249 (85,9%) i 164 (57,1%) ($p < 0,0001$). Różnice w częstości stosowania leków antyagregacyjnych pomiędzy grupami autorzy usprawiedliwiają większą częstością nietolerancji ASA w grupie postępowania standardowego i większą częstością implantacji stentów wewnątrz-więńcowych w grupie postępowania interwencyjnego.

Pierwszorzędowy punkt końcowy obserwowano u 13 (4,4%) chorych z grupy natychmiastowej PCI w porównaniu z 32 (10,7%) w grupie postępowania standardowego (HR=0,40, 95% CI 0,21–0,76; $p = 0,004$). Zgon wystąpił odpowiednio u 9 (3,0%) i 14 (4,7%) chorych (NS), ponowny zawał serca u 4 (1,3%) i 6 (2,0%) (NS), a nawrót niedokrwienia u 1 (0,3%) i 12 (4,0%) ($p = 0,003$) chorych. Autorzy zwracają uwagę na znaczącą różnicę w częstości nawrotu niedokrwienia, które wystąpiło po pierwszej dobie hospitalizacji i wymagało pilnej PCI. W grupie PCI wynosiła ona 6,4% w porównaniu z 30,7% w grupie postępowania standardowego ($p < 0,0001$). Częstość rewaskularyzacji kardiochirurgicznej w ciągu 30 dni wyniosła odpowiednio 4,4% i 2,7% (NS). Odnotowano tylko jeden przypadek niedokrwienia centralnego układu nerwowego (w grupie kontrolnej) w ciągu 30 dni obserwacji.

Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego w wybranych grupach oraz częstość powikłań krwotocznych przedstawiono w Tabelach II i III.

W podsumowaniu autorzy podkreślają, że wyniki badania CARESS-in-AMI wskazują, że u osób ze STEMI wysokiego ryzyka leczonych wstępnie fibrynolitycznie połową dawki reteplazy w skojarzeniu z abciximabem postępowanie polegające na rutynowym pilnym transferze chorego do centrum kardiologii interwencyjnej i pilnej PCI jest lepsze od postępowania standardowego. Być może wszyscy chorzy ze STEMI wysokiego ryzyka leczeni fibrynolitycznie powinni być natychmiast kierowani do PCI. W tym celu należy rozwijać ścisłą współpracę pomiędzy ośrodkami niedysponującymi możliwościami leczenia interwencyjnego i ośrodkami, w których pełniony jest 24-godzinny dyżur hemodynamiczny.

Należy podkreślić, że zastosowane w tym badaniu leczenie fibrynolityczne nie odpowiada współczesnym zaleceniom. Wyniki badania GUSTO V wykazały bowiem, że

leczenie takie, w porównaniu z leczeniem pełną dawką repleazy w skojarzeniu z pełną dawką UFH, skutkuje częstszymi powikłaniami krwotocznymi, w tym do ośrodkowe-

go układu nerwowego, szczególnie u chorych w starszym wieku, przy braku profitów w postaci obniżenia liczby powikłań niedokrwiennych.

Tabela I. Wybrane parametry charakteryzujące procedury lecznicze u chorych badanych koronarograficznie

Parametr	Grupa		p
	natychmiastowej PCI n=289	postępowania standardowego n=107	
Czas trombliza – przyjęcie do centrum kardiologii inwazyjnej [min]	110 (80, 141)	180 (130, 253)	<0,0001
Czas transportu do centrum kardiologii inwazyjnej [min]	55 (35, 80)	60 (35, 90)	0,48
Czas przyjęcie do centrum kardiologii inwazyjnej – koronarografia [min]	15 (10, 30)	20 (10, 40)	0,39
Czas wykonania koronarografii/PCI [min]	50 (30, 62)	44 (30, 64)	0,32
Powikłania podczas transportu:	10 (3,5%)	7 (6,5%)	0,26
wstrząs kardiogeny	1 (0,4%)	3 (2,8%)	0,25
groźne zaburzenia rytmu	6 (2,1%)	2 (1,9%)	0,33
duże krwawienia	0 (0,0%)	1 (1,9%)	0,41
inne	3 (1,0%)	1 (0,9%)	0,60
Wyniki koronarografii:			
choroba wieńcowa jednonaczyniowa	130 (45,0%)	53 (49,5%)	0,43
choroba wieńcowa dwunaczyniowa	92 (31,8%)	30 (28,0%)	0,54
choroba wieńcowa trójnaczyniowa	61 (21,1%)	17 (15,9%)	0,32
brak zwężeń ≥50%	6 (2,1%)	7 (6,6%)	0,05
zwężenie odpowiedzialne za zawał:			
główna lewa tętnica wieńcowa	3 (1,0%)	3 (2,8%)	0,35
gałąź przednia zstępująca	143 (49,5%)	54 (50,5%)	0,91
gałąź okalająca	34 (11,8%)	16 (15,0%)	0,40
prawa tętnica wieńcowa	105 (36,3%)	31 (29,0%)	0,19
pomost aortalno-wieńcowy	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1
nie zidentyfikowano	3 (1,0%)	3 (2,8%)	0,35
przepływ w skali TIMI (ocena badającego):			
0	33 (11,4%)	25 (23,4%)	0,004
1	19 (6,6%)	11 (10,3%)	0,28
2	51 (17,6%)	14 (13,1%)	0,36
3	186 (64,4%)	57 (53,3%)	0,06
Zwężenie przed PCI [%]	73,3±14,3	80,4±17,1	0,001
Wykonano PCI	255 (88,2%)	91 (85,0%)	0,40
Trombektomia, protekcja dystalna	9 (3,5%)	6 (6,6%)	0,23
Angioplastyka balonikowa (POBA)	10 (3,9%)	6 (6,6%)	0,38
Stenty metalowe	188 (73,7%)	78 (85,7%)	0,02
Stenty uwalniające leki antymitotyczne (DES)	57 (22,4%)	7 (7,7%)	0,002
Kontrapulsacja aortalna	5 (2,0%)	9 (9,9%)	0,003
Przepływ w skali TIMI po PCI (ocena badającego):			
0	5 (2,0%)	1 (1,1%)	1
1	2 (0,8%)	1 (1,1%)	1
2	11 (4,3%)	2 (2,2%)	0,53
3	237 (92,9%)	87 (95,6%)	0,46
Zwężenie po PCI [%]	17,6±16,2	19,5±14,7	0,34

Tabela II. Częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego w wybranych podgrupach chorych

Charakterystyka wyjściowa	N	Częstość zdarzeń [%]		HR (95% CI)
		grupa natychmiastowej PCI	grupa postępowania standardowego	
Ogółem	597	4,4	10,7	0,40 (0,21–0,76)
Wiek:				
<60 lat	282	1,5	11,6	0,12 (0,03–0,53)
60–75	315	6,8	9,8	0,68 (0,31–1,48)
Płeć:				
kobiety	127	6,2	14,5	0,40 (0,12–1,31)
mężczyźni	470	3,9	9,7	0,39 (0,18–0,85)
Klasa wg Killipa:				
I	337	4,2	9,9	0,42 (0,17–1,01)
II	251	4,0	11,2	0,34 (0,12–1,26)
III	9	16,7	33,3	0,41 (0,03–6,62)
Czas początek objawów – fibryliza:				
<2 godz.	161	4,7	7,9	0,58 (0,16–2,07)
2–4 godz.	170	4,7	11,8	0,40 (0,12–1,26)
>4 godz.	261	3,2	11,7	0,26 (0,09–0,79)
Lokalizacja zawału:				
przód	279	5,4	10,8	0,48 (0,2–1,15)
dół	287	3,8	10,9	0,34 (0,13–0,92)
Przebyty wcześniej zawał serca:				
nie	533	3,8	9,6	0,39 (0,19–0,81)
tak	64	8,6	20,7	0,39 (0,1–1,57)
Kraj:				
Włochy	262	3,8	8,4	0,45 (0,16–1,29)
Polska	299	5,4	13,9	0,37 (0,16–0,83)

Tabela III. Częstość powikłań krwotocznych w 30-dniowej obserwacji

Powikłania krwotoczne	Grupa		p
	natychmiastowej PCI	postępowania standardowego	
Duże wg skali TIMI	8 (2,7%)	7 (2,3%)	0,80
Małe wg skali TIMI	10 (3,4%)	4 (1,3%)	0,11
Minimalne wg skali TIMI	23 (7,7%)	7 (2,3%)	0,002
Do ośrodkowego układu nerwowego	2 (0,7%)	3 (1,0%)	1