

## Slovensko má konsenzus kompromisov v manažmente akútneho infarktu myokardu (STEMI) a prvý pilotný register akútnych koronárnych syndrémov

VASIL' HRICÁK

Bratislava, Slovenská republika



*Pracovať bez pravidiel je najnamáhavejšie a najťažšie zamestnanie na tomto svete.*

(Alexander Manzoni)

Napriek tomu, že doposiaľ sa urobilo veľa v oblasti diagnostiky a liečby akútneho koronárneho syndrómu (AKS), akútny infarkt myokardu s eleváciou segmentu ST (STEMI) v EKG

obraze neprestáva byť závažným ochorením vzhľadom na mortalitu (letalitu), morbiditu, prognózu a vysoké ekonomické náklady. V rámci Slovenska môžeme konštatovať, že STEMI nemá uspokojivo zníženú mortalitu, morbiditu a jeho manažment, najmä moderné liečebné reperfúzne postupy, má veľké rezervy. Nepriaznivé iniciálne prognostické faktory STEMI sa podstatne nezmenili za ostatných 30 rokov (dominujú – pokročilý vek, arteriálna hypertenzia, kongestívne srdcové zlyhávanie, tachykardia, STEMI prednej steny, prítomnosť už prekonaného infarktu v anamnéze). Z celkového počtu zomretých pacientov vyše 50 % stále zomiera v prvej hodine infarktu. Oproti výrazne zníženej mortalite u chorých so STEMI, ktorí sa dostanú do nemocnice, prednemocničná mortalita zostáva stále vysoká (30 – 40 %). Skrátenie celkového ischemického času je veľmi dôležité pre konečný skorý a dlhodobý liečebný výsledok STEMI. Súboj s časom je najdôležitejšou liečebnou výzvou STEMI. Neprehrať súboj s časom znamená začať čo najskôr reperfúziu liečbu infarktu prislúchajúcej tepny [direktná koronárna intervencia (D-PKI), fibrinolyza-trombolýza)]. Tu je vhodné si pripomenúť, že ani v roku

2008 sa nič nezmenilo z liečebnej skúsenosti, že pri STEMI „(rýchly) čas je (zachrániť) sval a (dobrý) sval je (dlhší) život“. Cieľom našich priorit v reperfúzne liečbe má byť: čo najskôr liečiť čo najväčší počet chorých so STEMI, a tým dosiahnuť skorý a dlhodobý pokles mortality (letalita) a srdcového zlyhávania.

Na zlepšenie celkového manažmentu AKS-STEMI sú potrebné pravidlá – odporúčania, ktoré však je potrebné doplniť do klinickej praxe a dodržiavať ich aspoň u väčšiny chorých. Medzi dôležité odporúčania na zlepšenie súčasného stavu STEMI na Slovensku s cieľom liečiť čo najskôr (prvé dve – tri hodiny) a čo najväčší počet chorých (aspoň 75 %), je vhodné uviesť (1 – 15):

- Najdôležitejšie odporúčanie a opatrenie je doplnenie a rozšírenie súčasných platných odporúčaní kardiologických spoločností (EKS, AHA/ACC/SCAI) a ich pracovných skupín do každodennej praxe – jednoznačne sa to osvedčilo v každej krajine, kde to začali systematicky uskutočňovať
- Liečiť čo najviac chorých so STEMI mechanickou reperfúziou D-PKI, avšak podľa platných odporúčaní. Riadiť sa algoritmom, ktorý vypracovala európska a/alebo americká kardiologická spoločnosť pre reperfúziu liečbu chorých so STEMI
- Potreba národného konsenzu v manažmente STEMI (spolupráca Slovenskej kardiologickej spoločnosti so Spoločnosťou pre urgentnú medicínu) – metodický pokyn alebo odborné usmernenie
- Zlepšenie – skrátenie transportu chorých k D-PKI vynechaním tzv. medzistaníc (centrálny príjem...)
- Možnosť EKG záznamu už prednemocnične, prenos EKG záznamov a výškolenie posádky RLP v hodnotení EKG
- Vybavenie RLP aj týmito liekmi: kyselinou acetylsalicylovou (najlepšie i. v. forma), klopidogrelom, enoxaparínom, heparínom i. v. a tenekteplázou

Z Oddelenia akútnej kardiológie NÚSCH v Bratislave, Slovenská republika  
Do redakcie došlo dňa 26. augusta 2008; prijaté dňa 26. augusta 2008

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Vasil' Hricák, PhD, MFSC, Oddelenie akútnej kardiológie, NÚSCH, Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: vasil.hricak@nusch.sk

- Dostupnosť všetkých reperfúzných modalít – spôsobov pre všetkých pacientov. Tam, kde je to už dnes možné (technické vybavenie – EKG, erudovanosť lekárov), čo najskôr začať predhospitalizačnú fibrinolytickú liečbu bolusovou tenekteplázou, spolu s klopidogrelom, kyselinou acetylsalicylovou (KAS) a heparínom (enoxaparínom)
- V rámci nemocničnej fibrinolýzy – prejsť čo najskôr na fibrínšpecifické fibrinolytiká, spolu komplexnou antitrombotickou liečbou – KAS, klopidogrel, enoxaparín. Túto liečbu vrátane prednemocničnej fibrinolýzy a komplexnej antitrombotickej liečby majú, respektíve „musia“ poisťovne preplácať
- Nemocničná fibrinolýza by mala klesať na úkor podstatného zvýšenia najmä D-PKI, a na druhom mieste predhospitalizačnej fibrinolýzy
- Po fibrinolýze (trombolýze), ktorá nie je konečným liečebným riešením STEMI, je potrebná systematická včasná koronarografia do 24 hodín, nie však skôr ako po štyroch hodinách, pokiaľ nejde o záchrannú („rescue“) PKI (systematická včasná farmakoinvazívna stratégia)
- Nie je prospešné ani správne šíriť falošnú informáciu o antagonizme reperfúzných modalít, podceňovať časové oneskorenia v rámci D-PKI vo veľmi skorých minútach vzniku STEMI, spochybňovať prácu periférnych a obvodných lekárov a ich rozhodnutia, pokiaľ postupujú podľa platných odporúčaní a dohôd
- Systematická edukácia rizikových skupín chorých a laickej verejnosti
- Potreba registra AKS na systematické dlhodobé sledovanie komplexného manažmentu AKS v rámci Slovenska

S radosťou môžeme konštatovať, že viacerí experti z troch hlavných slovenských kardiocentier (V. Hricák, V. Fridrich, M. Studenčan, P. Mečiar, G. Kaliská) spolu so zástupcami urgentnej medicíny (K. Kálig, V. Dobiáš), s hlavným odborníkom MZ SR pre kardiológiu (G. Kamenský) a s prezidentom SKS (J. Murín) dospeli ku konsenzu kompromisov, čím vznikol prvý dokument pre manažment STEMI v rámci Slovenska, ktorý vydalo Ministerstvo zdravotníctva SR (16). Vyzdvihnem niektoré progresívne skutočnosti publikované v dokumente, ktoré úplne zodpovedajú súčasnému trendu v manažmente STEMI:

- Moderná prednemocničná duálna protidoštičková liečba (KAS + klopidogrel)
- Moderná antikoagulačná liečba (enoxaparín a jeho dávkovanie, medicína dôkazov pre fondaparín ešte

nebola dostupná – pacienti bez reperfúzie, v rámci trombolýzy...)

- Algoritmi reperfúznej liečby v závislosti od vzniku STEMI do začiatku reperfúznej liečebnej modalít
- Dostupnosť všetkých reperfúzných modalít pre chorého so STEMI vrátane predhospitalizačnej fibrinolýzy bolusovým fibrinolytikom
- Realizácia koronarografie po fibrinolýze
- Predĺženie času na 110 minút pre D-PKI u chorých s intervalom bolesti-EKG nad tri hodiny
- Uznanie a zaradenie lekára s atestáciou urgentnej medicíny do komplexného prednemocničného manažmentu STEMI vrátane podávania prednemocničnej trombolýzy (problematika prednemocničného manažmentu STEMI je mimoriadne dôležitou diagnosticko-liečebnou súčasťou celkového manažmentu chorých so STEMI)

Aký bude mať tento dokument – konsenzus kompromisov vplyv na manažment STEMI sa pravdepodobne ukáže vo výstupoch v ďalších registroch. V ďalej uvádzanom pilotnom registri SLOVAKS by sa mohol tento dokument uplatniť iba okrajovo, a to z časových dôvodov – oficiálne publikovaný vo Vestníku MZ SR august 2007.

Na Slovensku sa AKS-STEMI systematicky a komplexne nesledovali, či už ako registre alebo v rámci epidemiologickej štúdie. Určité informácie o AKS-STEMI boli publikované v rámci auditu kardiovaskulárnych chorôb v roku 1998 (17). Nelichotivé, orientačné údaje z roku 2006 o nízkom počte trombolýz (asi 1 000), o vysokom počte pacientov, ktorí boli indikovaní na trombolýzu, ale ju nedostali (asi 2 000), pri počte D-PKI 1 048 v rámci asi 7 000 STEMI, je určite potrebné spresniť a overiť. V tomto kontexte je potrebné privítať prvý pilotný register AKS-SLOVAKS, organizovaný SKS (18). SLOVAKS je prínosom pre začatie sledovania kvantity a kvality manažmentu AKS s ST i bez ST elevácie v EKG obraze. Vzhľadom na náročnosť problematiky, spracovanie mnohých cenných informácií si iste zasluhujú uznanie nielen autori, ale aj všetci lekári a ostatní zainteresovaní na Slovensku. Na druhej strane treba zdôrazniť, že závery sú z pilotného registra, ktorý mal počas priebehu svoje začiatkové problémy a viaceré výstupy vzbudzujú nemálo otázok (napríklad mortalita D-PKI je výrazne nižšia, ako napríklad v českom alebo francúzskom registri, napriek nízkemu počtu PKI centier, používaniu inhibítorov doštičkových receptorov IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), a niektorým dlhým časovým intervalom, ďalej vysoká mortalita trombolýzy, vyššia ako mortalita pacientov bez reperfúznej liečby v niektorých iných registroch a iné). Celková nemocničná letalita (mortalita) nezahŕňa pacien-

tov, ktorých preložili z vyššieho na nižšie pracovisko, a preto je potrebné výsledky hospitalizačnej letality brať s určitou rezervou. V budúcnosti iste osud tejto nemalej skupiny chorých prispieje k celkovému platnému zhodnoteniu manažmentu STEMI. Cenným zistením pre každodenný manažment STEMI sú časové intervaly. Na veľmi dobrej úrovni sú časové intervaly príjem – fibrinolýza, ako aj príjem – balón, bémolom je však neuspokojivý časový interval príznaky – príjem (medián 220 minút, priemer  $546 \pm 814$  minút), ktorý sa v nemalej miere podieľa na celkovom ischemickom čase (pri trombolýze je to medián až 240 minút, pri D-PKI 265 minút), a ten na zhoršení výsledkov reperfúzne liečby. Staronové poznatky poukazujú, že na dosiahnutie epikardiálnej a myokardiálnej reperfúzie je dôležitý výber reperfúzne liečby na základe stratifikácie rizika pacienta (časové oneskorenie – celkový ischemický čas, vek pacienta, lokalizácia infarktu) (19, 20). Pri uvedenom časovom zdržaní je žiaduce v skorých „minútach“ (jedna až dve hodiny) nezabúdať na modernú bolusovú fibrinolýzu s kompletnou modernou adjuvantnou antitrombotickou liečbou a s následnou systematickou koronarografiou s prípadným doriešením infarktu prislúchajúcej tepny PKI so stentom do 24 hodín, najskôr však po troch až štyroch hodinách, pokiaľ nejde o záchrannú („rescue“) PKI. Tento trend potvrdzujú viaceré najnovšie štúdie a registre: WEST (14), CARESS-AMI (13), GRACIA-2 (11), TRANSFER-AMI (15), FAST-MI (12) s veľmi kvalitnými výsledkami a bez zvýšenia komplikácií. Čoraz viac sa zdôrazňuje použitie inhibítorov GP IIb/IIIa pri PKI a STEMI. Určite táto farmakoinvazívna stratégia (trombolýza s následnou systematickou skorou koronarografiou a kompletnou modernou adjuvantnou liečbou) zostáva atraktívnou alternatívou optimálneho manažmentu STEMI minimálne vo viacerých regiónoch Slovenska. Farmakoinvazívna stratégia môže mať výrazný pozitívny dopad na organizáciu zdravotnej starostlivosti bez nevyhnutnosti diseminácie PKI centier pracujúcich 24 hodín/24hodín, sedem dní v týždni. Potrebné je aj v tomto kontexte zdôrazniť, že treba znížiť percento nemocničnej fibrinolýzy na úkor zvýšenia D-PKI a na druhom mieste prednemocničnej fibrinolýzy. Doposiaľ je isté, že D-PKI má pri plnení všetkých podmienok a náležitostí prioritné postavenie v reperfúzne liečbe STEMI. Pozor však na negatívne vplyvy individuálnych, respektíve regionálnych postupov, ktoré nerešpektujú prijateľné odporúčania sofistikovaných kardiologických spoločností a pracovných skupín, ako aj národného konsenzu kompromisov vyššie menovaných expertov, publikovaného v dokumente Ministerstva zdravotníctva SR v roku 2007. V rámci nižkej nemocničnej letality D-PKI v registri SLOVAKS

je pravdepodobné, že nie vždy išlo o pacientov s najťažším postihnutím, s nižším zastúpením kardiogénnych šokov, bez vyhodnotenia osudu chorých preložených do rajónnych nemocničných zariadení z jednotlivých kardiocentier.

V rámci druhej modalít reperfúzne liečby – fibrinolýzy je potrebné jej výsledky (výrazne horšie oproti iným registrom, dokonca i v porovnaní s chorými bez reperfúzie) zvažovať a analyzovať v duchu niektorých nasledujúcich skutočností v rámci Slovenska:

- Pacienti po fibrinolýze nie sú systematicky, včasne koronarografovaní (mortalita chorých po fibrinolýze a systematickej koronarografii je 4,3 %/30. deň, 94 % prežívanie jeden rok (12))
- Dlhé časové oneskorenie (priemer  $543 \pm 814$  minút), fibrinolýza, sa asi poskytuje neskoro (vieme, že benefit trombolýzy výrazne klesá po druhej hodine od vzniku STEMI. Čím kratší čas do reperfúzne liečby, tým menej kardiogénnych šokov, vyšší prietok TIMI 3, nižší výskyt tzv. no-reflow phenomenon a vyššie percento bezprostredného stentovania)
- Väčšina chorých v tomto pilotnom registri ešte neuzivala klopidogrel spolu s trombolýzou (klopidogrel zlepšuje priechodnosť tepny, znižuje reinfarkty a mortalitu)
- Rozdielná antikoagulačná liečba (enoxaparín redukuje reinfarkty)
- Väčšina pacientov dostávala streptokinázu
- Prednemocničná fibrinolýza – „novorodenec“ (mortalita 2,3 %/5. deň, 3,3 %/30. deň, 95 % prežívanie jeden rok: farmakoinvazívna stratégia) (12)
- Nevieme doposiaľ, koľko chorých dostalo fibrinolýzu do troch hodín a koľko po troch hodinách od vzniku STEMI
- Odborné usmernenie MZ SR pre reperfúznú liečbu STEMI iba od septembra 2007 (16)

V rámci binárnej analýzy pilotných výsledkov je vhodné pre hodnotenie prebiehajúceho registra uviesť niekoľko odporúčaní: analyzovať zásadné nezávislé faktory, čas reperfúzne liečby do troch hodín a po troch hodinách od vzniku STEMI, celkové a jednotlivé časové oneskorenia – intervaly, sprievodnú antikoagulačnú, antiagregačnú liečbu, iné. Vyhodnotenie a analýza uvedených odporúčaní iste v budúcnosti prispieje k novým kvalitnejším výstupom a záverom pre manažment STEMI.

V rámci farmakologickej liečby (KAS, klopidogrel, ACE inhibítor, statín, betablokátor, nízkomolekulové heparíny) je potešujúcou skutočnosťou, že register SLOVAKS (18) poukázal na dobrú farmakoterapiu kľúčových liekových skupín. Výnimkou je iba nízke používanie inhi-

bítorov GP IIb/IIIa, čo je potrebné zlepšiť v rámci najmä invazívneho manažmentu AKS. Toto opodstatnenie potvrdzujú nové práce súvisiace s touto problematikou (21 – 23). V kontexte manažmentu AKS bez elevácie ST je zaujímavý údaj zo SLOVAKSu – nízkej hospitalizačnej letality napriek nízkemu invazívnemu manažmentu chorých (2,95 % letalita vs. 2,50 % v EHS 2004 (tabuľka 12) (18).

Na záver je vhodné vyzdvihnúť pokračujúcu snahu slovenskej kardiologickej obce – viacerých expertov z jednotlivých kardiocentier, z rajónnych intenzívnych a koronárnych oddelení, ako aj v neposlednom rade rozvíjajúcu sa spoluprácu SKS so spoločnosťou pre urgentnú medicínu, o najoptimálnejší komplexný manažment chorých s akútnym koronárnym syndrómom. Obidva dokumenty – Odborné usmernenie, ako aj register SLOVAKS, sú namáhavou prácou získané prvé dôkazy úsilia o zníženie letality, morbidít AKS na Slovensku. AKS zostávajú výzvou, a preto na záver jeden citát s peknou myšlienkou, ktorá nabáda k ďalšej iniciatíve.

Výzva: Lahkomyselný žiak sa sťažoval, že nikdy neprecítil TICHU, ktoré Majster tak často odporúčal. Majster odpovedal: „Ticho prichádza len k ľuďom činu“. (Anthony de Mello: Minúta múdrosti).

## Literatúra

- Hricák V. Reperfúzna fibrinolytická liečba akútneho infarktu myokardu – čo môžeme urobiť „zo dňa na deň“. *Cardiol* 2005;14:69–71.
- Bassand JP, Danchin N, Filippatos G, et al. Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:2733–2741.
- ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:210–247.
- Sabatine M for the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179–1189.
- Steg G, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. for the comparison of angioplasty and pre-hospital thrombolysis in acute myocardial infarction investigators (CAPTIM). *Circulation* 2003;108:2851–2856.
- Huber K, De Catherina R, Kristensen S, et al. for the Task Force on Pre-hospital Reperfusion Therapy of the Working Group on Thrombosis of the ESC. *Eur Heart J* 2005;26:2063–2074.
- Kalla K, Christ G, Karnik R, et al. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI-registry). *Circulation* 2006;113:2398–2405.
- Gersh B, Antman E. Selection of the optimal reperfusion strategy for STEMI: does time matter? *Eur Heart J* 2006;27:761–763.
- Van Brabant H, Camberlin C, Vrijens F, et al. More is not better in the early care of acute myocardial infarction: a prospective cohort analysis on administrative databases. *Eur Heart J* 2006;27:2649–2654.
- Collet JP, Montalescot G, Le May M, et al. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1326–1335.
- Fernandez-Aviles F, Alonso J, Pena G et al. Primary angioplasty vs early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 trial. *Eur Heart J* 2007;28:949–960.
- Danchin N, Coste P, Ferrieres J, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction. Data from the French registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008;118:268–276.
- Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the combined abciximab reteplase stent study in acute myocardial infarction (CARESS-in-AMI). *Lancet* 2008;371:559–568.
- Armstrong PW. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation Myocardial Therapy). *Eur Heart J* 2006;27:1530–1538.
- Cantor WJ, Fitchett D, Bougundvaag B, et al. Trial of routine angioplasty and stenting after fibrinolysis to enhance reperfusion in acute myocardial infarction (TRANSFER-AMI). Presented at: SCAI-ACC i2summit/ACC2008 late breaking clinical trials II: acute myocardial infarction. Annual scientific sessions of the ACC 2008, March 30, 2008, Chicago.
- Kamenský G, Hricák V, Studenčan M, et al. Odborné usmernenie ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky pre reperfúznú liečbu akútneho infarktu myokardu s eleváciami ST segmentu. *Cardiol* 2007;16:K/C 141–145.
- Cagaň S, Trnovec T. Audit kardiovaskulárnych chorôb. *Bratisl Lek Listy* 1998;99:131–137.
- Studenčan M, Baráková A, Hlava P, et al. Slovenský register akútnych koronárnych syndrémov (SLOVAKS) – analýza údajov z roku 2007. *Cardiol* 2008;17:179–190.
- Pinto DS, Kirtane A, Nallamothu B, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implication when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114:2019–2025.
- Brener S, Moliterno D, Aylward P, et al. Reperfusion after primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction: predictors of success and relationship to clinical outcomes in the APEX-AMI angiographic study. *Eur Heart J* 2008;29:1127–1135.
- Hricák V. Akútne koronárne syndrómy a inhibitory doštičkových glykoproteínových receptorov IIb/IIIa: kedy a komu? *Interv Akut Kardiol* 2004;4:196–201.
- Ndrepepa G, Kastrati A, Mehili J, et al. One-year clinical outcomes with abciximab vs placebo in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after pre-treatment with clopidogrel: results of the ISAR-REACT 2 randomized trial. *Eur Heart J* 2008;29:455–461.
- van't Hof AWJ, Berg J, Heestermaars T, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (ON-TIME 2). *Lancet* 2008;372:537–546.