

# Reperfúzna fibrinolytická liečba akútneho infarktu myokardu – čo môžeme urobiť „zo dňa na deň“

VASIL HRICÁK

Bratislava, Slovenská republika



Ischemická choroba srdca je najčastejšou príčinou úmrtí vo vyspelých západných civilizáciách.

Kardiovaskulárne ochorenia sú najčastejšou príčinou úmrtí v Slovenskej republike, najčastejšou príčinou hospitalizácií a tiež jednou z troch hlavných príčin invalidizácie pacienta.

Celkovo môžeme konštatovať, že akútne koronárne syndrómy s eleváciou segmentu ST – akútny infarkt myokardu (AIM) nemajú uspokojivo zníženú morbiditu a mortalitu.

Liečba AIM v rámci celého Slovenska je nedostatočná, a to v zmysle:

- Nedostatočný počet aktívnych invazívnych centier, ktoré by vykonávali liečbu AIM bezprostrednou (direktnou) perkutánnou koronárnou intervenciou (D-PKI), navyše fungujúcim aktívnym centrom chýbajú finančné prostriedky
- Celoplošne je nedostatočná, respektíve zastaraná farmakologická reperfúzia AIM – používa sa prakticky iba streptokináza

Napriek už dokázanému skorému i neskorému benefitu z liečby priamou koronárnou angioplastikou, najčastejšie PTCA plus stent (D-PKI), zostáva v rámci Slovenskej republiky farmakologická liečba – trombolýza (správnejšie fibrinolyza) metódou voľby. Najdôležitejším dôvodom, prečo aj v ére D-PKI treba urobiť príslušné opatrenia vo výbere – zmene molekuly pre trombolýzu je skutočnosť, že nie všetkým pacientom s AIM možno teraz, ale aj v blízkej budúcnosti poskytnúť mechanickú reperfúziu.

Druhým dôvodom, prečo je potrebné prejsť na treťogeneračné fibrinolytikum, je prednemocničná trombolýza s následnou (podľa potreby) mechanickou reperfúziou. Pre prednemocničnú trombolýzu, ako aj pre prípadný kombinovaný komplementárny spôsob reperfúznej liečby AIM, tzv. facilitovaná D-PCI, je potrebné nepoužívať streptokinázu.

S akou molekulou, akým farmakom – trombolytikom (fibrinolytikom) môžeme v súčasnosti liečiť pacienta s AIM? Odpoveď v rámci Slovenskej republiky je smutná – iba s 1. generačným fibrinolytikom streptokinázou, ktorá má horšie výsledky, ako druho- alebo treťogeneračné trombolytiká: rt-Pa-altepláza – preparát Actilyza, tenektepláza (rt-PA-TNK) – preparát Metalýza – veľká výhoda bolusovej aplikácie (1 – 5).

Treba povedať, že rt-Pa (preparát Actilyza), ktorá sa už nahrádza rt-PA-TNK (preparát Metalýza), je zlatým štandardom vo vyspelejších krajinách, streptokináza sa používa v rozvojových a ekonomicky zaostalých krajinách.

Uvediem niekoľko záverov – skutočností, prečo treba v rámci účinnej farmakologickej reperfúzie prejsť aspoň na druhogeneračné trombolytikum rt-Pa preparát Actilyza (3 – 6):

- S liečbou alteplázou (rt-Pa) oproti streptokináze sa dosiahne signifikantne významnejšie zníženie mortality pacientov s AIM
- Zníženie 30-dňovej mortality v skupine rt-Pa je o 14 % (relatívne riziko) a o 1 % (absolútne riziko) oproti streptokináze ( $p = 0,001$ )
- Čistý klinický benefit definovaný ako prežitie bez handicapu (závažného krvácania najmä cerebrálne) je 0,9 % v prospech rt-Pa, čo je deväť navyše zachránených životov bez handicapu na 1 000 liečených pacientov v porovnaní so streptokinázou ( $p = 0,006$ )
- Zníženie mortality pretrváva minimálne počas jedného roka ( $p = 0,01$ )
- Všetky mozgové príhody vrátane krvácania – nie je rozdiel medzi rt-Pa a streptokinázou (ns)
- Hemoragické cievne mozgové príhody sú vyššie v rt-Pa skupine pacientov ( $p = 0,03$ ), čo vyžaduje prispôbenie dávkovania hmotnosti pacienta, liečenie (kupírovanie) artériovej hypertenzie pred podaním rt-Pa a zväznenie podania pri vysokom veku nad 65 rokov
- Akcelerovaný protokol s rt-Pa rýchlejšie a lepšie spriechodňuje koronárne tepny (TIMI 3 prietok), od čoho sa odvíja stupeň zníženia mortality

- rt-Pa výraznejšie zlepšuje funkciu ľavej srdcovej komory, čo tiež podstatnou mierou koreluje s väčším znížením 30-dňovej mortality. Ejekčná frakcia ľavej komory nad 40 % – suplementárna ďalšia záchrana 11 životov na 100 liečených pacientov
- Mortalita streptokináza (Sk)/rt-Pa v jednotlivých podskupinách pacientov počas jedného roka: vek pod 75 rokov 7,8 %/6,7 % – 11 navyše zachránených životov, vek nad 75 rokov 27,2 %/25,4 % – 18 zachránených životov, predný AIM 14,2 %/12,6 % – 16 zachránených životov navyše, iná lokalizácia ako predný AIM 7,6 %/6,9 % – 7 zachránených životov, časové začatie trombolýzy 0 – 2 hodiny 7,9 %/6,7 % – 12 zachránených životov, 2 – 4 hodiny 9,3 %/8,3 % – 10 zachránených životov, 4 – 6 hodín 13,1 %/12,4 % – 7 zachránených životov
- V prípade potreby opakovaného podania trombolytika Sk by sa nemala podať skôr ako o 7, 5 roka, respektíve už nikdy (stále pretrvávajú imunologická odpoveď organizmu na Sk – zvýšené antiSk protilátky)
- Napriek zvýšeným iniciálnym nákladom pri trombolytickej liečbe AIM v dôsledku ceny rt-Pa je pomer cena – účinnosť v dlhodobovej prognóze priaznivejší v prospech rt-Pa oproti Sk, a to najmä u vysoko rizikových chorých

Na záver možno konštatovať, že jedným z najúčinnějších farmakologických reperfúzných protokolov pri liečbe AIM je akcelerovaný protokol s rt-Pa (Actilyza) plus heparín, ktorý významne oproti streptokináze znižuje úmrtnosť, rýchlo spriechodňuje koronárne tepny a chráni funkciu ľavej srdcovej komory. Tenektepláza (3. generačné trombolytikum rt-PA-TNK) má výhodu v bolusovom podaní, v rezistencii k PAI-1 (inhibítora palzminogénu 1), má dlhší eliminačný polčas oproti rt-PA, je praktickejšia pri prednemocničnej trombolýze a spolu s nízkomolekulovým heparínom enoxaparínom má najnižšiu 30-dňovú mortalitu v rámci trombolytických protokolov (štúdia ASSENT 3) (7). Navyše tenektepláza má oveľa menej extrakraniálnych krvácajúcich komplikácií oproti altepláze.

Z uvedeného vyplýva, že rt-Pa, respektíve rt-PA-TNK by mala byť dostupná, respektíve, úplne hrazená (z osobitného rozpočtu) pri liečbe AIM vo všetkých nemocniciach a rt-PA-TNK aj v rámci špecializovanej (vyskolený tím) rýchlej zdravotnej pomoci (RZP) (stratégia prednemocničnej trombolýzy v indikovaných prípadoch). Je však zrejmé, že aspoň v prvej fáze, vzhľadom na finančný rozpočet, bude náročné, respektíve nemožné, hraďiť rt-Pa alebo rt-PA-TNK v rámci liečby všetkých AIM. Ktorí pacienti majú dostať trombolytickú liečbu tenekteplázou

(alebo rt-Pa)? Je vhodné aspoň teraz a dočasne určiť skupinu pacientov s AIM, pri ktorých trombolytická liečba pomocou rt-Pa alebo rt-PA-TNK plus heparín by bola jasnou indikáciou a bola by úplne hrazená nemocniciam na Slovensku takým spôsobom, aby si túto modernú liečbu AIM mohli tak nemocnice, ako aj neskôr RZP dovoliť.

Všeobecne možno zhrnúť, že *vysokorizikovní pacienti, ako pacienti s predným AIM, pacienti po predchádzajúcom aortokoronárnom by-passe a pacienti do troch až štyroch hodín od vzniku symptomatológie sú jasne indikovaní na liečbu rt-Pa alebo re-PA-TNK, ak nie je v dostatočnom časovom kontexte, podľa odporúčani, dostupná D-PKI.*

Navyše realizácia prednemocničnej trombolýzy (do dvoch hodín od začiatku AIM) vo viacerých regiónoch Slovenska pomocou re-PA-TNK by iste prispela k zlepšeniu reperfúznej liečby pacientov s AIM.

Odporúčam navyše vypracovať indikácie na základe nasledujúceho bodovacieho skóre:

|  |                       |
|--|-----------------------|
| Predný akútny infarkt myokardu a/alebo blokáda ľavého Tawarovho ramienka   | 3 body                |
| AIM bolesť – diagnóza do štyroch hodín   | 3 body                |
| – štyri až šesť hodín  | 1 bod                 |
| Vysokoriziková skupina pacientov (stratifikácia na základe: krvný tlak, pulz, diabetes mellitus, závažná obličková nedostatočnosť, klasifikácia Killip-Kimball...) | 3 body                |
| Nízke riziko cerebrálnej hemorágie   | 1 bod                 |
| Pravdepodobnosť ďalšieho života – 10 rokov   | 3 body                |
| – 5 rokov  | 2 body                |
| – 2 roky   | 1 bod                 |
| Elevácia ST viac ako 2 mm  | 2 body                |
| Hemodynamické zlyhávanie   | 2 body                |
| Predchádzajúci infarkt myokardu  | 2 body                |
| Arteriálna hypertenzia systola 180 mmHg a viac   | odčítať 2 body        |
| Inferiórny IM s postihnutím PK   | 3 body                |
| Inferiórny IM plus posterolaterálny/laterálny/posteriórny „Čistý“ inferiórny IM  | 2 body                |
|  | 1 bod                 |
| <b>Indikácia rt-PA alebo rt-PA-TNK</b>   | <b>8 bodov a viac</b> |
| <b>Indikácia rt-PA alebo rt-PA-TNK vždy</b>  |                       |
| – Predchádzajúci CABG pomocou venózných štepov   |                       |
| – Predchádzajúca trombolýza streptokinázou   |                       |
| – Závažná renálna insuficiencia  |                       |
| <b>Indikácia rt-PA-TNK (Metalýzy)</b>  |                       |
| – Prednemocničná trombolýza (do dvoch hodín od začiatku AIM)   |                       |

## Záver

V rámci liečby akútneho IM to, čo možno spraviť celoplošne „zo dňa na deň“, je zmena molekuly fibrinolytika – prejsť na jednoducho pripravovanú a bolusovo podávanú tenekteplázu. Táto liečba a jej hrazenie by mali byť ďalším čiastočným vyústením deklarovanej stratégie, akou je prioritou zníženia mortality na kardiovaskulárne ochorenia, kde

---

dominantné postavenie majú akútne koronárne syndrómy. Je to prvý predpoklad na rozpracovanie stratégie prednemocničnej trombolýzy v indikovaných situáciách a vo vhodných regiónoch Slovenska, ktorých nie je až tak málo. Vôbec to netreba chápať antagonisticky oproti direktnej PCI, ktorá má jednoznačne, pri splnení všetkých kritérií, ako odporúčajú EKS, AHA/ACC, prednosť pred trombolýzou (8). V súčasnosti je vhodné rozvíjať stratégiu prednemocničnej trombolýzy pomocou tenekteplázy a súčasne budovať nové intervenčné centra v rámci Slovenska.

### Literatúra

1. The GUSTO angiographic investigators. *N Engl J Med* 1993;329:673–682.
2. The GUSTO angiographic investigators. *N Engl J Med* 1993;329:1615–1622.
3. Califf R, White H, Van De Werf F. One-year results from the GUSTO-I trial. *Circulation* 1996;94:1233–1238.
4. Ross A, Cozne Moreyra E, et al. Extended mortality benefit of early post-infarctions reperfusion (GUSTO-I). *Circulation* 1998;97:1549–1556.
5. Haiat R, Leroy G. Infarctus du myocarde aigu. In: Haiat R, Leroy G. *Thérapeutique cardiovasculaire, lecture transversale des grands essais cliniques*. 2-ième édition. Paris: Frison-Roche 1999:157–205.
6. Mark Connaughton. *Evidence-based coronary care*. London: Churchill-Livingstone 2001:195.
7. The ASSENT-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomized trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605–613.
8. Task Force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28–66.

Prof. MUDr. Vasiľ Hricák, PhD, MFSC  
Oddelenie akútnej kardiológie,  
Kardiologická klinika SÚSCH, Bratislava