

PRACE ORYGINALNE I POGLĄDOWE

ORIGINAL CONTRIBUTIONS

Paweł Bodera

Received: 10.12.2009

Accepted: 15.12.2009

Published: 31.12.2009

Porównanie efektywności pierwotnej angioplastyki z leczeniem trombolitycznym w kontekście opóźnionego wdrożenia leczenia: metaanaliza

Comparison of effectiveness of primary angioplasty to thrombolysis and its relationship in context time delay: a meta-analysis

Correspondence to: Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii, ul. Kozielska 4, 01-163 Warszawa, e-mail: pbodera@gmail.com
Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Metaanalizy różnych randomizowanych prób klinicznych, porównujące rozpuszczanie skrzepliny za pomocą leków trombolitycznych i pierwotnej angioplastyki, wykazały znaczne korzyści z angioplastyki, biorąc pod uwagę: śmiertelność, powtórny zawał niepowodujący śmierci i udar, a także dowodzą, że angioplastyka wiąże się z niższym wskaźnikiem nawrotów. Pomimo oczywistej klinicznej wyższości pierwotnej angioplastyki leczenie trombolityczne jest leczeniem z wyboru w wielu krajach, przede wszystkim z powodu ograniczeń praktycznych interwencji przezskórnej, włączając w to na przykład niedobór zespołów o odpowiednich umiejętnościach. Wybór właściwego postępowania wymaga również uwzględnienia możliwego czasu opóźnienia w rozpoczęciu reperfuzyj przy porównaniu pierwotnej angioplastyki z leczeniem trombolitycznym. Terapia reperfuzyjna stała się bezdyskusyjnie złotym standardem we wczesnym leczeniu ostrych zespołów wieńcowych z uniesieniem odcinka ST. Korzyści z zastosowania tej strategii leczniczej wydatnie rosną, jeśli zostanie ona wdrożona wcześniej. Największą liczbę ocalonych pacjentów dzięki terapii reperfuzyjnej obserwuje się w ciągu pierwszej godziny od wystąpienia objawów. Ten przedział czasu, dający największą szansę na przeżycie, nazwano trafnie „złotą godziną”. Mechanizm tej korzyści opiera się na maksymalnym zwiększeniu ilości tkanki mięśnia sercowego, uratowanej przed niedokrwieniem poprzez wczesne przywrócenie przepływu krwi w odpowiedniej tętnicy wieńcowej, co zapewnia zachowanie czynności lewej komory. To z kolei poprawia przeżycie krótko- i długoterminowe. Obecnie nie ma jednoznacznego stanowiska co do sposobu postępowania w przypadku przerwanej zawału mięśnia sercowego. Silne argumenty przemawiają za stosowaniem angiografii wieńcowej, z możliwością wykonania angioplastyki, szczególnie jeśli zagrożony jest duży obszar mięśnia sercowego. Niepowodzenia związane z wykonaniem zabiegu mogą rzutować na ocenę korzyści wynikających z takiej metody leczenia. Działanie zależnego od angioplastyki czasu opóźnienia w obniżaniu wskaźnika śmiertelności dla angioplastyki w odniesieniu do leczenia trombolitycznego wykazano z użyciem metod metaregresji.

Słowa kluczowe: ostry zawał mięśnia sercowego, pierwotna angioplastyka wieńcowa, terapia reperfuzyjna, leczenie trombolityczne, metaanaliza

Summary

Meta-analyses of the various randomised trials comparing thrombolysis and primary angioplasty have demonstrated substantial benefits from angioplasty in terms of mortality, non-fatal re-infarction and stroke, and they have also proved that angioplasty has lower recurrence rates and less residual stenosis. Despite the obvious clinical superiority of primary angioplasty, thrombolytic treatment is the default treatment option in many

countries because of practical limitations on the use of percutaneous interventions including e.g. appropriately skilled staff. The choice of proper management also needs to consider the possible time delay in initiating reperfusion with primary angioplasty compared to thrombolysis. Reperfusion therapy has become the unquestionable gold standard for the early management of acute ST-segment elevation coronary syndromes. The advantages of this strategy rises exponentially, if the therapy will be initiated earlier. The highest number of patients saved by reperfusion therapy is within the first hour after symptom onset. The time interval which is creating a window of opportunity has aptly termed the "golden hour". The mechanism of this benefit relates to maximizing myocardial salvage by early restoration of adequate coronary blood flow, resulting in preservation of left ventricular function, thereby enhancing both early and long-term survival. It is currently uncertain as to how to best handle patients with aborted myocardial infarction. A strong case for coronary angiography with a view to coronary intervention seems convinced, especially if there is a large initial territory of heart at risk. Failure to intervene could attenuate the initial prognostic benefit. The effect of angioplasty-related time delay in reducing the mortality benefit of angioplasty relative to thrombolysis has been demonstrated using metaregression methods.

Key words: acute myocardial infarction, primary coronary angioplasty, reperfusion therapy, thrombolytics, meta-analysis

WSTĘP

Pierwotna angioplastyka wieńcowa jest uznawana za złoty standard w leczeniu reperfuzyjnym mięśnia sercowego, o ile wykonują ją doświadczone zespoły. Ponieważ jednak skuteczność tej metody leczenia zależy od czasu, ścisłych wymogów logistycznych i innych ograniczeń, jej zastosowanie jest możliwe tylko u około 20% pacjentów ze STEMI. Pomimo że udowodniono, że czas od przyjęcia pacjenta do szpitala do tzw. stentowania przekraczający 120 minut wiąże się z 41-62% wzrostem umieralności, to nawet w krajach rozwiniętych u zdecydowanej większości pacjentów ze STEMI poddawanych angioplastyce pierwotnej mechaniczne otwarcie zamkniętej tętnicy wieńcowej związanej z zawałem ma miejsce w czasie przekraczającym ustalony limit, a przez to korzyści kliniczne są mniejsze.

Tymczasem tromboliza dożylna może być powszechnie stosowana, a dotychczasowe badania wykazały jednoznacznie, że zastosowana w ciągu 8-12 godzin od wystąpienia objawów zmniejsza umieralność. Ponadto wczesne wykorzystanie nowszych leków trombolitycznych o większym powinowactwie do włókniaka jest co najmniej tak skuteczne, jak pierwotna angioplastyka wieńcowa, a wdrożenie ich w ciągu 1-2 godzin od wystąpienia objawów może przerwać zawał serca, znacząco zmniejszając umieralność⁽¹⁾.

Obecnie zaleca się natychmiastową trombolizę jako alternatywę dla pierwotnej angioplastyki u pacjentów, dla których oczekiwany czas od przyjęcia do szpitala do umieszczenia stentu w naczyniu wieńcowym mógłby przekroczyć 90 minut. Niemniej jednak możliwość zastosowania leczenia fibrynolitycznego u niektórych pacjentów jest ograniczona ze względu na ryzyko krwawienia, niższe niż optymalne wskaźniki reperfuzji, szczególnie w przypadku „starszego” zakrzepu, oraz znaczną częstość reokluzji, która ma istotny wpływ na umieralność.

Najnowsze badania wykazały, że w erze przezskórnej angioplastyki wieńcowej rutynowe stentowanie, wykonywane po zastosowaniu leczenia fibrynolitycznego, może poprawić rokowanie pacjentów. Taka strategia łączy zalety natychmiastowej i prostej w zastosowaniu terapii fibrynolitycznej, ratującej mięsień sercowy przed uszkodzeniem, z korzyściami stentowania, przywracającego prawidłowy i stabilny przepływ krwi.

Niezbadane dotychczas pozostaje jednak bezpieczeństwo i skuteczność wczesnej interwencji wieńcowej po leczeniu fibrynolitycznym w porównaniu z pierwotną angioplastyką.

METODY

Do przeglądu systematycznego wykorzystano wyniki 23 badań klinicznych opublikowanych w latach 1993-2003, obrazujących leczenie z wykorzystaniem angioplastyki wieńcowej, w odniesieniu do leczenia trombolitycznego. Upřednio opublikowane metaanalizy randomizowanych prób klinicznych, porównujące rozpuszczanie skrzepliny i pierwotną angioplastykę, wykazały znaczne korzyści z angioplastyki, biorąc pod uwagę: śmiertelność, powtórny zawał niepowodujący śmierci i udar⁽²⁾, a także dowodzą, że angioplastyka miała niższy wskaźnik nawrotów i tzw. mniejsze zwężenie resztkowe⁽³⁾.

Pomimo oczywistej wyższości pierwotnej angioplastyki leczenie trombolityczne jest leczeniem z wyboru w wielu krajach z powodu ograniczeń praktycznych interwencji przezskórnej, włączając w to niedobór cewników sercowych i zespołów o odpowiednich umiejętnościach. Wybór właściwego postępowania wymaga również uwzględnienia możliwego czasu opóźnienia w rozpoczęciu reperfuzji przy porównaniu pierwotnej angioplastyki z leczeniem trombolitycznym. Działanie tego zależnego od angioplastyki czasu opóźnienia w obniżaniu korzystnego wskaźnika śmiertelności dla angioplastyki

w odniesieniu do leczenia trombolitycznego wykazano z użyciem metod metaanalizy^(4,5).

Wytyczne europejskie sugerują, że pierwotna angioplastyka jest „preferowanym leczeniem, jeśli przeprowadza je doświadczony zespół mniej niż 90 minut od pierwszego kontaktu pacjenta z zespołem medycznym”⁽⁶⁾. Jednakże istnieją pewne ograniczenia w analizach będących źródłem informacji dla tych wytycznych, np. kluczowa metaanaliza wykorzystywała tylko streszczenia wybranych prób klinicznych (Keeley i wsp.)⁽¹⁾.

W kwestii wyników powtórznego zawału bez zejścia śmiertelnego wyniki przedstawione w niniejszej metaanalizie są podobne do uzyskanych przez Keeleya i wsp.

Boersma i wsp.⁽⁷⁾ również wykazali, stosując jednostkowe dane pacjentów z 22 prób klinicznych, że angioplastyka wiąże się ze znacząco niższą śmiertelnością w ciągu 30 dni, powtórny zawałem (MI) i udarem w porównaniu z leczeniem trombolitycznym, bez względu na opóźnienie w poddaniu. Bezwzględne różnice dotyczące ryzyka MI bez zejścia śmiertelnego i udaru pomiędzy angioplastyką a leczeniem trombolitycznym po jednym miesiącu były bardzo podobne (odpowiednio 4,3 vs 4,1% dla MI bez zejścia śmiertelnego i 1,7 vs 1,4% dla udaru bez zejścia śmiertelnego).

Wcześniejsze badania wyraźnie pokazały, że korzyść z angioplastyki, biorąc pod uwagę śmiertelność, zmniejsza się wraz z dłuższym czasem opóźnienia do rozpoczęcia angioplastyki⁽⁸⁾.

Angioplastyka sprawdza się lepiej niż leczenie trombolityczne, pod warunkiem że nie zostanie przekroczony zakładany czas opóźnienia, zatem godne rozważenia jest

wdrożenie przedszpitalnego leczenia trombolitycznego. Analiza danych od indywidualnych pacjentów umożliwia właściwsze oszacowanie wpływu czasu opóźnienia na otrzymane wyniki^(9,10).

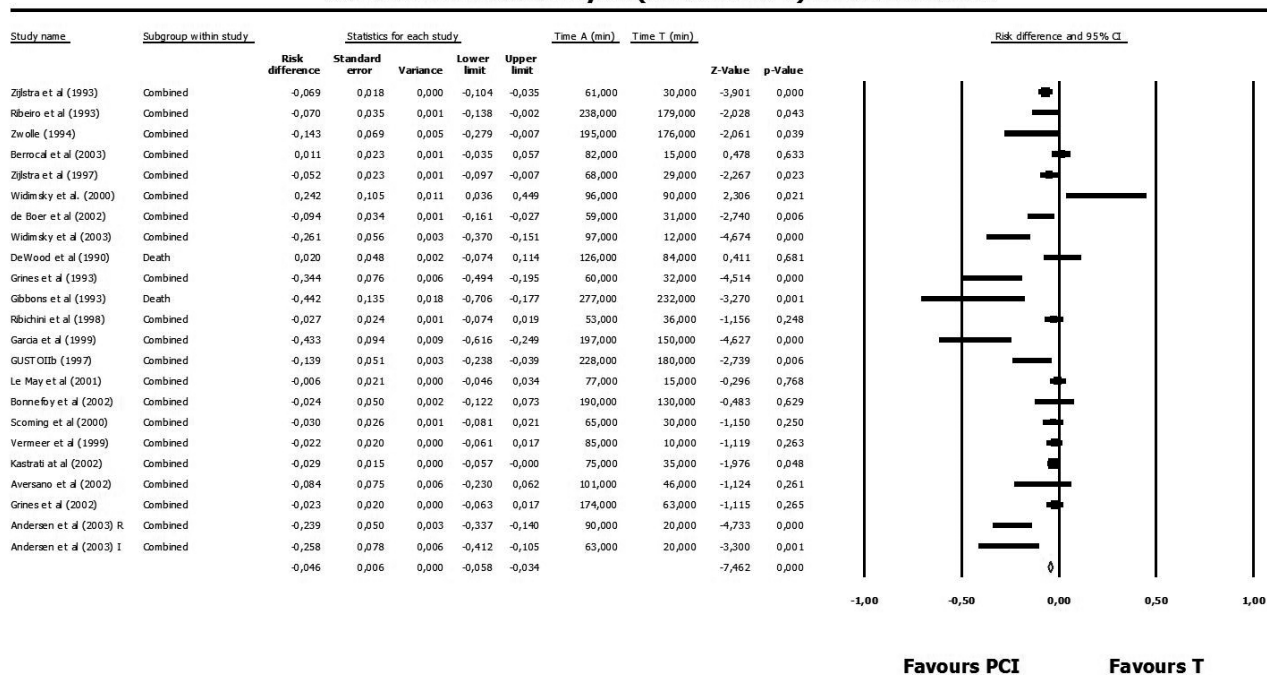
Inne ograniczenie dotyczy włączenia do analizy starszych prób klinicznych ze streptokinazą w metaanalizie (Keeley i wsp.)⁽¹¹⁾. Streptokinaza jest jednakże najczęstszą formą leczenia trombolitycznego, stosowaną w wielu krajach (u około jednej trzeciej pacjentów w Wielkiej Brytanii⁽¹²⁾).

W niniejszej metaanalizie różnice pomiędzy lekami trombolitycznymi zostały zignorowane, autor skupił się na pierwotnej angioplastyce lub trombolizie jako dwóch grupach leczenia.

Jeśli analizowano tylko próby t-PA (*tissue plasminogen activator*), względna korzyść pierwotnej angioplastyki była zmniejszona: wykryto, że iloraz szans dla śmiertelności wynosił 0,71 (95% CrI 0,44, 1,16), dla powtórznego zawału bez zejścia śmiertelnego 0,41 (95% CrI 0,23, 0,71) i dla udarów bez zejścia śmiertelnego 0,23 (95% CrI 0,08, 0,57). Jak wielki efekt leczenia byłby niezbędny przy pierwotnej angioplastyce, żeby została ona uznana za na tyle interesującą, aby spowodować zmiany w organizacji serwisu niezbędne dla jej realizacji?

Jeśli pierwotna angioplastyka może być wykonana w odpowiednim czasie, bieżące dowody potwierdzają jej użycie. Jeśli nie, wybór leczenia prawdopodobnie zależy od czasu od wystąpienia objawów do momentu stawienia się w punkcie opieki zdrowotnej oraz dostępności przedszpitalnego leczenia trombolitycznego⁽¹³⁾.

Cumulative meta analysis (time A and T): risk difference



Rys. 1. Skumulowana metaanaliza

ANALIZA STATYSTYCZNA

Metaanaliza została wykonana przy użyciu komercyjnej wersji programu statystycznego Comprehensive Meta-Analysis 2 (CMA2)⁽¹⁴⁾.

CMA2 jest pakietem zaprojektowanym do przetwarzania danych w niemal 100 formatach obejmujących ilość zdarzeń i wielkość próby w każdej grupie, wskaźniki i odchylenia standardowe, korelacje, estymatory punktowe i przedziały ufności.

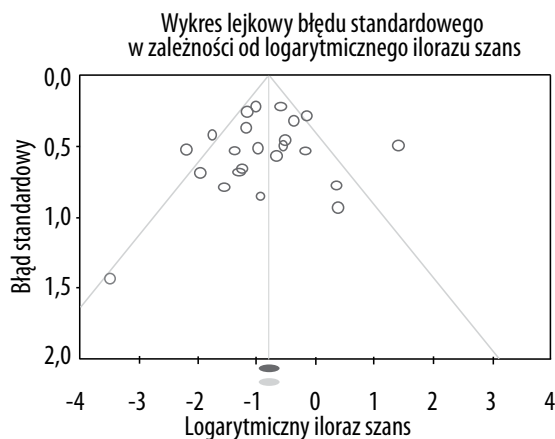
Na rysunku 1 przedstawiono wykres obrazujący skumulowaną metaanalizę opracowaną przy użyciu programu Comprehensive Meta-Analysis 2. Na wykresie zestawiono dane, wykorzystując ryzyko log-względne oraz ryzyko względne w poszczególnych grupach.

Część graficzna wykresu (estymator punktowy i przedział ufności) znajduje się w okolicy środka wykresu, z punktami 1,0 po stronie lewej wskazującymi minimalnie zwiększone ryzyko dla pacjentów, u których wykonano tromboplastykę w przewidzianym oknie czasowym.

Tylko jedno badanie (Widimsky i wsp., 2000) wskazuje na zwiększone ryzyko w grupie PCI, ale 95% przedziałów ufności stosowanych w większości badań zawiera wartość zerową równą 1,0, dlatego też nie spełniają one 0,05 kryterium znamienności statystycznej.

Badania zostały ujęte w kolejności od najbardziej do najmniej szczegółowych, zatem większe badania pojawiają się na górze, a badania mniejsze w części dolnej. Nie ma to wpływu na analizę, ale daje wgląd w zależności łączące wielkość próby oraz rozmiar efektu klinicznego. Estymatory punktowe stają się bardziej rozsiane oraz przesunięte w prawo, kiedy przesuwamy się w dół wykresu, gdzie ujęte są mniejsze badania (szersze przedziały ufności). Jest to bardziej widoczne na wykresie stożkowym, który został opracowany w celu podkreślenia tej zależności (rys. 2).

Niesymetryczność rozłożenia punktów obrazujących poszczególne badania kliniczne może sygnalizować pojawienie się błędu systematycznego (*publication bias*) w metaanalizie⁽¹⁵⁾.



Rys. 2. Wykres stożkowy (CMA): błąd systematyczny w metaanalizie (*publication bias*)

Badania wykorzystane w niniejszej metaanalizie zostały prawie symetrycznie rozmieszczone na wykresie stożkowym, zatem wnioski końcowe nie są obciążone błędem systematycznym, wynikającym m.in. z arbitralnego doboru wyników badań klinicznych do analizy.

PODSUMOWANIE

Celem terapii reperfuzyjnej w ostrych zespołach wieńcowych z uniesieniem odcinka ST jest wczesne i całkowite przywrócenie drożności tętnicy związanej z zawałem, co ma na celu uratowanie mięśnia sercowego i zapewnienie lepszych skutków klinicznych, zarówno wczesnych, jak i odległych. Aby potwierdzić i określić rozmiar martwicy mięśnia sercowego, mierzy się zwykle aktywność enzymów uwolnionych z mięśnia sercowego do osocza. Jednakże u około 10% pacjentów poddanych terapii reperfuzyjnej nie dochodzi do wzrostu aktywności enzymów, natomiast wykazują one przejściowe zmiany w EKG, wskazujące na przerwany zawał mięśnia sercowego. Im wcześniej uda się wdrożyć terapię reperfuzyjną, tym wyższy jest odsetek przerwanych zawałów mięśnia sercowego. Leczenie zastosowane w ciągu godziny od wystąpienia objawów wiąże się z 25% wskaźnikiem przerwanych zawałów mięśnia sercowego, całkowitą (70%) normalizacją odcinka ST i lepszymi wskaźnikami przeżycia. Punkt końcowy daje się łatwo zdefiniować i można precyzyjnie określić czas jego wystąpienia. Prawdopodobieństwo przerwania zawału mięśnia sercowego jest tym większe, im szybciej będzie zastosowane leczenie reperfuzyjne.

Ważnym aspektem oceny przerwane go zawału serca jest określenie wielkości zagrożonego obszaru mięśnia sercowego. Rozbieżności w określeniu wielkości wstępnego uniesienia odcinka ST oraz brak wzrostu aktywności enzymów markerowych wskazują na prawdopodobieństwo zachowania żywotności tkanki mięśniowej serca objętej niedokrwieniem po zastosowaniu terapii reperfuzyjnej. Może to się wiązać ze zwiększeniem częstości występowania „nawracających” zawałów mięśnia sercowego. Spostrzeżenia tego nie potwierdziła jednak analiza 727 przypadków przerwanych zawałów serca wśród uczestników badania ASSENT-3, u których nie wystąpiło większe zagrożenie ponownym zawałem serca w ciągu 30 dni od przerwane go zawału mięśnia sercowego. Tylko w grupie, w której normalizacja odcinka ST była >70% w ciągu 60 minut, występowały częściej wskazania do późniejszej (ale nie ratunkowej) angioplastyki oraz tendencja do częstszych ponownych zawałów serca w porównaniu z grupą, u której doszło do przerwane go zawału serca, ale normalizacja odcinka ST była <70%. W dwóch innych, mniejszych analizach dotyczących przerwanych zawałów serca ponowne zawały serca były nieco częstsze, ale ogólnie rokowanie roczne w przypadku pacjentów z przerwane go zawałem serca było bardzo dobre. Także w badaniu ASSENT-3, po dostosowaniu

wyjściowych różnic, umieralność długoterminowa była o 30% niższa wśród pacjentów z przerwaniem zawałem mięśnia sercowego w porównaniu z grupą z dokonanym zawałem serca. W podgrupie 300 pacjentów (<5%) z przerwaniem zawałem mięśnia sercowego i >70% normalizacją odcinka ST umieralność po roku była bardzo niska, tj. 2,7%.

Obecnie nie ma jednoznacznego stanowiska określającego metodę postępowania w przypadku przerwania zawału mięśnia sercowego. Silne argumenty przemawiają za stosowaniem angiografii wieńcowej z możliwością wykonania następczej angioplastyki, szczególnie jeśli duży obszar mięśnia sercowego wydaje się zagrożony. Niepowodzenia związane z wykonaniem zabiegu mogą zmniejszyć korzyści rokownicze takiej metody leczenia. Podobne wnioski płyną z wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących przezskórnej angioplastyki wieńcowej, które w ostrych zespołach wieńcowych z uniesieniem odcinka ST zalecają wdrożenie terapii litycznej po wykonaniu wczesnej angiografii. Niewątpliwie niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań określających strategie postępowania, mające na celu optymalizację leczenia przed- i wewnątrzszpitalnego oraz określające wskazania do rewaskularyzacji wieńcowej u pacjentów z przerwaniem zawałem mięśnia sercowego.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Fernández-Aviles F, Joaquin J.J., Pena G. et al. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial, *European Heart Journal* 2007, 28, 949-960.
2. Keeley E.C., Boura J.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.
3. Smith D.: Primary angioplasty should be first line treatment for acute myocardial infarction: FOR. *BMJ* 2004; 328: 1254-1256.
4. 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.
5. Kent D.M., Lau J., Selker H.P.: Balancing the benefits of primary angioplasty against the benefits of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the importance of timing. *Eff. Clin. Pract.* 2001; 4: 214-220.
6. Silber S., Albertsson P., Avilés F.F. i wsp.: Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology: Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 804-847.
7. Boersma E.; Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group: 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.
8. Kent D.M., Schmid C.H., Lau J., Selker H.P.: Is primary angioplasty for some as good as primary angioplasty for all? Modeling across trials and individual patients. *J. Gen. Intern. Med.* 2002; 17: 887-894.
9. Lambert P.C., Sutton A.J., Abrams K.R., Jones D.R.: A comparison of summary patient-level covariates in meta-regression with individual patient data meta-analysis. *J. Clin. Epidemiol.* 2002; 55: 86-94.
10. Berlin J.A., Santanna J., Schmid C.H. i wsp.: Anti-Lymphocyte Antibody Induction Therapy Study Group: Individual patient- versus group-level data meta-regressions for the investigation of treatment effect modifiers: ecological bias rears its ugly head. *Stat. Med.* 2002; 21: 371-387.
11. Fresco C.: Primary coronary angioplasty versus thrombolysis for acute myocardial infarction (letter). *Lancet* 2003; 361: 1303.
12. Birkhead J., Pearson M., Norris R.M. i wsp.: The National Audit of Myocardial Infarction: a new development in the audit process. *Journal of Clinical Excellence* 2002; 4: 379-385.
13. Bonnefoy E., Lapostolle F., Leizorovicz A. i wsp.; Touboul P; Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction study group: Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002; 360: 825-829.
14. Comprehensive Meta-Analysis 2 – oprogramowanie firmy Biostat, wersja komercyjna: www.meta-analysis.com.
15. Rothstein H.R., Sutton A.J., Borenstein M. (red.): *Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, Assessment and Adjustments*. Wiley, 2005.