

Zawał serca — aktualne standardy leczenia

Wacław Kochman, Adam Sukiennik i Marek Radomski

Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum*
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Wstęp

Kardiologia jest jedną z najbardziej dynamicznie rozwijających się dziedzin współczesnej medycyny. Szczególnie duży postęp osiągnięto w leczeniu zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST elevation myocardial infarction*). Jeszcze w połowie lat 80. XX wieku śmiertelność szpitalna w zawałe wynosiła 25–30%. Duże upowszechnienie leczenia przeciwkrzepliwego, fibrynolitycznego, a przede wszystkim interwencyjnego spowodowało redukcję śmiertelności w zawałe serca do 4–6% [1, 2]. Tak niska śmiertelność dotyczy chorych, którzy uczestniczyli w dużych, randomizowanych badaniach klinicznych i byli kwalifikowani do leczenia fibrynolitycznego lub reperfuzji mechanicznej za pomocą pierwotnej angioplastyki wieńcowej (pPCI, *primary percutaneous coronary intervention*). Dane z rejestrów wykazują większą śmiertelność, co sugeruje, że do randomizowanych badań są włączani chorzy z grupy niższego ryzyka w porównaniu z pacjentami leczonymi na co dzień w szpitalach.

Wnikliwa analiza dostępnych danych naukowych, przeprowadzona przez doświadczonych ekspertów, pozwala na sformułowanie nowych zaleceń dotyczących leczenia zawału serca. Standardy postępowania przyczyniają się do maksymalizacji korzyści klinicznych, jakie odnoszą chorzy, a także do zmniejszenia kosztów opieki poprzez skoncentrowanie finansowania na najskuteczniejszych strategiach postępowania.

Celem niniejszej pracy jest analiza nowo opublikowanych standardów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących STEMI oraz wynikających z tego zmian w postępowaniu lekarskim w codziennej praktyce klinicznej.

Terapia reperfuzyjna w zawałe serca

U każdego pacjenta z zawałem serca należy wdrożyć mechaniczne lub farmakologiczne leczenie reperfuzyjne, jeżeli czas, jaki upłynął od początku wystąpienia bólu zawałowego, nie przekracza 12 godzin (tab. 1). Eksperci uważają, że u chorych, u których ten czas jest dłuższy niż 12 godzin, ale istnieją kliniczne i/lub elektrokardiograficzne cechy niedokrwienia, należy rozważyć terapię reperfuzyjną (tab. 1). Bardziej złożona jest sytuacja u pacjentów, u których czas 12 godzin został przekroczony, lecz nie stwierdza się klinicznych lub elektrokardiograficznych objawów niedokrwienia. Nie jest w pełni jasne, czy reperfuzja u takich chorych przynosi jakiegokolwiek korzyści. Podstawowym kryterium decydującym o zakwalifikowaniu pacjenta z tej grupy do reperfuzji mechanicznej jest przedział czasu, w jakim może być wykonany zabieg pPCI.

W takiej sytuacji reperfuzję za pomocą pPCI można rozważyć u osób w stanie stabilnym, między 12–24 godzinami od początku wystąpienia objawów (tab. 1). Zalecenie to sformułowano na podstawie wyników badania BRAVE-2, do którego włączono 347 pacjentów ze STEMI, bez klinicznych i elektrokardiograficznych objawów niedokrwienia. Wykonanie pPCI w okresie 12–48 godzin od początku wystąpienia objawów istotnie zmniejszyło stopień uszkodzenia lewej komory [3].

Przeprowadzenie pPCI w okresie powyżej 24 godzin u chorych w stanie stabilnym, bez klinicznych i elektrokardiograficznych objawów niedokrwienia, z zamkniętą tętnicą odpowiedzialną za zawał nie jest zalecane (tab. 1). Tę rekomendację sformułowano na podstawie wyników badania OAT, do którego włączono 2166 pacjentów bez klinicznych i elektrokardiograficznych objawów niedo-

Adres do korespondencji: Dr n. med. Adam Sukiennik, Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz, tel. (0 52) 585 40 23, faks (0 52) 585 40 24, e-mail: adamsuk@cm.umk.pl

Tabela 1. Terapia reperfuzyjna w zawałach serca

Zalecenia	Klasa	Poziom
Terapia reperfuzyjna jest zalecana u wszystkich pacjentów z bólem w klatce piersiowej trwającym < 12 h, z przetrwałym uniesieniem odcinka ST lub nowo powstałym blokiem lewej odnogi pęczka Hisa	I	A
Należy rozważyć terapię reperfuzyjną, jeżeli występują kliniczne bądź elektrograficzne cechy niedokrwienia, nawet wówczas, gdy według relacji pacjenta objawy zaczęły się > 12 h	IIa	C
Reperfuzyja za pomocą PCI może być rozważana u chorych w stanie stabilnym, w ciągu 12–24 h od początku objawów	IIb	B
Nie zaleca się PCI zamkniętej tętnicy odpowiedzialnej za zawał > 24 h od początku wystąpienia objawów, u pacjentów w stanie stabilnym, bez klinicznych bądź elektrograficznych cech niedokrwienia	III	B

PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przezskórna angioplastyka wieńcowa

krwienia, z zamkniętą tętnicą odpowiedzialną za zawał, w okresie 3–28 dni od początku wystąpienia objawów zawału serca. Wykonanie pPCI nie poprawiło wyników klinicznych w tej grupie [4], włączając w to również grupę chorych, u których pPCI przeprowadzono między 24. a 72. godziną od początku pojawienia się bólu zawałowego [5].

Reperfuzyja mechaniczna za pomocą pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej

Preferowanym leczeniem reperfuzyjnym w zawałach serca jest reperfuzyja mechaniczna za pomocą pPCI — pod warunkiem, że jest ona wykonana w ściśle określonym przedziale czasowym, przez doświadczony zespół, w ośrodku pełniącym codzienny, całodobowy dyżur (tab. 2). Wyniki badań randomizowanych porównujących skuteczność metod reperfuzyjnych wykazały, że zabiegi pPCI w porównaniu z leczeniem fibrynolitycznym są bardziej skuteczne w przywracaniu drożności tętnicy odpowiedzialnej za zawał, powodują mniej reokluzyj, częściej poprawiają funkcję lewej komory i pozwalają uzyskać lepsze wyniki kliniczne leczenia zawału serca [6]. Ponadto zabieg pPCI można wykonać u prawie wszystkich chorych, podczas gdy w przypadku fibrynolizy istnieje wiele przeciwwskazań.

Stosowanie pPCI jako dominującej metody reperfuzyjnej łączy się z opóźnieniem rozpoczęcia leczenia, co wiąże się z transportem chorego na zabieg. Zarówno w randomizowanych badaniach, jak i w rejestrach wykazano, że to opóźnienie jest przyczyną uzyskiwania gorszych wyników leczenia [7, 8]. Próbowano ustalić, przy jakim opóźnieniu przewaga pPCI nad fibrynolizą ulega zniwelowaniu, czyli kiedy

nie ma sensu kierować chorego na pPCI, tylko rozpocząć fibrynolizę. Z przeprowadzonych analiz randomizowanych badań wynika, że opóźnienie, przy którym pPCI traci swoją przewagę nad fibrynolizą, wynosi 60–110 min [9, 10], w zależności od użytego środka farmakologicznego [11]. W innym badaniu opóźnienie to oceniono na 120 min [12].

Analiza danych z rejestru NRMI 2–4 [13], obejmująca 192 509 pacjentów, wykazała, że opóźnienie związane z pPCI, przy którym śmiertelność przy zastosowaniu obu metod reperfuzyjnych jest podobna, wynosi 114 min. Jednocześnie okazało się, że czas opóźnienia, przy którym dochodzi do wyrównania poziomu śmiertelności w reperfuzyji mechanicznej i farmakologicznej, jest zróżnicowany i zależy od lokalizacji zawału, czasu trwania objawów oraz wieku pacjenta. Opóźnienie wynosiło mniej niż godzinę u pacjentów poniżej 65. roku życia z zawałem ściany przedniej, z bólem trwającym krócej niż 2 godziny. Natomiast u chorych w starszym wieku (> 65. rż.) z inną lokalizacją zawału niż ściana przednia, z czasem trwania bólu zawałowego powyżej 2 godzin ten okres wynosił prawie 3 godziny. Uwzględniając wyniki tych badań i rejestrów, autorzy opracowujący standardy ESC uznali, że pPCI powinno się wykonać w ciągu 2 godzin, licząc czas, jaki upłynął od pierwszego kontaktu z zespołem medycznym do momentu wypełnienia balonu w świetle tętnicy wieńcowej. Natomiast u chorych z krótkim czasem (< 2 h) od początku wystąpienia objawów, z rozległym zawałem serca i niskim ryzykiem krwawienia, pPCI trzeba przeprowadzić wcześniej, czyli w ciągu 90 min (tab. 2).

W celu spełnienia standardów w zakresie czasu leczenia zawału serca zalecanym przez ESC, niezbędne jest właściwe zorganizowanie opieki nad chorym z zawałem.

Tabela 2. Terapia reperfuzyjna za pomocą przezskórnej interwencji wieńcowej. Terapia przeciwplatekowa i przeciwzakrzepowa

Zalecenia	Klasa	Poziom
Pierwotna PCI jest preferowaną formą reperfuzyj, pod warunkiem, że może być wykonana przez doświadczony zespół, tak szybko jak to możliwe, po pierwszym kontakcie z zespołem medycznym	I	A
Czas, jaki upływa od pierwszego kontaktu z zespołem medycznym do inflacji balonu, nie powinien przekraczać 2 h, a w przypadku pacjentów z czasem trwania objawów < 2 h, rozległym zawałem i niskim ryzykiem krwawienia — nie powinien przekraczać 90 min	I	B
Pierwotna PCI jest zalecana u chorych we wstrząsie kardiogenym oraz u pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii fibrynolitycznej, niezależnie od czasu, jaki upłynął od początku objawów	I	B
Terapia przeciwplatekowa stosowana przy zabiegach PCI		
Kwas acetylosalicylowy	I	B
Klopidogrel w dawce nasycającej	I	C
Abciksymbab	IIa	A
Tirofiban	IIb	B
Eptyfibatyd	IIb	C
Terapia przeciwzakrzepowa		
Heparyna	I	C
Biwalirudyna	IIa	B
Fondaparynuks	III	B
Urządzenia wspomagające		
Urządzenia aspirujące skrzeplinę	IIb	B
Ratunkowa PCI		
U pacjentów po nieskutecznej fibrynolizie, z rozległym zawałem, wykonana w ciągu 12 h od początku wystąpienia objawów	IIa	A

PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przezskórna angioplastyka wieńcowa

Rozwiązania logistyczne

Według standardów ESC optymalne leczenie zawału serca powinno się odbywać w ramach systemu ratownictwa medycznego. Podstawowymi elementami takiego systemu, funkcjonującego w ściśle zdefiniowanym obszarze, są sieć szpitali — powiązana ze sobą systemem łączności i transportu chorych — oraz jednolity schemat postępowania z pacjentem.

Sprawnie funkcjonujący system pozwala na skrócenie czasu, jaki upływa od momentu wystąpienia bólu zawałowego do uzyskania reperfuzyj, a to decyduje o stopniu uszkodzenia mięśnia sercowego. Szczególnie istotną rolę odgrywa system transportu chorych. Karetka pogotowia w takim systemie spełnia nie tylko funkcję środka transportu, ale jest również miejscem wstępnego rozpoznania i rozpoczęcia leczenia. Standardy ESC ściśle precyzują czas dotarcia karetki do chorego, który nie powinien przekraczać 15 min od momentu wezwania. W karetce musi być możliwość wykonania 12-odprowadzeniowego elektrokardiogramu (EKG).

Interpretacja zapisu EKG powinna się odbyć w karetce bądź powinien on być przetransmitowany do ośrodka referencyjnego. Opóźnienie związane z transmisją EKG nie może przekraczać 10 min, a konsultacja telefoniczna zapisu EKG nie powinna być dłuższa niż 5 min. Dokonanie zapisu EKG przed przyjęciem do szpitala umożliwia szybsze wdrożenie terapii reperfuzyjnej. W przypadku leczenia fibrynolitycznego czas od momentu przyjazdu karetki pogotowia do pacjenta do rozpoczęcia terapii fibrynolitycznej nie powinien przekraczać 30 min. W przypadku reperfuzyj mechanicznej analogiczny odstęp czasowy nie może być dłuższy niż 120 min.

Ułatwiona angioplastyka wieńcowa

Ułatwiona angioplastyka wieńcowa (fPCI, *facilitated PCI*) to metoda reperfuzyjna leczenia zawału serca polegająca na podaniu środka farmakologicznego w celu możliwie szybkiego i chociaż częściowego otwarcia tętnicy odpowiedzialnej za zawał, a następnie transport chorego na zabieg PCI. Jest to strategia, która łączy w sobie zalety leczenia fibry-

nolitycznego, w postaci szybkiego rozpoczęcia terapii, ze skutecznością mechanicznego udrożnienia tętnicy. Głównym powodem stosowania tej metody reperfuzyjnej w leczeniu STEMI jest ograniczona liczba ośrodków mogących wykonywać pPCI w ostrym zawał serca. Celem wczesnej próby udrożnienia tętnicy odpowiedzialnej za zawał za pomocą środków farmakologicznych jest zmniejszenie negatywnych skutków opóźnienia rozpoczęcia leczenia, związanego z transportem chorego do ośrodka wykonującego pPCI.

Do środków farmakologicznych stosowanych w fPCI należą leki fibrynolityczne, podawane w pełnej lub zredukowanej dawce, antagoniści receptorów płytkowych GP IIb/IIIa oraz połączenia tych leków.

Duże nadzieje wiązano z badaniem FINESSE, do którego włączono 2453 pacjentów ze STEMI, kwalifikowanych do zabiegu pPCI [14]. Chorych losowo przydzielono do 3 grup. W dwóch pierwszych zastosowano fPCI, z dwoma różnymi modelami wczesnego leczenia farmakologicznego. Pacjentom podawano zredukowaną dawkę reteplazy i abciksymab (n = 828) lub sam abciksymab (n = 818), a następnie transportowano ich na zabieg PCI. W trzeciej grupie abciksymab podawano w sali zabiegowej, tuż przed pPCI. Niestety, wyniki tego badania wykazały, że sam abciksymab podany w trakcie transportu chorego na zabieg pPCI nie poprawia istotnie drożności tętnicy odpowiedzialnej za zawał ani nie wykazuje żadnych korzyści klinicznych w porównaniu ze stosowaniem leku w sali zabiegowej.

W grupie pacjentów poddanych terapii skojarzonej (tenekteplaza/abciksymab) uzyskano wprawdzie istotnie lepszy przepływ w tętnicy odpowiedzialnej za zawał, ale nie wpłynęło to na wyniki kliniczne. Rezultat 90-dniowej obserwacji wykazały bowiem brak istotnie statystycznych różnic w występowaniu punktów końcowych (zgon, ponowna hospitalizacja z powodu niewydolności serca, skutecznie defibrylowane migotanie komór). Jednocześnie w grupie poddanej terapii skojarzonej było istotnie więcej powikłań krwotocznych niż w grupie osób otrzymujących sam abciksymab. Najmniej powikłań krwotocznych zaobserwowano w grupie objętej pPCI, otrzymującej abciksymab na sali zabiegowej, tuż przed zabiegiem PCI.

Podobne wyniki uzyskano w badaniu ON-TIME 2. Podanie chorym transportowanym na zabieg pPCI dużej dawki tirofibanu poprawiło istotnie rezolucję odcinka ST, ale nie wpłynęło na zwiększenie odsetka drożnych tętnic odpowiedzialnych za zawał ani na uzyskanie lepszych wyników klinicznych [15].

Opublikowane wyniki randomizowanych badań nie wykazały korzyści klinicznych w żadnym z analizowanych modeli farmakologicznych [16]. Mimo istotnie wyższego odsetka drożnych tętnic odpowiedzialnych za zawał przed PCI nie obserwowano w tych badaniach spadku śmiertelności, natomiast odnotowano istotnie większy odsetek powikłań krwotocznych.

Z tych powodów wykonywanie ułatwionej PCI nie jest zalecane przez ESC, natomiast jest wskazane stosowanie antagonistów receptorów płytkowych GP IIb/IIIa w ramach terapii przeciwplatekowej u chorych poddanych zabiegom pPCI (tab. 2).

Ratunkowa angioplastyka wieńcowa

Ratunkowa angioplastyka wieńcowa (rPCI, *rescue* PCI) oznacza zabieg na naczyniu wieńcowym, które pozostaje zamknięte mimo zastosowanej terapii fibrynolitycznej. W badaniu REACT, do którego włączono 427 pacjentów, lepsze wyniki kliniczne uzyskano w grupie chorych leczonych za pomocą rPCI. Sześciomiesięczne przeżycie bez ważnych zdarzeń sercowych, po nieskutecznej fibrynolizie, było istotnie wyższe w grupie poddanej rPCI, w porównaniu z grupą leczoną zachowawczo [17]. W opublikowanej metaanalizie, uwzględniającej również badanie REACT, wykazano, że wykonanie rPCI redukuje odsetek chorych z niewydolnością serca, zmniejsza częstość występowania ponownych zawałów serca oraz wykazuje tendencję w kierunku redukcji śmiertelności, lecz powoduje jednocześnie wzrost ryzyka wystąpienia udaru mózgu i powikłań krwotocznych [18].

Według standardów ESC rPCI powinno się rozważyć w przypadku nieskutecznej fibrynolizy u chorych z rozległym zawałem, jeżeli PCI można wykonać w ciągu 12 godzin od początku wystąpienia objawów zawału serca (tab. 2).

Leczenie przeciwplatekowe stosowane podczas pierwotnej przezskórnej angioplastyki wieńcowej

Kwas acetylosalicylowy i klopidogrel

W standardach ESC zaleca się klopidogrel jako drugi obok kwasu acetylosalicylowego lek przeciwplatekowy u wszystkich chorych ze STEMI poddanych pPCI. Początkowa dawka klopidogrelu powinna wynosić co najmniej 300 mg, ale dawka 600 mg pozwala uzyskać szybsze i silniejsze hamowanie agregacji płytek [19, 20]. Dawka podtrzymująca wynosi 75 mg i należy ją stosować przez 12 miesięcy po zawał, niezależnie od sposobu leczenia ostrej fazy choroby (tab. 2).

Antagoniści receptora płytkowego GP IIb/IIIa

Większość badań nad zastosowaniem antagonistów GP IIb/IIIa w leczeniu zawału serca za pomocą pPCI dotyczyło abciksymbabu. W metaanalizie tych badań wykazano, że okołozabiegowe zastosowanie abciksymbabu powoduje redukcję 30-dniowej śmiertelności o 32%, nie zwiększając ryzyka udarów krwotocznych i krwawień [21]. Otwarte pozostaje pytanie, czy zastosowanie abciksymbabu u chorych, którzy otrzymali pełną dawkę klopidogrelu, przyniesie jakiegokolwiek korzyści. W badaniu On-TIME 2 oceniano wpływ antagonisty GP IIb/IIIa u pacjentów otrzymujących pełną dawkę klopidogrelu. Podanie chorym transportowanym na zabieg pPCI dużej dawki tirofibanu poprawiło istotnie rezolucję odcinka ST, ale nie wpłynęło na zwiększenie odsetka drożnych tętnic odpowiedzialnych za zawał ani na uzyskanie lepszych wyników klinicznych [15].

Spośród antagonistów GP IIb/IIIa najwyższy poziom zaleceń uzyskał abciksymbab. Mimo że skuteczności zastosowania tirofibanu i eptifibatatu jak dotąd nie udowodniono wynikami dużych badań randomizowanych, leki te również stosuje się w zawale serca u chorych poddanych zabiegom pPCI (tab. 2).

Leczenie przeciwzkrzepowe stosowane podczas pierwotnej angioplastyki wieńcowej

Obecnie leczenie przeciwzkrzepowe (antytrombinowe) chorych poddanych zabiegom pPCI, oprócz standardowego leczenia dożylną heparyną, obejmuje również biwalirudynę i fondaparynuks. Biwalirudynę, bezpośredni inhibitor trombiny, oceniano w badaniu HORIZONS-AMI, do którego włączono 3602 pacjentów ze STEMI leczonych pPCI [22]. W grupie chorych, którzy otrzymywali biwalirudynę z antagonistą GP IIb/IIIa, zaobserwowano 40-procentową redukcję dużych krwawień oraz 1-procentowe zmniejszenie śmiertelności. Lek ten ESC zaleca jako preparat przeciwkrzepliwy u chorych poddanych zabiegom pPCI (tab. 2).

Fondaparynuks (inhibitor czynnika Xa) badano w dużej randomizowanej wieloośrodkowej próbie klinicznej OASIS-6, do której włączono 12 092 pacjentów ze STEMI [23]. Zastosowanie fondaparynuksu wiązało się z 1-procentowym zwiększeniem śmiertelności lub ponownego wystąpienia zawału serca. Odnotowano również obecność skrzepin na cewnikach. Z tych względów fondaparynuks nie jest zalecany przez ESC jako lek przeciwkrzepliwy u chorych poddanych zabiegom pPCI (tab. 2).

Urządzenia wspomagające zabiegi pierwotnej przezskórnej angioplastyki wieńcowej

Pod tym pojęciem rozumie się urządzenia do systemu mechanicznej protekcji, jak również systemy do trombektomii. W badaniu TAPAS, do którego włączono 1071 pacjentów, oceniano wpływ zastosowania systemu aspirującego skrzeplinę przed pPCI na wyniki kliniczne. W badaniu uzyskano poprawę przepływu tkankowego oraz zmniejszenie śmiertelności w obserwacji rocznej, w porównaniu z konwencjonalną pPCI [24, 25]. Dlatego też w wytycznych ESC zaleca się stosowanie urządzeń aspirujących skrzeplinę (tab. 2).

Reperfuzja farmakologiczna w zawale serca

Terapię fibrynolityczną jako strategię reperfuzyjną stosuje się tylko wtedy, gdy nie można wykonać pPCI w ciągu 2 godzin oraz jeśli nie ma przeciwwskazań do rozpoczęcia takiego leczenia (tab. 3).

W przypadku reperfuzji farmakologicznej czynnik czasowy odgrywa nie mniejszą rolę niż w reperfuzji mechanicznej. Możliwie najszybsze rozpoczęcie terapii fibrynolitycznej pozwala na uzyskiwanie najlepszych efektów klinicznych. Na podstawie analizy badań, do których zakwalifikowano ponad 6000 pacjentów losowo włączonych do grup poddanych fibrynolizie przedszpitalnej lub szpitalnej, wykazano 17-procentową redukcję śmiertelności w tych grupach, w których rozpoczęto podawanie leku fibrynolitycznego przed przyjęciem chorego do szpitala [26]. W metaanalizie 22 badań stwierdzono jeszcze większe zmniejszenie śmiertelności w grupie pacjentów, u których leczenie fibrynolityczne rozpoczęto w ciągu pierwszych 2 godzin, w porównaniu z grupą, w której terapię wdrożono później [27]. Również dane z rejestrów wskazują na korzyści wynikające ze stosowania fibrynolizy przedszpitalnej [28–30]. Wyniki uzyskane w tych badaniach były porównywalne z rezultatami leczenia zawału serca za pomocą pPCI. Wobec powyższych danych ESC zaleca stosowanie fibrynolizy przedszpitalnej (tab. 3).

We współczesnych standardach rekomenduje się stosowanie leków wykazujących powinowactwo do fibryny, takich jak alteplaza, reteplaza czy tenekteplaza (tab. 3). Tenekteplaza powoduje niższy odsetek krwawień i konieczności przetoczeń krwi, przy analogicznej śmiertelności do stosowania przyspieszonego wlewu tkankowego aktywatora plazminogenu.

Tabela 3. Terapia fibrynolityczna z towarzyszącym leczeniem przeciwplatekowym i przeciwzakrzepowym

	Klasa	Poziom
Terapia fibrynolityczna jest zalecana przy braku przeciwwskazań do tego leczenia oraz w sytuacjach, gdy pierwotna PCI nie może być wykonana w ciągu 2 h	I	A
Leki trombolityczne wykazujące powinowactwo do fibryny	I	B
Fibrynoliza przedszpitalna	IIa	A
Terapia przeciwplatekowa towarzysząca leczeniu fibrynolitycznemu		
Kwas acetylosalicylowy	I	B
Klopidogrel w dawce nasycającej u chorych < 75. rż.	I	B
Klopidogrel w dawce 75 mg u chorych > 75. rż.	IIa	B
Terapia przeciwkrzepliwa towarzysząca leczeniu fibrynolitycznemu z zastosowaniem alteplazy, reteplazy, tenecteplazy		
Enoksaparyna, dożylny bolus, a po 15 min pierwsza dawka s.c. U chorych > 75. rż. tylko zredukowana dawka s.c.	I	A
Jeżeli enoksaparyna jest niedostępna — heparyna dożylnie, pierwsza kontrola APTT po 3 h	I	A
Terapia przeciwkrzepliwa towarzysząca leczeniu fibrynolitycznemu z zastosowaniem streptokinazy		
Fondaparynuks, dożylny bolus, po 24 h dawki podawane s.c. lub	IIa	B
Enoksaparyna, dożylny bolus, po 15 min pierwsza dawka s.c. U chorych > 75. rż. tylko zredukowana dawka s.c. lub	IIa	B
Heparyna, bolus dożylny, a następnie wlew dożylny	IIa	C

PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszłokórna angioplastyka wieńcowa; APTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej trombolastyny po aktywacji

Terapia przeciwplatekowa i przeciwzakrzepowa w fibrynolizie

Oprócz klasycznej terapii przeciwplatekowej kwasem acetylosalicylowym w leczeniu fibrynolitycznym powinno się stosować również klopidogrel (tab. 3). W badaniu CLARITY klopidogrel w dawce 300 mg, a następnie 75 mg podawano pacjentom poniżej 75. roku życia poddanych fibrynolizie. Dodanie tego leku spowodowało 20-procentowe obniżenie odsetka chorych wymagających pilnej rewaskularyzacji [31]. W badaniu COMMIT klopidogrel stosowano bez dawki nasycającej. Włączenie tego leku w dawce 75 mg spowodowało istotne obniżenie częstości występowania złożonego punktu końcowego (zgon, zawał serca, udar mózgu) [32].

Heparynę niefrakcjonowaną podawaną dożylnie do niedawna powszechnie stosowano w ramach leczenia towarzyszącego fibrynolizie, zwłaszcza gdy stosowano alteplazę. Odsetek drożnych tętnic, oceniany w koronarografii wykonanej kilka godzin po skutecznej fibrynolizie, był większy [33], natomiast nie ma różnicy w częstości drożnych tętnic u chorych leczonych streptokinazą, otrzymujących heparynę podskórną lub dożylnie [34]. Z kolei w badaniu ASSENT-3 (n = 6095) wykazano, że lepszy efekt kliniczny przy leczeniu fibrynolitycznym tenecteplazą można uzyskać, stosując enoksaparynę w porównaniu z dożylnie podawaną heparyną nie-

frakcjonowaną [35]. W grupie pacjentów otrzymujących enoksaparynę nastąpiła redukcja powtórnych zawałów i nawrotów niedokrwienia. W badaniu ExTRACT (n = 20 506) zastosowanie enoksaparyny spowodowało istotną redukcję zgonu i wystąpienia ponownego zawału serca, w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną, w obserwacji 30-dniowej. Ten efekt kliniczny nie zależał od rodzaju leku fibrynolitycznego [36, 37]. W standardach ESC zaleca się stosowanie enoksaparyny u chorych leczonych preparatami fibrynolitycznymi, wykazującymi powinowactwo do fibryny, takimi jak: alteplaza, reteplaza, tenecteplaza (tab. 3). Natomiast w przypadku podawania streptokinazy, w terapii przeciwkrzepliwej powinien być z wyboru stosowany fondaparynuks, który był bardziej skuteczny od placebo lub heparyny niefrakcjonowanej w zapobieganiu zgonom i ponownym zawałom w badaniu OASIS-6 [23]. Mimo to w standardach ESC dopuszcza się również stosowanie enoksaparyny lub heparyny niefrakcjonowanej u chorych otrzymujących streptokinazę (tab. 3).

Koronarografia po fibrynolizie

Koronarografię powinno się wykonać u każdego chorego po skutecznym leczeniu fibrynolitycznym. W badaniu CARESS strategia zachowawcza zalecająca przeprowadzenie koronarografii tylko

Tabela 4. Wskazania do koronarografii u chorego z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST

Zalecenia	Klasa	Poziom
Koronarografię należy wykonać natychmiast u wszystkich chorych po nieskutecznej fibrynolizie, a także u tych pacjentów, u których istnieją wątpliwości, czy leczenie fibrynolityczne było skuteczne	IIa	B
Koronarografię należy wykonać natychmiast u wszystkich chorych, u których wystąpił nawrót niedokrwienia po leczeniu fibrynolitycznym lub objawy reokluzji	I	B
Koronarografię należy wykonać u wszystkich chorych po skutecznej terapii fibrynolitycznej w ciągu 3–24 h od rozpoczęcia fibrynolizy	IIa	A
Koronarografię należy wykonać natychmiast u chorych niestabilnych, których nie poddano leczeniu fibrynolitycznemu	I	C
Koronarografię należy wykonać przed wypisaniem ze szpitala u chorych w stanie stabilnym, których nie poddano leczeniu fibrynolitycznemu	IIb	C

w przypadku nieskutecznej fibrynolizy przyniosła gorsze efekty niż metoda inwazyjna, zakładająca wykonanie koronarografii i ewentualnie PCI u wszystkich pacjentów po leczeniu fibrynolitycznym [38]. Koronarografię powinno się przeprowadzić w ciągu 3–24 godzin [39–41]. Inne sytuacje kliniczne, w których koronarografia u chorego ze STEMI powinna być wykonana w trakcie pobytu w szpitalu, przedstawiono tabeli 4.

Podsumowanie

W opracowanych przez ekspertów ESC nowych standardach leczenia zawału serca dominującą rolę przypisuje się reperfuzji mechanicznej. Przywracanie drożności tętnic odpowiedzialnych za zawał musi być wykonywane w ściśle określonych przedziałach czasowych, niezależnie od zastosowanej metody reperfuzyjnej. Jest zalecane tworzenie na danym obszarze sieci szpitali powiązanych ze sobą systemem łączności i transportu. Standardy wprowadzają podwójną terapię przeciwplatekową z zastosowaniem kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu w obu metodach reperfuzji. W reperfuzji mechanicznej zaleca się stosowanie jako trzeciego leku przeciwplatekowego antagonistów GP IIb/IIIa, nie tylko abiksymabu, ale również antagonistów drobnocząsteczkowych — tirofibanu i eptifibatatu. W leczeniu przeciwkrzepliwym towarzyszącym terapii fibrynolitycznej lekami wykazującymi powinowactwo do fibryny, zaleca się stosowanie enoksaparyny. Heparyna niefrakcjonowana podawana dożylnie ciągle pozostaje podstawowym lekiem przeciwkrzepliwym stosowanym w pPCI, ale w standardach ESC dopuszcza się również stosowanie bivalirudyny, bezpośredniego inhibitora trombiny. Nie zaleca się natomiast podawania fondaparynuksu w ramach terapii przeciwkrzepliwiej, w trakcie zabiegów pPCI.

Lek ten jest zalecany natychmiast przy stosowaniu streptokinazy.

Piśmiennictwo

1. Armstrong P.W., Granger C.B., Adams P.X. i wsp. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 43–51.
2. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006; 367: 569–578.
3. Schomig A., Mehilli J., Antoniucci D. i wsp. Beyond 12 h Reperfusion AlternatiVe Evaluation (BRAVE-2) Trial Investigators. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2865–2872.
4. Hochman J.S., Lamas G.A., Buller C.E. i wsp. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2395–2407.
5. Menon V., Pearte C.A., Buller C.E. i wsp. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 183–191.
6. Keeley E.C., Bouraj A., Grines C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13–20.
7. De Luca G., Suryapranata H., Zijlstra F. i wsp. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 991–997.
8. Nallamothu B., Fox K.A., Kannelly B.M. i wsp. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. *The Global Registry of Acute Coronary Events. Heart* 2007; 93: 1552–1555.
9. Nallamothu B.K., Bates E.R. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 824–826.

10. Betriu A., Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 100–101.
11. Nallamothu B.K., Antman E.M., Bates E.R. Primary percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: does the choice of fibrinolytic agent impact on the importance of time-to-treatment? *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 772–774.
12. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 779–788.
13. Pinto D.S., Kirtane A.J., Nallamothu B.K. i wsp. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006; 114: 2019–2025.
14. Ellis S.G., Tendera M., de Belder M.A. i wsp. FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2205–2217.
15. Van't Hof A.W., Ten Berg J., Heestermans T. i wsp. Ongoing Tirofiban In Myocardial Infarction Evaluation (On-TIME) 2 study group. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 537–546.
16. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006; 367: 579–588.
17. Gershlick A.H., Stephens-Lloyd A., Hughes S. i wsp. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2758–2768.
18. Wijeyundera H.C., Vijayaraghavan R., Nallamothu B.K. i wsp. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 422–430.
19. von Beckerath N., Taubert D., Pogatsa-Murray G., Schomig E., Kastrati A., Schomig A. Absorption, metabolism and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Anti-thrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation* 2005; 112: 2946–2950.
20. Montalescot G., Sideris G., Meuteman C. i wsp. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 931–938.
21. De Luca G., Suryapranata H., Stone G.W. i wsp. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293: 1759–1765.
22. Stone G.W., Witzencbichler B., Guagliumi G. i wsp. HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2218–2230.
23. Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S. i wsp. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1519–1530.
24. Svilaas T., Vlaar P.J., van der Horst I.C. i wsp. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 557–567.
25. Vlaar P.J., Svilaas T., van der Horst I.C. i wsp. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371: 1915–1920.
26. Morrison L.J., Verbeek P.R., McDonald A.C., Sawadsky B.V., Cook D.J. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 2686–2692.
27. Boersma H., Maas A.C., Deckers J.W., Simoons M.L. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771–775.
28. Steg P.G., Bonnefoy E., Chabaud S. i wsp. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 108: 2851–2856.
29. Danchin N., Coste P., Ferrieres J. i wsp.; the FAST-MI Investigators. 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.
30. Kalla K., Christ G., Kamik R. i wsp. 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.
31. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. i wsp. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1179–1189.
32. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607–1621.
33. de Bono D., Simoons M.L., Tijssen J. i wsp. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomized double blind European Cooperative Study Group trial. *Br. Heart J.* 1992; 67: 122–128.
34. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1615–1622.
35. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358: 605–613.
36. Giraldez R.R., Nicolau J.C., Corbalan R. i wsp. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1566–1573.
37. White H.D., Braunwald E., Murphy S.A. i wsp. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1066–1071.
38. Di Mario C., Dudek D., Piscione F. i wsp. 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: 559–568.
39. Fernandez-Aviles F., Alonso J.J., Pena G. i wsp. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 949–960.
40. Le May M.R., Wells G.A., Labinaz M. i wsp. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 417–424.
41. Fernandez-Aviles F., Alonso J.J., Castro-Beiras A. i wsp. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1045–1053.