

Pacjent z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST hospitalizowany po 12. godzinie od początku bólu – czy należy rozważyć postępowanie inwazyjne? Analiza Rejestru PL-ACS

Patient with acute myocardial infarction with ST-segment elevation hospitalized more than 12 hours from the onset of symptoms: should we consider invasive treatment? Analysis of PL-ACS Registry

Marek Gierlotka¹, Mariusz Gąsior¹, Krzysztof Wilczek¹, Zbigniew Kalarus², Lech Poloński¹

¹III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląska Akademia Medyczna, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

²I Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląska Akademia Medyczna, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2005; 1, 1: 25–34

Streszczenie

Donesienia o skuteczności angioplastyki wieńcowej (PCI) u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) hospitalizowanych po 12 godzinach bólu są nieliczne, a zalecenia nie definiują obecnie jednoznacznie strategii postępowania w tej grupie pacjentów. Celem analizy było przedstawienie sposobu leczenia chorych ze STEMI hospitalizowanych po 12. godzinie bólu, ze szczególnym uwzględnieniem PCI i jej wyników.

Metodyka: Do analizy włączono wszystkich pacjentów ze STEMI zarejestrowanych w Ogólnopolskim Rejestrze Ostrego Zespołu Wieńcowego (PL-ACS) w ciągu 12 miesięcy (od października 2003 r. do września 2004 r.) w 72 szpitalach województwa śląskiego.

Wyniki: Zawał mięśnia sercowego z uniesieniem ST wystąpił u 5 066 chorych (34,7%) z Rejestru, z czego co 4. chory trafił do szpitala po 12. godzinie bólu. Wśród chorych przyjmowanych z czasem zawału powyżej 12 godz. strategię inwazyjną (wczesna koronarografia) zastosowano u 308 (24,6%). Chorzy leczeni inwazyjnie byli średnio 7 lat młodszy i mniejszy odsetek w tej grupie stanowiły kobiety. Wstrząs kardiogeny przy przyjęciu stwierdzano podobnie często w obu grupach (10,3% vs 11,0%). Stwierdzono istotnie mniejszą śmiertelność wewnątrzszpitalną (6,8% vs 16,8%; $p < 0,0001$), jak i 30-dniową (8,0% vs 19,7%; $p < 0,0001$) wśród chorych leczonych inwazyjnie. Częstość ponownych zawałów serca, udarów ośrodkowego układu nerwowego, jak i dużych krwawień była porównywalna w obydwu grupach. U chorych z czasem trwania bólu zawałowego powyżej 12 godzin strategia inwazyjna była niezależnym czynnikiem związanym z mniejszą śmiertelnością 30-dniową: względne ryzyko = 0,57; 95% przedział ufności = 0,37–0,88; $p = 0,011$.

Wnioski: U wybranych chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST z czasem trwania bólu powyżej 12 godzin strategia inwazyjna może zmniejszać śmiertelność krótkoterminową. Obecnie chorzy leczeni inwazyjnie po 12. godzinie zawału są preselekcjonowani i są chorymi mniejszego ryzyka w porównaniu do chorych leczonych nieinwazyjnie.

Słowa kluczowe: ostry zawał serca, angioplastyka wieńcowa, opóźnienie przedszpitalne, późna prezentacja, śmiertelność, rejestr.

Abstract

The data on efficacy of coronary angioplasty (PCI) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) with symptom-onset-to-presentation time of more than 12 hours are limited and recommendations are imprecise in this group of patients. The aim of this analysis was to present treatment options in STEMI patients hospitalized more than 12 hours after symptom onset, with particular focus on PCI procedures and their results.

Adres do korespondencji/Corresponding author: prof. dr hab. n. med. Lech Poloński, III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląska Akademia Medyczna, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41-800 Zabrze, tel. +48 32 273 23 16, faks +48 32 273 26 79, e-mail: scchs@slam.katowice.pl

Methods: All patients with STEMI registered in the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS) during 12 months period (from October 2003 to September 2004) were included in the analysis.

Results: ST-segment elevation myocardial infarction was present in 5 066 patients (34.7%) included in the Registry and about one quarter of these patients were admitted to hospital more than 12 hours after the onset of symptoms. Among patients with symptom-onset-to-admission time exceeding 12 hours 308 patients (24.6%) were treated invasively (early coronary angiography). They were about 7 years younger and there were fewer females as compared to patients treated non-invasively. Cardiogenic shock was noted in 10.3% and 11.0%, respectively, in invasive and non-invasive groups. In-hospital (6.8% vs. 16.8%; $p < 0.0001$) as well as 30-day mortality (8.0% vs. 19.7%; $p < 0.0001$) was lower in patients treated invasively. The rates of recurrent myocardial infarction, stroke and major bleeding were similar in both groups. In patients with symptom-onset-to-admission time exceeding 12 hours invasive strategy was an independent predictor of lower 30-day mortality (relative risk = 0.57; 95% confidence interval = 0.37-0.88; $p = 0.011$).

Conclusions: In selected patients with ST-segment elevation myocardial infarction and symptom-onset-to-admission time exceeding 12 hours invasive strategy may lead to lower short-term mortality. At present, patients treated invasively are pre-selected and their initial risk is lower as compared to those treated non-invasively.

Key words: acute myocardial infarction, angioplasty, pre-hospital delay, late presentation, mortality, registry.

Wstęp

Wyniki wielu badań wykazały, że wczesna reperfuzja u chorych z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) zmniejsza obszar zawału, pozwala zachować funkcję skurczową lewej komory oraz poprawia przeżycie [1]. Udrożnienie tętnicy dozawałowej można uzyskać za pomocą trombolizy lub przezskórnych interwencji wieńcowych (PCI). Jednakże w przypadku wielu chorych pierwszy kontakt medyczny następuje późno, dopiero po 12 godzinach od początku zawału [2–4]. W tych przypadkach leczenie fibrynolityczne nie przynosi korzyści, a nawet może być szkodliwe, dlatego w zaleceniach ogranicza się stosowanie trombolizy do 12 godzin trwania bólu zawałowego [5, 6]. Podobnie w przypadku pierwotnej angioplastyki w STEMI, klasa I wskazań dotyczy niemal wyłącznie chorych z zawałem poniżej 12 godzin od wystąpienia objawów [5–7]. Należy jednak zauważyć, iż badania, w których wykazano przewagę pierwotnej PCI nad trombolizą były z oczywistych względów ograniczone do chorych z czasem trwania bólu poniżej 12 godzin [8]. Nieliczne są natomiast doniesienia o skuteczności PCI u chorych ze STEMI po 12. godzinie bólu [9–11]. W obecnych zaleceniach nie definiuje się jednoznacznie strategii postępowania w tej grupie pacjentów [5–7].

Celem niniejszej analizy jest przedstawienie sposobu leczenia chorych ze STEMI hospitalizowanych po 12. godzinie bólu, ze szczególnym uwzględnieniem angioplastyki wieńcowej i jej wyników, w populacji mieszkańców województwa śląskiego.

Metodyka

Do analizy włączono wszystkich pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, zarejestrowanych

w Ogólnopolskim Rejestrze Ostrego Zespołu Wieńcowych (PL-ACS) w ciągu 12 miesięcy (od października 2003 r. do września 2004 r.) w 72 szpitalach województwa śląskiego. Czas od początku dolegliwości bólowych w klatce piersiowej do przyjęcia do szpitala notowano w następujących przedziałach: 0–2 godz., 2–4 godz., 4–6 godz., 6–12 godz., >12 godz. Jeżeli czas bólu był niemożliwy do określenia, zaznaczano brak danych. Jeżeli objawy ostrego zespołu wieńcowego wystąpiły w szpitalu podczas hospitalizacji pacjenta z innej przyczyny, wtedy czas od początku dolegliwości zdefiniowano jako opóźnienie pomiędzy wystąpieniem objawów a rozpoznaniem OZW w danym szpitalu. Zakres danych zbieranych w tym okresie trwania Rejestru nie pozwalał na określenie wskazań do wykonywania przezskórnej rewaskularyzacji po 12. godzinie trwania bólu zawałowego (poza faktem występowania zaburzeń hemodynamicznych). Wśród chorych z bólem zawałowym trwającym powyżej 12 godzin wyodrębniono pacjentów, u których zastosowano postępowanie inwazyjne (wykonana koronarografia) oraz nieinwazyjne (leczonych zachowawczo lub trombolizą, bez koronarografii).

W ogólności, Rejestr PL-ACS jest prospektywnym, populacyjnym rejestrem, realizowanym od października 2003 r. przez Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze we współpracy z Narodowym Funduszem Zdrowia w ramach Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego na lata 2003–2005 – POLKARD 2003–2005 Ministerstwa Zdrowia RP. Szczegółową metodykę Rejestru opisano uprzednio [12]. W Rejestrze zakłada się zebranie kompletnych danych o epidemiologii i leczeniu wszystkich pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW) na terenie Polski. W tym celu zaproszono do współpracy wszystkie szpitale leczą-

ce OZW, wybrane na podstawie informacji uzyskanych z Narodowego Funduszu Zdrowia.

Pacjenci

Zgodnie z protokołem wszyscy pacjenci przyjmowani do szpitali z podejrzeniem OZW byli oceniani pod kątem włączenia do Rejestru. Ostatecznie jednak włączani byli tylko ci pacjenci, u których rozpoznano OZW w danym szpitalu po wykonaniu niezbędnych badań (EKG, markery martwicy miokardium). Pierwsze rozpoznanie OZW w danym szpitalu klasyfikowało pacjenta do jednej z trzech postaci OZW (zawał serca z uniesieniem odcinka ST, zawał serca bez uniesienia odcinka ST, niestabilna choroba wieńcowa). W szczególności zawał serca z uniesieniem odcinka ST zdefiniowano jako współwystępowanie: (1) dodatniego wyniku przynajmniej jednego z markerów martwicy miokardium oraz (2) obecności nowych lub przypuszczalnie nowych uniesień odcinka ST o co najmniej 1 mm, obecnych w przynajmniej dwóch odprowadzeniach kończynowych lub o co najmniej 2 mm w odprowadzeniach przedsercowych lub nowego bloku lewej odnogi pęczka Hisa w kwalifikującym EKG.

Gromadzenie danych

W skrócie logistyka Rejestru była następująca: (1) lekarze wprowadzali informacje o każdym pacjencie z OZW do formularza Rejestru; (2) następnie dane te przenoszono w poszczególnych szpitalach do systemu komputerowego; (3) raz w miesiącu dane Rejestru przesyłane były do NFZ, który kontrolował liczbę i jakość nadesłanych informacji; (4) NFZ przekazywał dane z każdego miesiąca do Śląskiego Centrum Chorób Serca, które konsolidowało, archiwizowało, przetwarzało dane i opracowywało raporty.

Formularz Rejestru pozwalał na zebranie następujących danych: data urodzenia pacjenta, płeć, miejsce (gmina) zamieszkania, daty rozpoczęcia i zakończenia hospitalizacji, oddziały, na jakich przebywał pacjent w szpitalu, rodzaj OZW, lokalizacja zawału serca z uniesieniem odcinka ST, czas trwania bólu zawałowego do przyjęcia, zaburzenia hemodynamiczne przy przyjęciu, czynniki ryzyka choroby wieńcowej, informacje o przebiegach zawałach serca i zabiegach rewaskularyzacyjnych, leczenie farmakologiczne i wykonane procedury inwazyjne w trakcie hospitalizacji, wyniki oznaczeń markerów martwicy miokardium, frakcja wyrzutowa lewej komory serca, powikłania w trakcie hospitalizacji, leczenie farmakologiczne zalecone przy wypisie.

Ponadto ośrodki dysponujące możliwością leczenia inwazyjnego podawały informacje związane z wykonaną koronarografią lub angioplastyką (daty zabiegów, lokalizacja tętnicy odpowiedzialnej za OZW, licz-

ba istotnie zwężonych tętnic, szczególnie zastosowania inhibitora receptora płytkowego IIb/IIIa i implantacji stentu wieńcowego, przepływ wyjściowy i końcowy w tętnicy dozawafowej), zastosowaniem kontrapulsacji wewnątrzortralnej, koniecznością ponownej angioplastyki zmiany odpowiedzialnej za OZW oraz łącznej liczby naczyń poddanych rewaskularyzacji w trakcie hospitalizacji.

Definicje

Wstrząs kardiogeny przy przyjęciu definiowano jako współwystępowanie: (1) trwającego przynajmniej 30 min spadku ciśnienia tętniczego do <90 mmHg (lub konieczność zastosowania amin presyjnych/kontrapulsacji wewnątrzortralnej dla utrzymania ciśnienia tętniczego >90 mmHg) oraz (2) klinicznych objawów hipoperfuzji obwodowej.

Obrzęk płuc przy przyjęciu definiowano jako współwystępowanie: (1) osłuchowych cech zastoiny (trzyszczenia), obejmujących więcej niż połowę pól płucnych oraz (2) klinicznie nasilonej duszności.

Ponowny zawał serca w okresie wewnątrzszpitalnym rozpoznawano, jeżeli po wstępnej stabilizacji klinicznej doszło do ponownego wzrostu poziomów markerów martwicy miokardium o co najmniej 50% w stosunku do wartości sprzed momentu kwalifikującego do niniejszego powikłania.

Udar ośrodkowego układu nerwowego (OUN) rozpoznawano, jeżeli w trakcie hospitalizacji doszło do ostrego incydentu neurologicznego, powodującego nieprawidłowości w badaniu neurologicznym trwające powyżej 24 godzin lub prowadzące do zgonu. Potwierdzenie udaru OUN w badaniu obrazowym (tomografia komputerowa, TK) w przypadku spełnienia powyższego kryterium nie było konieczne. Potwierdzenie ostrego udaru OUN w badaniu obrazowym przy niespełnieniu kryteriów klinicznych traktowano jako wystąpienie udaru OUN.

Duże krwawienie rozpoznawano, jeżeli w trakcie hospitalizacji doszło do krwawienia, które spowodowało zmniejszenie stężenia hemoglobiny o 5 g/dL lub hematokrytu o więcej niż 0,15, lub było przyczyną zaburzeń hemodynamiki krążenia, lub wymagało przetoczenia krwi.

Śmiertelność wewnątrzszpitalna włączonych do Rejestru chorych dodatkowo weryfikowano przy pomocy informacji uzyskanych z bazy NFZ.

Śmiertelność 30-dniowa ustalono na podstawie numerów identyfikacyjnych pacjentów włączonych do Rejestru przy wykorzystaniu danych NFZ.

Wstępna kontrola zbieranych danych odbywała się w programie komputerowym Rejestru. Ponadto prowadzono losową weryfikację w szpitalach uczestniczących w Rejestrze pod kątem kompletności i wiarygodności przesyłanych danych za pomocą audytów w wybranych ośrodkach.

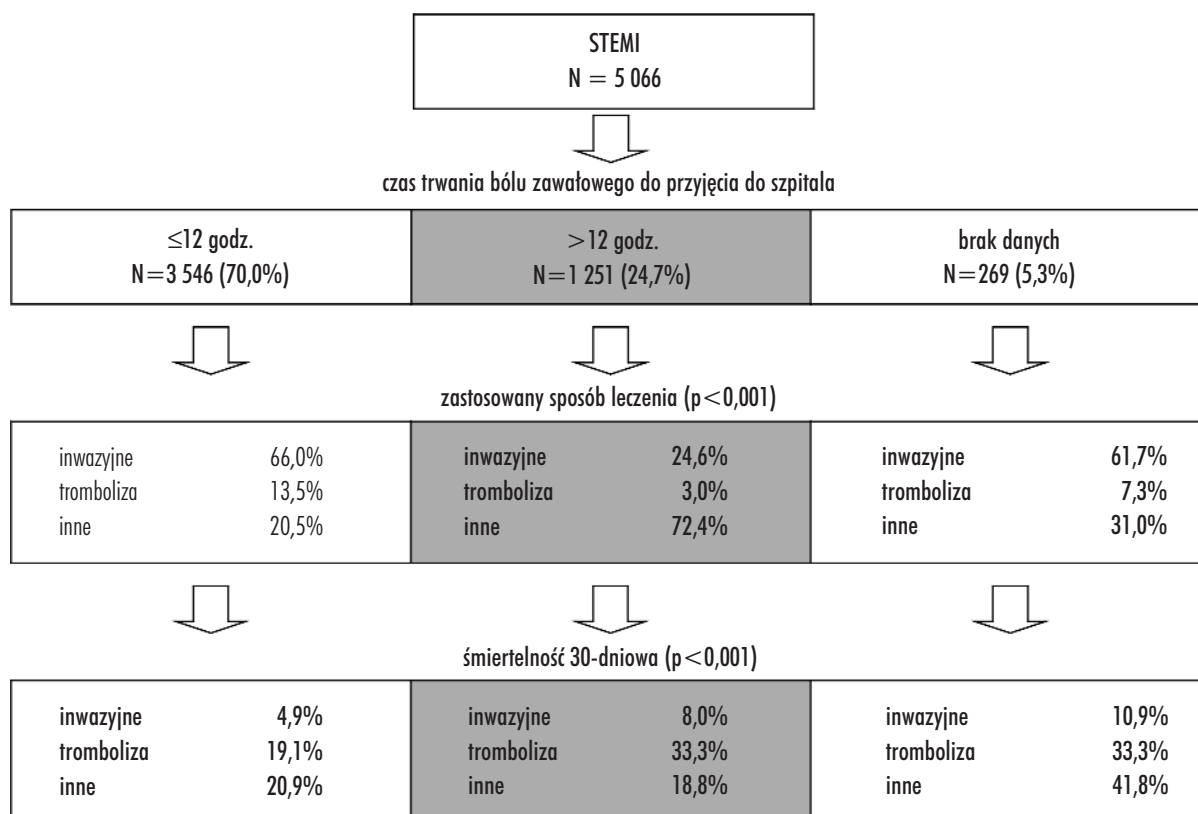
Analiza statystyczna

Parametry ciągłe przedstawiono jako średnią \pm odchylenie standardowe lub medianę i odstęp międzykwartylowy, w zależności od rozkładu danych. Istotność różnic pomiędzy grupami testowano odpowiednio za pomocą testu t-Studenta lub testu U Manna-Whitneya. Parametry jakościowe porównywano testem chi-kwadrat. Analizę wpływu wyjściowej charakterystyki chorych i zastosowanego sposobu leczenia u chorych z czasem trwania bólu powyżej 12 godzin na śmiertelność 30-dniową przeprowadzono za pomocą wieloczynnikowej regresji metodą proporcjonalnych zagrożeń Coxa, wyniki przedstawiając jako względne ryzyko (RR) i 95% przedział ufności. Jako istotne statystycznie przyjęto $p < 0,05$ (dwustronne). Obliczenia i analizy statystyczne wykonano za pomocą programu Statistica PL wersja 5.5 (StatSoft Inc.).

Wyniki

W ciągu 12 miesięcy w 72 szpitalach województwa śląskiego zarejestrowano 14 581 hospitalizacji z powodu ostrych zespołów wieńcowych. W tej liczbie OZW bez uniesienia odcinka ST rozpoznano u 9 515 chorych (65,3%): u 6 425 chorych (44,1%) niestabilną chorobę wieńcową i u 3 090 chorych (21,2%) zawał serca bez uniesienia odcinka ST. Zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST wystąpił u 5 066 chorych (34,7%). Do 12. godziny od początku zawału hospitalizowano 70% chorych. Natomiast co 4. chory trafiał do szpitala po 12. godzinie bólu. U 5,3% chorych nie ustalono czasu trwania dolegliwości (ryc. 1.).

Wśród chorych z czasem trwania bólu powyżej 12 godzin strategię inwazyjną zastosowano u 308 (24,6%). Wyjściową charakterystykę kliniczną chorych z czasem trwania bólu powyżej 12 godzin leczonych inwazyjnie i nieinwazyjnie przedstawiono w tab. 1. Chorzy leczeni inwazyjnie byli średnio 7 lat młodsi i mniejszy odsetek w tej grupie stanowiły kobiety. Częściej natomiast stwierdzano u nich palenie tytoniu, hipercholesterolemię oraz przebyte zabiegi rewaskularyzacyjne. Wstrząs kardiogeny przy



Ryc. 1. Czas trwania bólu zawałowego i sposób leczenia chorych ze STEMI w Rejestrze PL-ACS
 Fig. 1. Symptom-onset-to-admission time and treatment strategy in STEMI according to PL-ACS Registry

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna chorych**Table 1.** Baseline clinical characteristics

	Leczenie inwazyjne N=308	Leczenie nieinwazyjne N=943	p
wiek, lata	60,7±11,6	67,6±12,1	<0,0001
pleć żeńska	29,6%	42,6%	<0,0001
palenie	47,0%	33,3%	<0,0001
nadciśnienie	62,4%	58,2%	0,19
hipercholesterolemia	50,8%	35,4%	<0,0001
cukrzyca	24,1%	28,5%	0,13
otyłość (BMI >30 kg/m ²)	19,3%	21,5%	0,41
przebyty zawał serca	19,0%	15,8%	0,20
przebyte PTCA	2,6%	0,9%	0,030
przebyte CABG	6,8%	3,3%	0,0069
zawał ściany przedniej	47,0%	42,7%	0,19
obrzęk płuc przy przyjęciu	1,9%	5,8%	0,0061
wstrząs kardiogeny przy przyjęciu	10,3%	11,0%	0,72

Dane jakościowe przedstawiono jako odsetek chorych mających daną cechę, dane ilościowe (ciągłe) w postaci wartości średnia ± odchylenie standardowe. BMI – wskaźnik masy ciała (body mass index); CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe; PTCA – przeszczepna śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa

Tabela 2. Farmakoterapia w trakcie hospitalizacji**Table 2.** Pharmacotherapy during hospitalization

	Leczenie inwazyjne N = 308	Leczenie nieinwazyjne N = 943	p
kwas acetylosalicylowy	94,5%	88,9%	0,0035
tiklopidyna	53,4%	11,4%	<0,0001
klopidogrel	59,5%	0,5%	<0,0001
heparyna niefrakcjonowana	54,3%	36,3%	<0,0001
heparyna drobnocząsteczkowa	40,8%	47,1%	0,055
β-adrenolityki	87,1%	71,8%	<0,0001
antagoniści wapnia	3,9%	5,8%	0,19
statyny	83,0%	60,9%	<0,0001
inhibitory konwertazy	81,4%	68,3%	<0,0001
azotany	70,7%	74,2%	0,23
diuretyki	34,7%	36,0%	0,69
insulina	15,1%	18,7%	0,16

przyjęciu stwierdzano podobnie często w obu grupach (10,3% vs 11,0%), aczkolwiek obrzęk płuc częściej dotyczył chorych leczonych nieinwazyjnie (5,8% vs 1,9%).

Leki stosowane w trakcie hospitalizacji oraz zalecane przy wypisie przedstawiono w tab. 2. i 3. Chorzy leczeni inwazyjnie istotnie częściej otrzymywali kwas acetylosalicylowy oraz inne leki przeciwplatekcyjne. W trakcie hospitalizacji rzadziej stosowano u nich heparyny drobnocząsteczkowe, a częściej heparynę niefrakcjonowaną.

Tym niemniej przy wypisie częściej zalecano u nich kontynuację leczenia heparynami drobnocząsteczkowymi. Szczególną uwagę zwraca częstsze użycie u chorych leczonych inwazyjnie leków o udowodnionej skuteczności, jakimi są β-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny i statyny.

Sposób leczenia chorych zestawiono w tab. 4. Wśród pacjentów z czasem trwania zawału powyżej 12 godzin trombolizę zastosowano u 3,3% chorych leczonych

Tabela 3. Farmakoterapia zalecana przy wypisie**Table 3.** Pharmacotherapy at discharge

	Leczenie inwazyjne N=287	Leczenie nieinwazyjne N=785	p
kwas acetylosalicylowy	94,5%	82,5%	<0,0001
tiklopidyna	57,2%	11,2%	<0,0001
klopidogrel	34,8%	0,6%	<0,0001
heparyna drobnocząsteczkowa	7,9%	1,8%	<0,0001
β-adrenolityki	88,3%	71,8%	<0,0001
antagoniści wapnia	4,8%	4,0%	0,56
statyny	86,6%	68,0%	<0,0001
inhibitory konwertazy	89,3%	69,1%	<0,0001
azotany	65,2%	63,1%	0,53
diuretyki	30,0%	29,1%	0,77

Tabela 4. Sposób leczenia chorych ze STEMI z czasem trwania bólu zawałowego powyżej 12 godzin**Table 4.** Treatment strategy in STEMI patients with symptom-onset-to-admission time > 12 hours

	Leczenie inwazyjne N=308	Leczenie nieinwazyjne N=943	p
tromboliza	3,3%	1,6%	0,13
koronarografia	–	100%	–
angioplastyka	–	91%	–
implantacja stentu(ów)	–	85,9%	–
inhibitor IIb/IIIa	–	20,8%	–
końcowy przepływ TIMI 3	–	86,9%	–
CABG w szpitalu	–	1,0%	–
CABG odroczone	–	9,2%	–
kontrpulsacja wewnątrzortalna	0,1%	4,2%	<0,0001

CABG – pomostowanie aortalno-wierćcowe; TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction

nych ostatecznie inwazyjnie i u 1,6% chorych leczonych nieinwazyjnie. Wśród chorych leczonych inwazyjnie odsetek chorych kwalifikowanych do angioplastyki po koronarografii był wysoki (91%). Częstość implantacji stentów wyniosła 85,9%, a częstość zastosowania inhibitorów receptora płytkowego IIb/IIIa wyniosła 20,8%. Skuteczność udrożnienia tętnicy dozawałowej (oceniana w skali TIMI) była na poziomie 87%.

Wśród leczonych inwazyjnie stwierdzano wyższe szczytowe wartości kinazy kreatynowej oraz jej frakcji sercowej. Frakcja wyrzutowa lewej komory była natomiast porównywalna w obu grupach. Chorzy leczeni inwazyjnie byli ponadto przeciętnie o 4 dni krócej hospitalizowani (tab. 5.). W tab. 5. przedstawiono również rokowanie wewnątrzszpitalne chorych. Stwierdzono istotnie niższą śmiertelność wśród chorych leczonych inwa-

zyjnie (6,8% vs 16,8%; $p < 0,0001$). Częstość ponownych zawałów serca, udarów ośrodkowego układu nerwowego, jak i dużych krwawień była porównywalna w obu grupach. Konieczność ponownej interwencji w tętnicy dozawałowej w trakcie hospitalizacji u chorych leczonych angioplastyką wystąpiła u 1% pacjentów. Śmiertelność 30-dniowa pacjentów leczonych inwazyjnie była mniejsza niż chorych leczonych nieinwazyjnie (8,0% vs 19,7%; $p < 0,0001$) (ryc. 2.).

U chorych z czasem trwania bólu zawałowego powyżej 12 godzin strategia inwazyjna była niezależnym czynnikiem związanym z mniejszą śmiertelnością 30-dniową: względne ryzyko (RR) = 0,57; 95% przedział ufności (95%CI) = 0,37–0,88; $p = 0,011$, co przedstawiono na ryc. 3. Z lepszym rokowaniem wiązało się również współistnienie nadciśnienia tętniczego (RR = 0,65;

Tabela 5. Obserwacja wewnątrzszpitalna i rokowanie**Table 5.** In-hospital data and outcomes

	Leczenie inwazyjne N=308	Leczenie nieinwazyjne N=943	p
maksymalne CK*	737 (323–1872)	621 (241–1245)	0,0075
maksymalne CK-MB*	88 (32–206)	63 (32–131)	0,0032
frakcja wyrzutowa lewej komory**	42,5±10,9	43,6±11,1	0,22
czas trwania hospitalizacji (dni)***	7 (5–8)	11 (7–15)	<0,0001
rokowanie wewnątrzszpitalne			
zgon	6,8%	16,8%	<0,0001
ponowny zawał serca	1,6%	1,6%	0,97
udar OUN	0,3%	1,2%	0,19
duże krwawienie	1,3%	0,6%	0,26
zgon/zawał serca	7,7%	18,1%	<0,0001
zgon/zawał serca/udar OUN	7,7%	18,7%	<0,0001
zgon/zawał serca/udar OUN/duże krwawienie	8,4%	19,2%	<0,0001
ponowna rewaskularyzacja tętnicy dozwawłowej	–	1,0%	–

* przeciętne maksymalne wartości kinazy kreatyniny (CK) i jej frakcji sercowej (CK-MB) przedstawiono jako medianę i zakres międzykwartylowy. CK oznaczono u 171 i 449, CK-MB u 220 i 528 chorych leczonych odpowiednio inwazyjnie i nieinwazyjnie

** frakcja wyrzutowa lewej komory oznaczona została u 236 i 414 chorych leczonych odpowiednio inwazyjnie i nieinwazyjnie

*** czas trwania hospitalizacji przedstawiono jako medianę i zakres międzykwartylowy

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

95%CI=0,49–0,87; $p=0,0033$). Natomiast niekorzystnie na 30-dniową śmiertelność wpływała obecność wstrząsu kardiogenego lub obrzęku płuc przy przyjęciu (RR=6,97; 95%CI=5,24–9,28; $p<0,0001$), wiek (na każde 10 lat więcej RR=1,54; 95%CI=1,34–1,77; $p<0,0001$) oraz palenie tytoniu (RR=1,49; 95%CI=1,05–2,13; $p=0,026$).

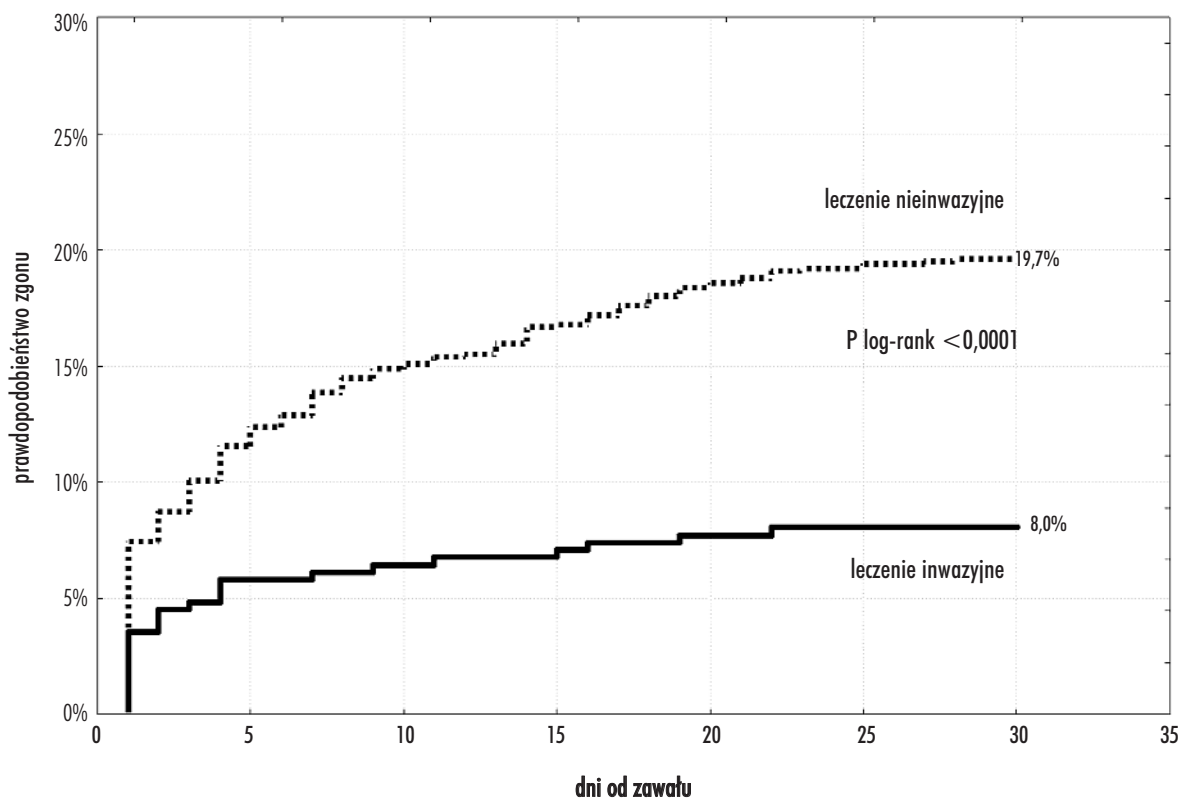
Dyskusja

Przedstawione przez nas wyniki wskazują, iż u wybranych chorych z czasem trwania zawału serca dłuższym niż 12 godzin postępowanie inwazyjne (koronarografia, wiążąca się w większości przypadków z decyzją o rewaskularyzacji przezskórnej) przynosi wymierną korzyść, zmniejszając krótkoterminową śmiertelność. Jednakże, jak zaznaczono w opisie metody, określenie precyzyjnych wskazań, jakimi kierowali się lekarze przy wyborze inwazyjnej lub nieinwazyjnej metody postępowania w tej grupie chorych pozostaje nieznaną. W związku z tym komentarza wymaga zarówno stan aktualnej wiedzy w tym zakresie, jak również opis ograniczeń niniejszej analizy.

Zahn i wsp., analizując bazę danych połączonych rejestrów MITRA i MIR, stwierdzili, że 3,7% chorych było leczonych z powodu STEMI pomiędzy 12. a 24. godziną trwania bólu zawałowego [9]. Wśród nich u 11,1% wykonano pierwotną angioplastykę wieńcową. Podobnie

jak w Rejestrze PL-ACS, chorzy leczeni inwazyjnie byli młodszy (przeciętnie około 10 lat) i rzadziej płci żeńskiej. Śmiertelność w badanych grupach była podobna, jak w naszej analizie (8,5% vs 17,1%; $p=0,033$), z korzyścią dla chorych leczonych inwazyjnie. Jednakże w analizie wieloczynnikowej, w przeciwieństwie do prezentowanych przez nas wyników, leczenie inwazyjne powodowało jedynie trend w kierunku lepszego rokowania (iloraz szans = 0,54; 95% przedział ufności = 0,20–1,23).

W analizie danych z dużego amerykańskiego rejestru NRMI-2 wyodrębniono grupę pacjentów, leczonych z powodu STEMI powyżej 12. godziny od początku bólu, bez wstrząsu kardiogenego, w szpitalach z możliwością leczenia inwazyjnego (N=7 358) [10]. Wśród nich u 22% zastosowano strategię inwazyjną, z czego 79% pacjentów leczono ostatecznie pierwotną angioplastyką wieńcową. Podobnie jak w naszym Rejestrze, chorzy leczeni inwazyjnie okazali się młodszy o około 4 lata i rzadziej były to kobiety. Równocześnie chorzy ci częściej leczeni byli kwasem acetylosalicylowym, heparyną niefrakcjonowaną oraz β -adrenolitykami, co jest zgodne z naszymi obserwacjami. Wynika z tego, iż chorzy leczeni nieinwazyjnie otrzymują gorsze leczenie farmakologiczne, co najpewniej również wpływa na mniej korzystne rokowanie u nich. W badaniu tym wykazano ponadto, iż chorzy leczeni w sposób inwazyjny rzadziej umierają oraz rzadziej występują u nich nawroty niedokrwienia



Ryc. 2. Śmiertelność 30-dniowa chorych ze STEMI z czasem trwania bólu >12 godzin leczonych inwazyjnie i nieinwazyjnie
Fig. 2. 30-day mortality of STEMI patients with symptom-onset-to-admission time >12 hours treated invasively and non-invasively

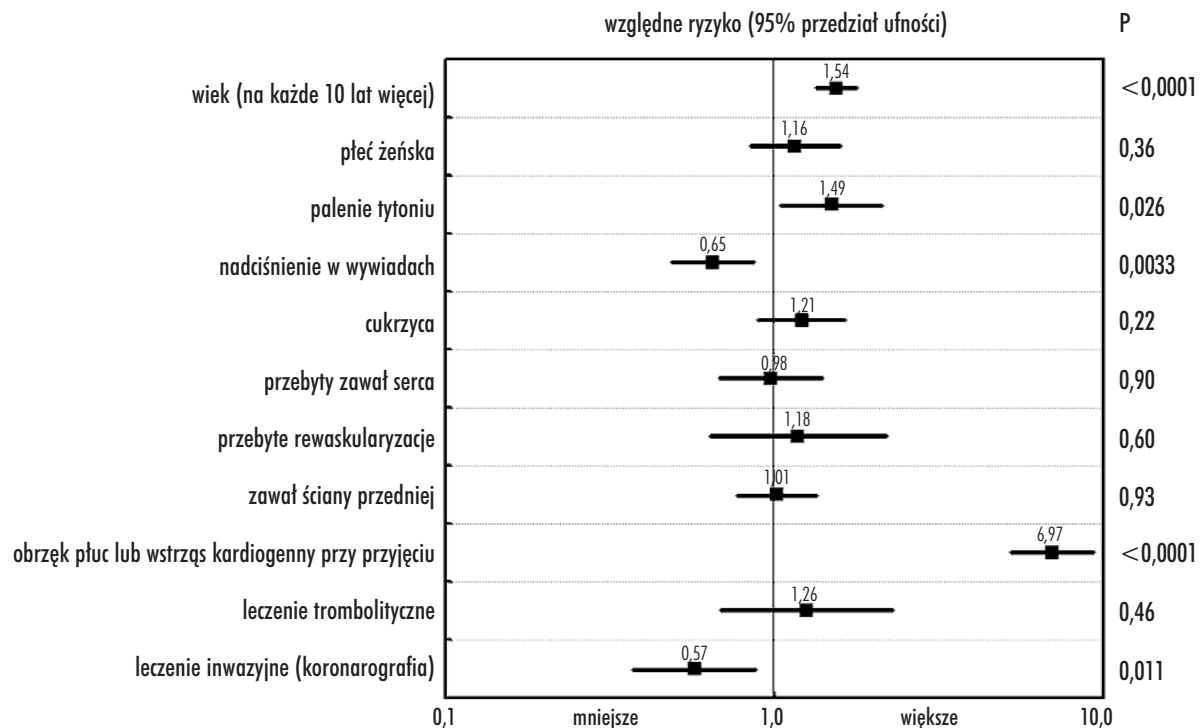
w trakcie obserwacji wewnątrzszpitalnej. Jednakże w analizie wieloczynnikowej stwierdzono tylko korzystny trend w kierunku mniejszej śmiertelności u tych chorych (iloraz szans=0,73; 95% przedział ufności = 0,53–1,01). Zwrócono również uwagę, iż inwazyjnie leczy się chorych o wyjściowo mniejszym ryzyku, co jest zgodne ze spostrzeżeniami naszej analizy.

Cytowane powyżej badania opierały się na danych uzyskanych z rejestrów, tymczasem Schömig i wsp. opublikowali niedawno badanie z randomizacją, w którym porównali strategię inwazyjną i zachowawczą u chorych ze STEMI z czasem trwania bólu 12–48 godzin [11]. Główny punkt końcowy, jakim była wielkość zawału określana izotopową metodą oceny perfuzji mięśnia sercowego (*single-photon emission computed tomography*, SPECT) okazał się istotnie mniejszy u chorych poddanych strategii inwazyjnej (8,0% vs 13,0%; $p < 0,001$). Raportowano również korzystną (choć nieistotną statystycznie) zależność dla złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon, ponowny zawał i udar w ciągu 30 dni od zawału serca (4,4% vs 6,6%; $p = 0,37$).

Należy ponadto wspomnieć o badaniach, w których dokumentuje się korzystny efekt późnej (do kilku dni po zawałe serca) rewaskularyzacji mięśnia sercowego [13–15]. Wykazano w nich, że rewaskularyzacja, w przeciwieństwie do leczenia zachowawczego, poprawia funkcję lewej komory serca oraz zmniejsza częstość występowania niewydolności serca, z nieistotnym wpływem na śmiertelność.

W aspekcie przedstawionych doniesień (w przeważającej większości korzystnych dla postępowania inwazyjnego) należy zaznaczyć, iż w zaleceniach amerykańskich dopuszcza się leczenie inwazyjne chorych z czasem trwania zawału powyżej 12 a poniżej 24 godzin w przypadku: ciężkiej niewydolności serca, niestabilności hemodynamicznej lub elektrycznej oraz w przypadku utrzymujących się objawów niedokrwienia mięśnia sercowego [6]. Równocześnie w zaleceniach europejskich nie zajęto jednoznacznego stanowiska co do stosowania leczenia inwazyjnego (poza chorymi we wstrząsie), zwracając jednak uwagę na nieskuteczność fibrynolizy u tych chorych [7].

W świetle przedstawionych faktów należy stwierdzić, że wyniki przedstawianej przez nas analizy wspierają ideę sto-



Ryc. 3. Wpływ wybranych parametrów klinicznych oraz zastosowanego sposobu leczenia na śmiertelność 30-dniową chorych ze STEMI z czasem trwania bólu >12 godzin (analiza wieloczynnikowa metodą proporcjonalnych zagrożeń Coxa)

Fig. 3. Influence of selected clinical parameters and type of treatment on 30-day mortality of STEMI patients with symptom-onset-to-admission time >12 hours (multivariate Cox regression analysis)

sowania leczenia inwazyjnego późnych zawałów (po 12 godzinach trwania bólu) u wybranych chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST. Jest to pierwsze doniesienie, w którym dokumentuje się istotną korzyść ze strategii inwazyjnej w populacji chorych ze STEMI trwającym powyżej 12 godzin (również w analizie wieloczynnikowej).

Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na kilka istotnych ograniczeń przedstawianej analizy. Po pierwsze, czas trwania bólu zawałowego określano w przedziałach czasowych i nie wiadomo dokładnie, kiedy stosowane było leczenie inwazyjne (np. przed czy po 24 godzinach trwania bólu zawałowego). Ponadto nieznane są wskazania lub powody, dla których w poszczególnych przypadkach stosowano strategię inwazyjną bądź nieinwazyjną. Należy założyć, iż chorzy, u których zastosowano leczenie inwazyjne byli preselekcjonowani pod kątem występowania potencjalnych korzyści z tego postępowania. Nie można więc uogólniać wyników niniejszej analizy na całą populację chorych z zawałem serca trwającym powyżej 12 godzin. Konieczne są dalsze badania celem ustalenia wytycznych postępowania w tej grupie chorych.

Wnioski

U wybranych chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST z czasem trwania bólu powyżej 12 godzin strategia inwazyjna może zmniejszać śmiertelność krótkoterminową. Obecnie chorzy leczeni inwazyjnie po 12. godzinie zawału są preselekcjonowani i są chorymi mniejszego ryzyka w porównaniu do chorych leczonych nieinwazyjnie.

Piśmiennictwo

1. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-322.
2. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT i wsp. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2056-2063.
3. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A i wsp. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet* 2002; 359: 373-377.
4. Hasdai D, Behar S, Wallentin L i wsp. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin: the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 23: 1190-1201.

5. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A i wsp. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
6. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW i wsp. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: E1-211.
7. The Task Force for Percutaneous coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-847.
8. Keeley EC, Boura JA, Grines CL i wsp. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
9. Zahn R, Schiele R, Schneider S i wsp. Primary angioplasty versus no reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction and a pre-hospital delay of > 12-24 hours: results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction (MITRA) registry and the myocardial infarction registry (MIR). *J Invasive Cardiol* 2001; 13: 367-372.
10. Elad Y, French WJ, Shavelle DM i wsp. Primary angioplasty and selection bias in patients presenting late (>12 h) after onset of chest pain and ST elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 826-833.
11. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D i wsp. 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.
12. Gierlotka M, Gąsior M, Poloński L i wsp. Projekt, założenia metodyczne oraz logistyka Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wierciowych (PL-ACS). *Kardiologia Polska* 2005; 62: 1-13-21.
13. Horie H, Takahashi M, Minai K i wsp. Long-term beneficial effect of late reperfusion for acute anterior myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1998; 98: 2377-2382.
14. Yousef ZR, Redwood SR, Bucknall CA i wsp. Late intervention after anterior myocardial infarction: effects on left ventricular size, function, quality of life, and exercise tolerance: results of the Open Artery Trial (TOAT Study). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 869-876.
15. Steg PG, Thuair C, Himbert D i wsp. DECOPI (Desobstruction Coronaire en Post-Infarctus): a randomized multicentre trial of accluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004; 25: 2187-2194.