

Badanie CARESS – czy kolejny przełom w leczeniu ostrego zawału serca z uniesieniem odcinka ST?

prof. dr hab. n. med. Robert J. Gil

Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa



Nie ulega dla mnie żadnej wątpliwości, iż w trakcie ostatnich 10 lat pierwotna angioplastyka wieńcowa (pPCI) potwierdziła swoją pozycję najbardziej efektywnej metody leczenia ostrego zawału serca z tzw. uniesieniem odcinka ST (STEMI). Świadczą o tym stosowne Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2005 r. Jednocześnie jednak nie sposób nie zauważyć, iż pPCI ma swoje ograniczenia związane z kosztami organizacji sieci ośrodków pełniących 24-godzinny dyżur oraz z odpowiednio przygotowaną do tego kadrą medyczną. Oczywiście racjonalne rozmieszczenie ośrodków kardiologii interwencyjnej na danym obszarze może zniwelować ww. ograniczenia (uważam, iż w Polsce jesteśmy bardzo blisko takiego momentu!). Jak jednak udowadnia nam codzienna praktyka kliniczna, postawa chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi oraz trudności natury „transportowej” potrafią znacznie tę korzyść, wynikającą z mechanicznego udrażnienia naczynia odpowiedzialnego za STEMI (IRA), zmniejszyć. Najlepiej to widać, gdy śledzimy losy chorych poddawanych pPCI w różnym czasie od rozpoczęcia dolegliwości klinicznych. U chorych z dłuższym czasem od bólu do rekanalizacji nie dość, że perfuzja mięśniowa (oceniana angiograficznie – TIMI, TMPG) jest gorsza, to jeszcze przekłada się na cięższe uszkodzenie kurczliwości serca (obniżenie frakcji wyrzutowej), a co ważniejsze – na zwiększoną śmiertelność. Z tego względu właśnie prowadzi się szeroko zakrojone badania, które mają na celu zoptymalizować leczenie STEMI. Należy podkreślić, że również kardiolodzy interwencyjni zdają sobie sprawę, iż twierdzenie *time is myocardium* nie jest pustym hasłem (!).

Niewątpliwie w poszukiwaniach optymalnej terapii dla STEMI nie można było zapomnieć o możliwościach leków fibrynolitycznych, tym bardziej że nowe ich generacje są nie tylko „łatwiejsze” w użyciu (w postaci bolusa, a nie wlewu *i.v.*) czy bardziej efektywne (wzrastający odsetek otwartych tętnic), ale i nie pogarszają wyników ratunkowej PCI, jak to było w wypadku streptokinazy. Aczkolwiek, jak wiadomo, czas rozpoczęcia terapii fibrynolitycznej jest jeszcze większym ograniczeniem niż w wypadku pPCI. Z tego względu zdecydowana większość ekspertów skłania się ku temu, żeby coraz szerzej wdrażać tzw. przedszpitalną fibrynolizę (PF). Jej istotą jest podanie fibrynolityku nowej generacji maksymalnie w 3 godz. od rozpoczęcia dolegliwości. Spetnienie te-

go warunku zapewnia uzyskanie efektów terapeutycznych nie gorszych od pPCI. Najczęściej cytowane w tej sprawie jest badanie CAPTIM, które dowiodło, iż śmiertelność w grupach PF oraz pPCI nie różniła się istotnie. Jednocześnie jednak należy pamiętać, że u 33% chorych z grupy PF trzeba było wykonać pilną angioplastykę (!) w trakcie pierwszej hospitalizacji, a jeśli uwzględnić okres 30 dni po fibrynolizie, to PCI wykonano u 70,4% chorych (!). Już chociażby ten fakt dowodzi, że zabiegi PCI są niezastąpione w leczeniu chorych ze STEMI. Upowszechnianie się transmisji zapisów EKG do centrów kardiologii interwencyjnej, przy jednoczesnej tendencji do eliminowania lekarzy z zespołów karetkowych, pozwala wierzyć w praktyczną realizację PF.

Na początku XXI wieku, niejako równoległe do ww. badań, pojawiła się koncepcja wykorzystania ułatwionej (zwanej też torowaną) angioplastyki wieńcowej (ang. *facilitated PCI*, fPCI) w leczeniu STEMI. Zakładała ona *a priori* wykonanie PCI po wdrożeniu farmakologicznej fazy leczenia. Na podstawie mniejszych, często jednoośrodkowych badań oraz teoretycznych dywagacji (przede wszystkim dotyczących skutecznej blokady płytek krwi) uznano, że jako farmakoterapia wspomagająca PCI odpowiedni jest sam fibrynolityk lub jego połączenie (w zmniejszonej dawce, najczęściej o 1/2) z dożylnym blokerem płytkowego receptora IIb/IIIa (tutaj najlepszą ocenę uzyskał abciximab). Planując badania testujące te koncepcje w warunkach klinicznych, liczone, iż fPCI będzie szczególnie przydatna dla chorych wymagających dłuższego transportu do pracowni kardiograficznej pełniącej 24-godzinny dyżur. Zastosowane wcześniej leczenie miałoby chronić („oszczędzać”) mięsień sercowy przed uszkodzeniem niedokrwiennie-reperfuzyjnym w trakcie transportu. Niestety, kolejne wieloośrodkowe badania kliniczne nie potwierdziły tych oczekiwań w stosunku do fPCI. Świadczyły o tym: całkowita klęska fPCI w badaniu ASSENT-4 (wspomaganie tenekteplazą) oraz brak korzyści w stosunku do pPCI w badaniu FINESSE (farmakoterapia abciximabem lub abciximabem i reteplazą), a takie badania, jak GRACI 1, SIAM 3 oraz CAPITAL-AMI, dowodziły korzyści z wczesnej PCI u chorych leczonych trombolizą.

Badanie CARESS-in-AMI różni się nieco od wcześniejszych. Nie zostało ono zaplanowane jako badanie służące porównaniu fPCI z pPCI. Jego zadaniem było pokazać prawdę o klinicznej przydatności wspomaganego farmakoterapii w leczeniu STEMI u chorych przyjętych pierwotnie do ośrodka niewyposażonego w pracownię kardiologio-

graficzną (lub diagnozowanych w dużej odległości od niej – transport >90 min), zwłaszcza w aspekcie możliwości rezygnacji z PCI u części tak leczonych osób. Warto tutaj podkreślić tzw. polskie wątki tego badania. Otóż w jego planowaniu i prowadzeniu bardzo aktywny był kolega D. Dudek (dzięki doświadczeniom z tzw. Małopolskim Programem Leczenia Ostrego Zawału Serca), a polskie ośrodki zrandomizowały Iwią część chorych.

Populacja badania CARESS liczyła 600 chorych ze STEMI (z cechami dużego ryzyka), leczonych połową dawki reteplazy oraz pełną abciximabu. Sposób dalszego leczenia był powodem ich podziału na dwie grupy. Na pierwszą (n=299) składali się chorzy z pilnym transferem na PCI po wdrożeniu kombinowanej farmakoterapii, natomiast drugą (n=301) tworzyli chorzy leczeni zachowawczo z możliwością skierowania na wykonanie tzw. ratunkowej PCI (ang. *rescue PCI*). Do tego ostatniego zabiegu kwalifikowano jedynie chorych, u których uniesienie odcinaka ST utrzymywało się 90 min, występowały bóle stenokardialne lub niestabilność hemodynamiczna. Na pierwotny punkt końcowy składały się: zgon, ponowny zawał oraz oporne niedokrwienie w okresie 30 dni obserwacji.

Uzyskane wyniki dają trochę radości zwolennikom (choć zapewne jest ich coraz mniej) fPCI. Biorąc pod uwagę przyjęty złożony punkt końcowy, były one istotnie lepsze dla grupy 1., tj. tej automatycznie transferowanej do pracowni kardioangiograficznej po włączeniu kombinowanej farmakoterapii (4,1 vs 10,7%; odpowiednio dla grupy 1. vs grupa 2.; $p < 0,0001$). Przy tym zauważalny był stały korzystny trend wszystkich komponent końcowego punktu złożonego (w największym stopniu dotyczyło to nawracającego niedokrwienia) dla grupy 1. Co więcej, strategia zastosowana w grupie 1. zaowocowała wysokim odsetkiem (89,8%) bardzo dobrego (TIMI 3) pozabiegowego przepływu w IRA oraz istotnie krótszym (średnio 7 dni) pobytem w szpitalu. Warto również podkreślić, iż aż 107 chorych z grupy 2. trzeba było skierować na ratunkową PCI – u 91 (30,3%) zabieg wykonano. Powikłania krwotoczne były nieco częstsze w grupie 1., jednak nie różniły się istotnie statystycznie w stosunku do grupy 2. Warto tutaj zauważyć, iż jedynie w 5% przypadków w grupie 1. zastosowano do-

stęp promieniowy, najbardziej korzystny dla ograniczenia powikłań miejscowych.

Badanie CARESS dowodzi, iż natychmiastowy transfer w celu wykonania angioplastyki wieńcowej u chorych ze STEMI leczonych trombolitycznie jest bezpieczny oraz zapewnia uzyskanie najlepszych wyników. Stąd już bardzo blisko do twierdzenia, iż pomimo skutecznej fibrynolizy należy u tak leczonych chorych wykonywać wczesną koronarografię (i, jeśli to możliwe, następcze PCI). Co więcej, wydaje się, iż zastosowana w omawianym badaniu farmakoterapia (ze względu na bardzo silną inhibicję trombocytów zapewnioną przez abciximab) jest skuteczną u chorych obciążonych rokowniczo (m.in. z: przetrwiałym uniesieniem ST, klasą Killipa >2, frakcją wyrzutową $\leq 35\%$).

Na zakończenie jeszcze krótka dygresja. Przedstawione wyniki dotyczą jedynie obserwacji 30-dniowej. Dlatego jestem przekonany, iż z ostateczną opinią na temat strategii zaproponowanych w badaniu CARESS należy się wstrzymać do czasu ogłoszenia wyników 12-miesięcznych. Osobiście obawiam się, iż stosunkowo wysoka cena może ograniczyć tę skądinąd skuteczną opcję terapeutyczną.

Piśmiennictwo

1. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis In acute Myocardial infarction (CAPTIM) Investigators. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 108: 2851-6.
2. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al.; Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction study group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002; 360: 827-29.
3. Ellis S. for the Finesse Investigators. The Finesse trial. [http://spo.escardio.org/Congress presentation/ESC2007](http://spo.escardio.org/Congress%20presentation/ESC2007)
4. 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 RE-teplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008; 371: 559-68.