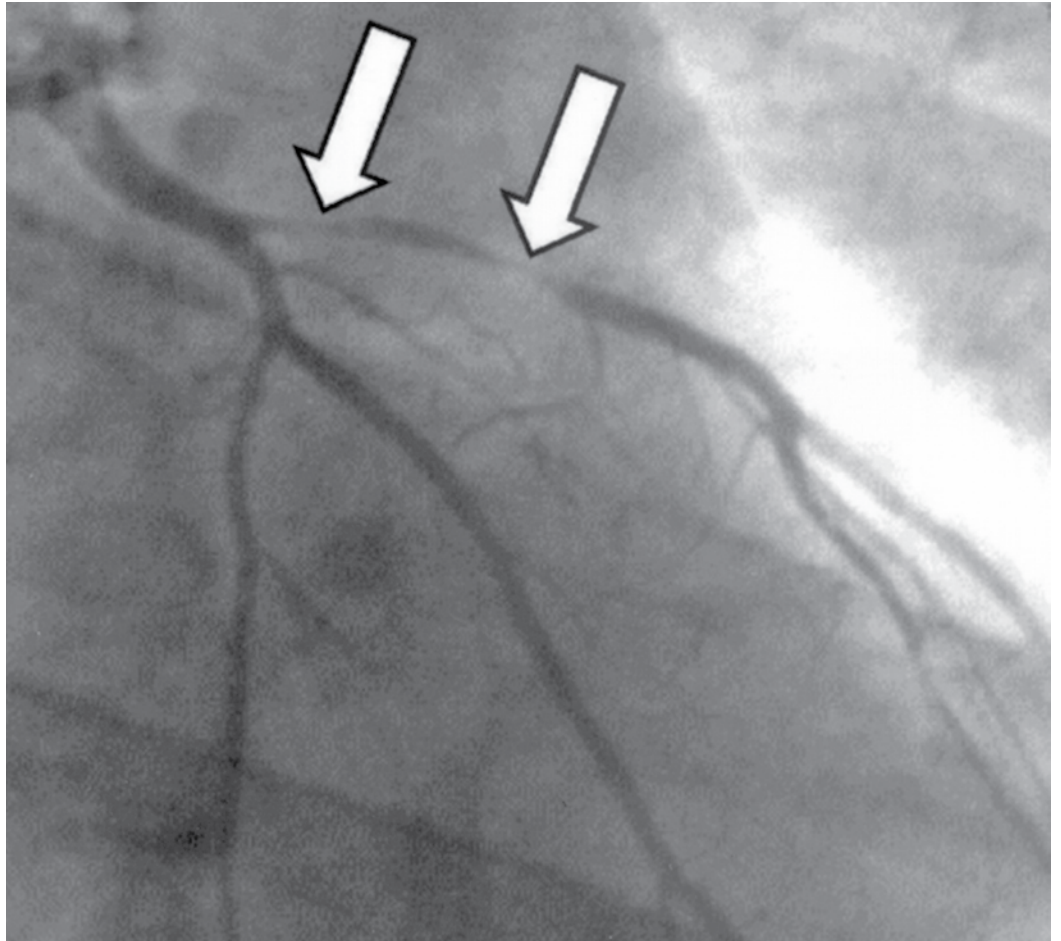


Η σύγχρονη θεραπεία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου

ΜΙΧΑΛΗΣ ΚΥΡΙΑΚΙΔΗΣ

Αν. Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, Δ/ντής Νοσοκ. "Metropolitan"

Είναι πλέον ξεκάθαρο ότι η άμεση διάνοιξη της αποφραγμένης, της υπεύθυνης για το Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (ΟΕΜ), στεφανιαίας αρτηρίας είναι το κλειδί της κλινικής εξέλιξης του αρρώστου¹. Η θρομβολυτική θεραπεία υπήρξε η πρώτη δραστική θεραπεία η οποία μείωσε τη θνητότητα στο ΟΕΜ με ανάσπαση του κύματος ST στο ΗΚΓράφημα (STEMI)². Η θρομβολυτική θεραπεία με τα σημερινά σύγχρονα θρομβολυτικά φάρμακα επιτυγχάνει διάνοιξη και ικανοποιητική ροή στην αποφραγμένη στεφανιαία αρτηρία (TIMI grade 3 flow), μόνο στο 60% των αρρώστων³. Η πρωτογενής αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent εντός της στεφανιαίας αρτηρίας είναι σήμερα η θεραπεία εκλογής στο STEMI. Υπερτερεί της θρομβόλυσης στη μείωση της θνητότητας των αρρώστων⁴.



Δυσκολία της αγγειοπλαστικής στο STEMI αποτελεί η πρόσβαση σε αιμοδυναμικό εργαστήριο εντός λογικού χρόνου⁵. Σε μελέτη των Boden WE και συν.⁶, υπολογίσθηκε ο χρόνος από την άφιξη των αρρώστων με ΟΕΜ στην είσοδο του Νοσοκομείου μέχρι την έναρξη της αγγειοπλαστικής. Μόνο στο 0,3% των αρρώστων ο χρόνος έναρξης της αγγειοπλαστικής ήταν μικρότερος της μιας ώρας, στο 15,9% των αρρώστων η αγγειοπλαστική άρχισε σε χρόνο μικρότερο των 2 ωρών και στο 33,2% σε χρόνο μικρότερο των 3 ωρών.

Είναι προφανές ότι η θνητότητα του ΟΕΜ εξαρτάται από την ταχύτητα διάνοιξης της αποφραγμένης στεφανιαίας αρτηρίας. Στη μελέτη των McNamara RL και συν.⁷, η νοσοκομειακή θνητότητα ήταν περίπου 3, 4, 5 ½ και 7%, όταν η αγγειοπλαστική πραγματοποιείτο σε χρόνο λιγότερο των 90', μεταξύ 90' και 120', μεταξύ 120' και 150' και σε χρόνο με-

γαλύτερο των 150', αντίστοιχα.

Η θρομβολυτική θεραπεία παραμένει και σήμερα η συχνότερα εφαρμοζόμενη θεραπεία στο STEMI. Υπολογίζεται στο 30-70% των περιπτώσεων.

Ο χρόνος από την εκδήλωση των συμπτωμάτων του ΟΕΜ μέχρι την έναρξη της θεραπείας είναι πολύτιμος για την έκβαση των αρρώστων^{6,9}. Η ΗΚΓραφική διάγνωση του STEMI πριν την άφιξη του αρρώστου στο νοσοκομείο μειώνει σημαντικά το χρόνο έναρξης της θεραπείας. Οι Kareiakas DJ και συν.¹⁰ υπολόγισαν το χρόνο από την άφιξη του αρρώστου στο νοσοκομείο μέχρι την έναρξη της θρομβολυτικής θεραπείας (Door – to – needle time) σε 64min όταν ο άρρωστος μετέβαινε στο νοσοκομείο με ιδιον μέσον, σε 55min όταν μετέβαινε με ιδιωτικό ασθενοφόρο και σε 30min όταν μετέβαινε στο νοσοκομείο με την ΗΚΓραφική διάγνωση του STEMI η οποία είχε μεταδοθεί τηλεμετρικά στο νοσοκομείο πριν την άφιξη του αρρώστου.

Για την αξία της προνοσοκομειακής

ΗΚΓραφικής διάγνωσης του STEMI δεν υφίσταται αμφιβολία. Οι Canto JG και συν.¹¹ μελέτησαν το χρόνο έναρξης της θεραπείας και τις συνέπειές της σε 3.768 αρρώστους με STEMI και προνοσοκομειακή ΗΚΓραφική διάγνωση. Ο χρόνος έναρξης της θρομβόλυσης, από την άφιξη τους στο νοσοκομείο, ήταν 30' για τους έχοντες προνοσοκομειακή ΗΚΓραφική διάγνωση και 40' για τους μη έχοντες ($p < 0,001$). Ο χρόνος έναρξης της αγγειοπλαστικής από την άφιξη τους στο νοσοκομείο ήταν 92' και 115' αντίστοιχα και η θνητότητα ήταν 8% και 12% ($p < 0,001$) αντίστοιχα. Ο χρόνος της έναρξης της θεραπείας του STEMI καθορίζει και το αποτέλεσμα της. Έτσι, η έναρξη της θρομβολυτικής θεραπείας ακόμη και πριν τη μεταφορά των αρρώστων στο νοσοκομείο αποδεικνύεται ενεργητική γιατί μειώνει τη θνητότητα^{6,9}.

Η δυνατότητα της θρομβολυτικής θεραπείας να χορηγείται άμεσα, αρχίζοντας με την άφιξη του ασθενοφόρου στο σπίτι του αρρώστου με STEMI, η αδυναμία της ⇒

⇒ όμως να είναι αποτελεσματική σε όλους τους αρρώστους οδήγησε σε διάφορες θεραπευτικές εναλλαγές, όπως η υποβοηθούμενη αγγειοπλαστική στο STEMI (facilitated PCI for STEMI). Δηλαδή άμεση έναρξη θρομβόλυσης ακολουθούμενη από αγγειοπλαστική. Η ιδέα όμως αυτή εγκαταλείφθηκε γιατί όπως απέδειξαν κλινικές μελέτες τα αποτελέσματα της παραπάνω συνδυασμένης θεραπείας δεν ήταν ευνοϊκά¹².

Η αγγειοπλαστική διάσωσης (Rescue PCI) επιχειρείται σε αποτυχία της θρομβολυτικής θεραπείας, η οποία πιστοποιείται με τη συνέχιση του πόνου και τη διατήρηση της ανάσπασης του κύματος ST στο ΗΚΓράφημα, στα 60' έως 90' μετά την έναρξη της θρομβολυτικής θεραπείας. Από τη μετά-ανάλυση όλων των μέχρι σήμερα μελετών¹³ προκύπτει σημαντική βελτίωση στην εξέλιξη των αρρώστων (στατιστικά σημαντική μείωση της καρδιακής ανεπάρκειας και νέου εμφράγματος και μείωση – όχι στατιστικά σημαντική – των θανάτων), όμως με κόστος περισσότερες αιμορραγίες και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

Στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του κύματος ST στο ΗΚΓράφημα (NSTEMI) η θρομβολυτική θεραπεία, όπως αποδείχθηκε από πολλές κλινικές μελέτες, δεν είναι αποτελεσματική, αντίθετα μπορεί να είναι κι επικίνδυνη¹⁴. Ο κίνδυνος θανάτου ή νέου εμφράγματος, άμεσος και απώτερος, σε αρρώστους με NSTEMI είναι μεγάλος. Σε μία αγγειογραφική μελέτη ασθενών με NSTEMI, αμέσως μετά το έμφραγμα, διαπιστώθηκε ότι μόνο το 4% των ασθενών που μελετήθηκε είχαν στενώσεις στα στεφανιαία αγγεία μικρότερες του 70% της διαμέτρου του αγγείου. Το 36% των ασθενών είχαν στενώσεις της τάξεως του 70-90%, το 34% στενώσεις μεγαλύτερες ή ίσες του 90% και το 26% είχαν πλήρεις αποφράξεις των στεφανιαίων αγγείων¹⁵.

Οι Montalescot G και συν., σε πρόσφατη δημοσίευσή τους¹⁶, ονόμασαν τα NSTEMI και STEMI «επικίνδυνα αδέρφια» (dangerous brothers).

Διαπίστωσαν ότι η μόνη διαφορά τους αναφορικά με την ισχαιμία και έμφραγμα είναι το ΗΚΓράφημα. Η διαφορά αυτή μπορεί να έχει σχέση: 1) με την έκταση του εμφράγματος, 2) ακόμα και μόνο με τη θέση του εμφράγματος, ενώ 3) στην ΗΚΓραφική διαφορά μπορεί να συμβάλλουν παράγοντες, όπως ένα προηγούμενο έμφραγμα, προηγηθείσα εγχείρηση bypass, ανατομικές παραλλαγές των

στεφανιαίων αγγείων, αποκλεισμοί σκελών του δεματίου του His κ.α.

Τα άτομα με NSTEMI και STEMI έχουν συγκρίσιμη άμεση (νοσοκομειακή) και απώτερη (μετά 1 χρόνο) πρόγνωση και παρόμοιες ανεπιθύμητες εξελίξεις. Διαφέρουν όμως, στο ότι: 1) οι άρρωστοι με STEMI είναι νεότεροι σε ηλικία, 2) έχουν περισσότερο μυοκάρδιο σε κίνδυνο και 3) παρουσιάζουν λιγότερες καρδιακές και μη καρδιακές συνυπάρχουσες παθήσεις. Οι άρρωστοι με NSTEMI είναι: 1) μεγαλύτεροι σε ηλικία, 2) έχουν προϋπάρχουσα καρδιακή βλάβη και 3) συνυπάρχουσες μη καρδιακές παθήσεις. Στους αρρώστους με NSTEMI ακόμη και μικρότερη σε μέγεθος οξεία καρδιακή βλάβη μπορεί να γίνει η «χαριστική βολή» στο επιβαρημένο μυοκάρδιο.

Στο δίλημμα άμεση επεμβατική ή συντηρητική θεραπεία (αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, νιτρώδη, β-blockers, στατίνες, A-MEA) σε αρρώστους με NSTEMI οι αρχικές κλινικές μελέτες παρουσίαζαν αντιφατικά αποτελέσματα¹⁷. Η αντιφατικότητά τους ήταν αποτέλεσμα της ανομοιογένειας, στον κίνδυνο του θανάτου, του πληθυσμού τους. Άρρωστοι με NSTEMI χωρίς σημαντικές ΗΚΓραφικές μεταβολές, όπως προκύπτει από τη μελέτη TIMI III B¹⁸, είχαν 4% θνητότητα στις πρώτες 42 ημέρες, ενώ εκείνοι με πτώση του ST >0.1mV στο ΗΚΓράφημα, είχαν θνητότητα 10,2% στο αντίστοιχο διάστημα. Η διαφορά στην πρόγνωση είναι αντίστοιχη και με τη διαφορά στο επίπεδο των τροπονινών του πλάσματος. Άρρωστοι με επίπεδα τροπονίνης <0,4ng/ml παρουσίασαν 1% θνητότητα στις πρώτες 42 ημέρες, ενώ σ'εκείνους στους οποίους η τροπονίνη στο πλάσμα ήταν >9,0ng/ml, η θνητότητα των 42 ημερών ήταν 7,5%¹⁹.

Στις μελέτες FRISC-II²⁰ και TACTICS²¹ άρρωστοι με ισχαιμικές μεταβολές στο ΗΚΓράφημα και θετικές τροπονίνες (άρρωστοι με αυξημένο κίνδυνο θανάτου) είχαν σημαντικά καλύτερη πρόγνωση με την άμεση επεμβατική θεραπεία.

Οι άρρωστοι με NSTEMI και αυξημένο κίνδυνο για επέκταση του εμφράγματος και θάνατο, θα πρέπει να υποβάλλονται σε στεφανιογραφία και επεμβατική θεραπεία εντός των πρώτων 48 ωρών. Στα υψηλού κινδύνου άτομα συμπεριλαμβάνονται: 1) εκείνα με επανειλημμένα επεισόδια στηθάγχης παρά τη φαρμακευτική αγωγή, 2) με ΗΚΓραφικές μεταβολές του ST ισχαιμικού τύπου, 3) με αυξημένα επίπεδα τροπονινών και CK-MB στο πλάσμα, 4) με αιμοδυναμική αστάθεια,

5) με σοβαρές αρρυθμίες (κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή), 6) με μετεμφραγματική στηθάγχη και 7) με σακχαρώδη διαβήτη¹⁷.

Βιβλιογραφία

1. Lincoff AM, Topal EJ. Illusion of reperfusion: does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? *Circulation* 1993; 87:1792-1805.
2. The GUSTO IIb Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335:775-782.
3. Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. *Circulation* 1998; 98:2805-2814.
4. Keely EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003; 361:13-20.
5. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 92:824-826.
6. Boden WE, Eagle K, Granger CB. Reperfusion strategies in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a comprehensive review of contemporary management options. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:917-929.
7. McNamara RL, Wang Y, Herrin J, et al. Effect of door-to-balloon time on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2180-2186.
8. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, et al. 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.
9. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348:771-775.
10. Kareiakes DJ, Gilber WB, Martin LH, et al. Relative importance of emergency medical system transport and the prehospital electrocardiogram on reducing hospital time delay to therapy for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1992; 123:835-840.
11. Canto JG, Rogers WJ, Bowlby LJ, et al. The prehospital electrocardiogram in acute myocardial infarction: is its full potential being realized? National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:498-505.
12. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomized trials. *Lancet* 2006; 367:579-588.
13. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, et al. Rescue angioplasty or repair fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:422-430.
14. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343:311-322.
15. De Wood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303:897-902.
16. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, et al. for the OPERA Investigators. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J* 2007; 28:1409-1417.
17. King SB, Smith SC, Hirshfeld JW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:172-209.
18. TIM III B. Brauwald E, Jones RH, Mark DB. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation* 1994; 90:613-622.
19. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina / non-ST-elevation myocardial infarction – Executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:652-726.
20. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, et al. ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. The FRISC II ECG substudy.
21. Cannon CP, Wrintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344:1879-1887. 