

Andrzej Główka

**WYNIKI LECZENIA CHORYCH Z ZAWAŁEM SERCA
Z PRZETRWAŁYM UNIESIENIEM ODCINKA ST
W POWIECIE GNEŹNIEŃSKIM
W OKRESIE OD 01-01-2002 DO 31-12-2011 ROKU.
OCENA RÓŻNYCH STRATEGII LECZENIA
REPERFUZYJNEGO**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor: Prof. dr hab. Stefan Grajek

I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego
Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2014

Szanownemu Panu

Prof. dr. hab. Stefanowi Grajkowi

składam najserdeczniejsze podziękowania

za merytoryczne i życzliwe zaangażowanie

oraz nieocenioną przyjacielską pomoc

w przygotowaniu niniejszej pracy.

*Wyrazy podziękowania kieruję
do wszystkich moich Współpracowników
za udział w programie i pomoc
w prowadzeniu rejestru.*

*Dziękuję mojej Rodzinie,
na której wsparcie i bliską obecność
zawsze mogłem liczyć.
Jej dedykuję tę pracę.*

SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów	7
1. Wstęp.....	9
1.1. Wprowadzenie	9
1.2. Ewolucja leczenia reperfuzyjnego w STEMI. Jak zmieniały się wytyczne?	11
2. Cel badania	28
2.1. Główny cel badania.....	28
2.2. Dodatkowy cel badania	28
3. Metodyka badania	29
3.1. Opis powiatu gnieźnieńskiego	29
3.2. Założenia badania	32
3.2.1. <i>Stosowane strategie terapeutyczne u chorych ze STEMI w powiecie gnieźnieńskim w latach 2002 – 2011.....</i>	<i>32</i>
3.3. Stosowane strategie terapeutyczne – szczegółowy opis postępowania	39
3.4. Leczenie wspomagające terapię reperfuzyjną	46
3.5. Postępowanie z chorym w trakcie hospitalizacji	47
3.6. Kryteria włączenia i wyłączenia	48
3.7. Ratunkowa angioplastyka (r-PCI).....	49
3.8. Pilna przezskórna interwencja wieńcowa (pilna PCI)	49
3.9. Planowa wczesna koronarografia	49
3.10. Planowa późna koronarografia	50
3.11. Oceniane kryteria czasowe i ich definicje	50
3.12. Czas obserwacji chorych	51

3.13.	Gromadzenie danych.....	51
3.14.	Główny punkt końcowy	52
3.15.	Punkt końcowy oceniający bezpieczeństwo stosowanej terapii	52
3.16.	Dodatkowe punkty oceniane w badaniu.....	52
3.17.	Finansowanie programu	53
4.	Uwagi krytyczne do metody	54
5.	Metody statystyczne.....	58
6.	Wyniki	60
6.1.	Wprowadzenie	60
6.2.	Charakterystyka demograficzna	61
6.3.	Choroby współistniejące	62
6.4.	Prezentacja kliniczna zawału przy przyjęciu chorego do szpitala	64
6.5.	Topografia istotnych zmian chorobowych w tętnic wieńcowych	66
6.6.	Leczenie wspomagające terapię reperfuzyjną	69
6.7.	Kliniczna i angiograficzna ocena reperfuzji.....	73
6.8.	Leczenie po zawale serca w obserwacji 12-miesięcznej.....	79
6.9.	Ocena frakcji wyrzutowej w obserwacji odległej.....	81
6.10.	Opóźnienie leczenia zależne od przyjętej strategii reperfuzyjnej.....	84
6.10.1.	<i>Krzywe ROC.....</i>	<i>89</i>
6.11.	Śmiertelność	93
6.11.1.	<i>Ryzyko względne wystąpienia zgonu</i>	<i>100</i>
6.11.2.	<i>Wieloczynnikowa analiza przyczyn zgonów (sercowo-naczyniowych)</i>	<i>103</i>
6.12.	Ponowny zawał serca	108
6.13.	Nawrót dławicy wymagający hospitalizacji.....	115
6.14.	Hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca	126

6.15.	Konieczność wykonania pilnej rewaskularyzacji po zawale serca	131
6.16.	Powikłania krwotoczne	142
6.17.	Główny złożony punkt końcowy (GZPK).....	146
6.18.	Główny złożony punkt końcowy rozszerzony o pilną rewaskularyzację (GZPK-R)	154
7.	Omówienie wyników	161
7.1.	Wprowadzenie	161
7.2.	Charakterystyka demograficzna i kliniczna	161
7.3.	Obserwacja 30-dniowa.	162
7.4.	Obserwacja od 30 dnia do 12 miesiąca	169
7.5.	Obserwacja 12-miesięczna.	170
8.	Wnioski	176
9.	Streszczenie	178
10.	Abstract.....	180
11.	Piśmiennictwo	182
	Appendix 1 Punkty Końcowe Złożone GZPK i GZPK-R.....	197
	Appendix 2 Wybrane zmiany w wytycznych towarzystw naukowych mające wpływ na modyfikacje leczenia STEMI w rejestrze gnieźnieńskim.	198

Wykaz skrótów

ACC – American College of Cardiology

ACE-I – inhibitor enzymu konwertującego (angiotensin-converting-enzyme inhibitor)

AHA – American Heart Association

AMI – ostry zawał serca (acute myocardial infarction)

ASA – kwas acetosalicylowy (acetyl-salicylic acid)

CABG – operacja pomostowania tętnic wieńcowych (coronary artery bypass grafting)

DTBT – opóźnienie leczenia od kontaktu medycznego do balonu (door to balloon time)

DTNT – opóźnienie leczenia od kontaktu medycznego do igły (door to needle time)

EF – frakcja wyrzutowa (ejection fraction)

ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (european society of cardiology)

FMC – pierwszy kontakt medyczny (first medical contact)

FT – fibrynolityczna terapia (fibrinolytic therapy)

GZPK – Główny Złożony Punkt Końcowy

GZPK-R – Główny Złożony Punkt Końcowy - Rozszerzony

HF – fibrynoliza wewnątrzszpitalna (hospital fibrinolysis)

HF-SK – fibrynoliza wewnątrzszpitalna przy użyciu streptokinazy (hospital fibrinolysis with usage streptokinase)

IRA – tętnica dozawałowa (infarct-related artery)

LAD – tętnica przednia zstępująca (left anterior descending)

LBA – leki beta-adrenolityczne

LCX – tętnica okalająca (left circumflex artery)

LMA – pień lewej tętnicy (left main artery)

LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa (low-molecular-weight heparin)

MACE – duże poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (major adverse cardiac events)

MBG – gradient perfuzji serca (myocardial perfusion grade)

NS – niewydolność serca

OIOK – Oddział Intensywnej Opieki Kardiologicznej

OZW – Ostry Zespół Wieńcowy

PCI – przezskórna interwencja wieńcowa (percutaneous coronary intervention)

PD – opóźnienie ze strony pacjenta (patient delay)

PHF – fibrynoliza przedszpitalna (prehospital fibrinolysis)

PPCI – pierwotna przezskórna interwencja wieńcowa (primary percutaneous coronary interventions)

PPCI-Gn – pierwotna przezskórna interwencja wieńcowa przeprowadzana w Gnieźnie

PPCI-Po – pierwotna przezskórna interwencja wieńcowa przeprowadzana w Poznaniu

PR – pogotowie ratunkowe

PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

RCA – tętnica przednia zstępująca (right coronary artery)

RD – opóźnienie reperfuzji (reperfusion delay)

SD – opóźnienie systemowe (system delay)

SK – streptokinaza

STEMI – zawał z uniesieniem odcinka ST (ST-Elevation Myocardial Infarction)

TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction

TIT – całkowity czas niedokrwienia (total ischemic time)

TL – trombolityczna terapia (thrombolytic therapy)

TNK – tenekteplaza

t-PA – tkankowy aktywator plazminogenu (tissue plasminogen activator)

UFH – heparyna niefrakcjonowana (unfractionated heparin)

WIRE – Wielkopolski Rejestr Zawałów Serca (Wielkopolska REgional Registry)

1. Wstęp

1.1. Wprowadzenie

Zawał serca z uniesieniem odcinka ST jest następstwem zamknięcia tętnicy wieńcowej i w konsekwencji ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego prowadzącego do jego martwicy. Pierwsze 2-3 godziny są najbardziej dramatyczne dla chorego i decydują o obszarze trwałego uszkodzenia serca. Przywrócenie w tym czasie przepływu krwi w zamkniętej tętnicy może ograniczyć strefę zawału i przerwać dalsze rozchodzenie się fali martwicy. Po upływie 4–6 godzin obszar zawału jest praktycznie zdefiniowany.

Przedstawiona praca jest poszukiwaniem najbardziej optymalnego modelu leczenia zawału serca z uniesieniem odcinka ST w jego wczesnym okresie do 4 godzin od początku objawów u chorych leczonych w gnieźnieńskim szpitalu powiatowym w okresie od 1 stycznia 2002 do 31 grudnia 2011 roku. Inspiracją dla niej było wprowadzenie 15 października 2001 roku „Programu Leczenia Ostrych Zespołów Wieńcowych w Województwie Wielkopolskim” [1] i rozpoczęcie 1 stycznia 2002 roku gnieźnieńskiego rejestru ostrych zespołów wieńcowych. Założeniem wielkopolskiego programu było wdrożenie skutecznego i skoordynowanego leczenia reperfuzyjnego w ostrym zawale serca na terenie całego województwa. Zakładał on stosowanie pierwotnej angioplastyki wieńcowej (PPCI) w ośrodkach dyżurujących 24-godzinny na dobę u chorych z terenu powiatu poznańskiego. Chorym z pozostałego terenu województwa wielkopolskiego rekomendowano leczenie trombolityczne. Standardem leczenia trombolitycznego było stosowanie streptokinazy u wszystkich chorych do 12 godzin bez przeciwwskazań do leczenia fibrynolitycznego. Chorym do 70 roku życia, u których czas od początku objawów nie przekraczał 4 godzin, w ramach programu zalecano stosowanie tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA). Wszyscy chorzy po nieskutecznym leczeniu trombolitycznym mogli być kierowani na ratunkową angioplastykę (r-PCI) do oddalonych o 50 km ośrodków dyżurujących w Poznaniu. Planowe leczenie inwazyjne dotyczyło także chorych z grup wysokiego ryzyka po udanej trombolizie. W programie zalecano

rozpoczącie leczenia trombolitycznego w oparciu o t-PA w fazie przedszpitalnej. Program leczenia ostrych zespołów wieńcowych (OZW) na terenie Wielkopolski uwzględniał ostatnie wytyczne ACC/AHA z 1999 roku [2]. Zasady leczenia w kolejnych latach były modyfikowane i dostosowywane do nowych zaleceń towarzystw naukowych ESC i ACC/AHA.

Z całej grupy standardowo leczonych chorych w gnieźnieńskim szpitalu do rejestru zostali włączeni chorzy w wieku do 75 lat z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) i czasem bólu do 4 godzin od pierwszych objawów zawału.

W ciągu 10 lat obserwacji prowadzonego i nadzorowanego przeze mnie rejestru chorych stosowane były różne strategie reperfuzyjnego leczenia, zależne od zmieniających się wytycznych i możliwości ekonomicznych gnieźnieńskiego szpitala. W tym okresie zwiększył się dostęp do pierwotnego leczenia inwazyjnego dla gnieźnieńskich chorych, co było jednak związane z transportem do dyżurujących poznańskich szpitali. Generowało to istotne opóźnienie PPCI. W związku z dużymi trudnościami skrócenia czasu transportu, koniecznością było uwzględnienie leczenia trombolitycznego. Podjęte zostały zespołowe działania skutecznie zmierzające do szerokiego wprowadzenia fibrynolizy już w domu chorego i karetkach pogotowia ratunkowego (PHF). Wskutek zwiększenia liczby pracowni hemodynamicznych i poprawy dostępności do PPCI, staje się ona od połowy pierwszego dziesięciolecia XXI wieku dominującą strategią leczenia reperfuzyjnego wypierając stopniowo leczenie fibrynolityczne (FT). Pozostał problem opóźnień leczenia PPCI. Zagadnienie miało i ma do dzisiaj wymiar globalny. Pomimo obecnie stosunkowo gęstej sieci hemodynamik stale występują duże trudności w zmieszczeniu się w zalecanym oknie czasowym. Porównywanie różnych strategii leczenia w okresie prowadzonego rejestru było wielką lekcją pokory lekarskiej i skłaniało do poszukiwania najskuteczniejszego modelu leczenia chorych ze STEMI w szpitalu gnieźnieńskim. Konsekwencją prowadzonych analiz była ostatecznie wola budowy własnej pracowni hemodynamiki z 24-godzinnym dyżurem.

Przedstawione w dalszych rozdziałach wyniki pozwoliły znacząco zmniejszyć opóźnienia mechanicznego leczenia reperfuzyjnego (PPCI) w STEMI dla chorych z powiatu gnieźnieńskiego. Pomimo znacznego skrócenia czasu opóźnień nie wszyscy chorzy otrzymywali leczenie < 90 minut od pierwszego kontaktu medycznego (FMC).

W szczególności znaczna część chorych transportowanych z sąsiednich szpitali do naszej pracowni nie mieściła się w przyjętych czasowych założeniach, co czyni problem nadal istotnym. W obecnej pracy chciałbym przedstawić wyniki leczenia zawału serca w ujęciu pięciu odmiennych strategii stosowanych na przestrzeni 10 lat w szpitalu gnieźnieńskim.

1.2. Ewolucja leczenia reperfuzyjnego w STEMI. Jak zmieniały się wytyczne?

Leczenie fibrynolityczne dominowało w latach osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych XX wieku po ogłoszeniu wyników dużych klinicznych badań GISSI-1 (1986), ISIS-2 (1988) i GUSTO I (1993), które otwierały drogę do leczenia reperfuzyjnego w zawałe serca.

Fibrynoliza w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) stanowiła przełom terapeutyczny redukując względną śmiertelność w ostrym zawałe serca o blisko 50% i weszła jako standard leczenia do praktyki klinicznej na wiele lat. Leczenie najbardziej skuteczne było w pierwszych 4-6 godzinach zawału. Analiza badania GUSTO I [3] oraz meta-analiza FTT (1994) [4] opierająca się na 9 randomizowanych badaniach (n=22 151), określiły wysoką skuteczność leczenia w pierwszych 2 godzinach zawału i istotną skuteczność leczenia do 6 godzin. Z badań LATE (1993) i EMERAS (1993), w których poddano leczeniu trombolitycznemu 10.245 chorych z bólem powyżej 6 godzin wynikało, że rozpoczęcia leczenia trombolitycznego w przedziale od 6 do 12 godzin ma mniejszą, ale jeszcze uzasadnioną klinicznie korzyść [5, 6]. Natomiast leczenie powyżej 12 godzin zwiększało ryzyko powikłań nie redukując w widoczny sposób śmiertelności.

Boersma i wsp. [7] po przeanalizowaniu 50.246 chorych ze wszystkich badań (n=22) obejmujących badania powyżej 100 pacjentów, wykazał wysoką zależność przeżywalności

chorych od czasu opóźnienia rozpoczęcia leczenia reperfuzyjnego. Wczesne wdrożenie leczenia w pierwszej godzinie zawału pozwalało uratować około 60 chorych, ale wraz z opóźnieniem skuteczność jego szybko słabła. Najwyższą skutecznością wśród leków fibrynolitycznych cechował się tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA), stosowany w przyspieszonym wlewie w ciągu 90 minut z dożylnym wlewem heparyny niefrakcjonowanej (UFH), przywracając drożność naczynia nawet w ok. 80% (TIMI 2/3) i w ok. 54% dając przepływ TIMI 3, wobec 32% w przypadku wlewu streptokinazy.

W badaniu GUSTO I wykazano 14% względną i 1% bezwzględną redukcję śmiertelności w ramieniu t-PA względem standardowego leczenia streptokinazą (6,3% vs 7,3%, $p = 0,001$) [3]. Wyższa skuteczność leku wiązała się jednak ze wzrostem udarów mózgu w tym udarów krwotocznych (bezwzględny wzrost o 0,2% co oznacza 2 udary więcej na 100 leczonych).

W badaniu ASSENT 2 (1999) [8] porównywano leczenie przy użyciu t-PA i nowego fibrynolityku tenekteplazy (TNK-tPA) wykazując równowagę obu leków. Zaobserwowano porównywalną śmiertelność (6,15% vs 6,18%) przy podobnej liczbie udarów krwotocznych (0,94% vs 0,93%) ale większej liczbie poważnych krwawień pozaczaszkowych w ramieniu TNK (4,66% vs 5,94% $p = 0,0002$). Badanie ASSENT 3 (2001) [12] dowiodło wyższej skuteczności leczenia TNK w skojarzeniu z heparyną drobnocząsteczkową (LMWH) w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną (UFH), przy podobnym profilu bezpieczeństwa dla obydwu. TNK okazała się bardzo praktyczna w użyciu, albowiem lek podawany był „z ręki” w iniekcji dożylniej w ciągu 5-10 sekund i tym samym był przyjaznym lekiem do stosowania w fazie przedszpitalnej. Świadomość narastającego w czasie obszaru martwicy niedokrwionego mięśnia sercowego skłaniała do podejmowania działań przyspieszających reperfuzję mięśnia sercowego. Pierwsze, większe badania w fazie przedszpitalnej przeprowadzone na początku lat dziewięćdziesiątych XX wieku EMIP (1993), MITI (1993) i GREAT (1994) skupiające łącznie 6.140 chorych potwierdziły założenie, im szybciej wdrożymy leczenie trombolityczne tym większa protekcja mięśnia sercowego „TIME is

muscle” [6]. Największe zmniejszenie opóźnienia leczenia uzyskano w badaniu GREAT. Skrócenie czasu od wystąpienia objawów do podania leku o 139 minut spowodowało obniżenie śmiertelności wewnątrzszpitalnej z 11,5% do 6,7% (48 chorych uratowanych na 1000 leczonych) [6]. Morrison LJ. opublikował metaanalizę 6 badań stosujących fibrynolizę w fazie przedszpitalnej. Analizując grupę 6.434 chorych wykazał istotną redukcję względnego ryzyka zgonu o 17% i bezwzględną o 2% [10]. Oszacowany czas od pierwszych objawów do rozpoczęcia leczenia w okresie przedszpitalnym wyniósł 104 minuty, a w szpitalu 162 minuty. Różnica 58 minut była istotna statystycznie ($p=0,007$). W 2002 roku ogłoszono wyniki kolejnego badania w fazie przedszpitalnej ASSENT 3 PLUS z zastosowaniem TNK w połączeniu z LMWH lub alternatywnie z UFH [11,12]. Mediana czasu od pierwszych objawów do rozpoczęcia leczenia wyniosła 115 minut, a przyspieszenie leczenia względem fazy szpitalnej ASSENT 3 wyniosło 45 minut [11,13]. Ponad połowa chorych (53%) otrzymała leczenie reperfuzyjne w pierwszych 2 godzinach, wobec niespełna 30% w ASSENT 3. W grupie TNK z deltaparyną przepływ TIMI 2/3, oceniany angiograficznie pomiędzy 4-7 dniem, osiągnęło 86,6% chorych, w tym 69,3% TIMI 3. Śmiertelność 30-dniowa wyniosła 6,7%.

Równoległe i szybko rozwijały się metody mechanicznej reperfuzji. Od czasu pierwszej angioplastyki balonowej (PCI) wykonanej przez A. Gruntzig w 1977 roku do 1982 roku zarejestrowano już 3.079 chorych poddanych planowej angioplastyce. W 1986 roku Rentrop wykonując pierwszą angioplastykę w zawale serca z uniesieniem odcinka ST otworzył dynamiczny rozwój mechanicznej strategii reperfuzyjnej w ostrych zespołach wieńcowych. Pierwsze wyniki ze względu na znaczną ilość powikłań nie były zadawalające pomimo zdecydowanie częstszego uzyskiwania przepływu TIMI 3. Niepowodzenia podczas zabiegu PCI (dyssekcje), wymagające wsparcia kardiochirurgicznego, znaczna częstość wczesnej zakrzepicy w pierwszej dobie (brak właściwego leczenia przeciwplatekowego), wysoki odsetek restenoz dochodzący do 30-50% (angioplastyka bez stentowania), a także

nieprzekonywujące wyniki dużych badań porównujących PCI z FT, pozwoliły zachować dominującą rolę trombolizie w kolejnych wytycznych ACC/AHA z 1996 roku [14].

Lata dziewięćdziesiąte XX wieku i pierwsze lata XXI wieku to liczne badania i metaanalizy porównując mechaniczną i farmakologiczną strategię reperfuzyjną. W badaniu PAMI-I (1993) [15] porównywano leczenie trombolityczne streptokinazą z PPCI w dwóch grupach po 395 chorych wykazując nieistotną przewagę PPCI w zakresie śmiertelności (6,5% vs 2,6%, $p=0,06$) oraz ponownych zawałów serca w okresie szpitalnym (6,5% vs 2,6%).

Duże wieloośrodkowe badanie GUSTO IIb (1997) [16] porównujące trombolizę (t-PA) z pierwotną angioplastyką u 1138 chorych z zawałem serca do 12 godzin od początku objawów, nie wykazało przewagi PCI nad FT w zakresie śmiertelności 30-dniowej (6,5% vs 7,0%, $p=0,37$), a złożony punkt końcowy (zgon, zawał nie zakończony zgonem i udar mózgu prowadzący do niesprawności) wykazujący pierwotnie istotną przewagę PCI po 6 miesiącach utracił istotność (14,1% vs 16,1%, $p = ns$). Nie wykazano także przewagi angioplastyki nad trombolizą w rejestrze MITI (1996) [17]. Spośród 12.331 chorych w analizie uwzględniono 1.050 chorych leczonych angioplastyką i 2.095 chorych leczonych trombolitycznie. W podgrupie chorych wysokiego ryzyka (według kryteriów badania PAMI) nie stwierdzono znamiennej różnicy w śmiertelności wewnątrzszpitalnej i długoterminowej. Wprowadzenie w pierwszej połowie lat dziewięćdziesiątych do angioplastyki stentów Palmaz – Schatz poprawiło wyniki leczenia redukując głównie restenozę do poziomu 15-20 % [18], a dodanie tiklopidyny do kwasu acetylosalicylowego, a później kłopidogrelu i częstsze stosowanie inhibitorów IIb/IIIa zmniejszyło ryzyko wczesnej zakrzepicy w stencie. Badania BENESTENT (1994) i STRESS (1996) oraz PAMI-STENT (1997) [19,20,21] pokazały korzystne wyniki stentowania naczyń.

EC. Keeley w metaanalizie 23 randomizowanych badań [22] porównujących pierwotną angioplastykę z trombolizą wykazała znamienne przewagę PCI w redukcji śmiertelności krótkoterminowej (7% vs 9%, $p= 0,0002$) i złożonego punktu końcowego definiowanego jako

sumę zdarzeń obejmujących zgon, zawał nie zakończony zgonem i udar mózgu (8% vs 14%, $p < 0,0001$). Istotna przewaga PCI utrzymywała się w obserwacji odległej 6 – 18 miesięcy.

Z upływem czasu PCI zdobywała coraz więcej zwolenników. Amerykański rejestr NRMI (1,2,3) obejmujący lata 1990 – 1999, analizujący łącznie 1.514.292 chorych z zawałem serca, wykazał w kolejnych latach wzrost częstości stosowania angioplastyki. Wśród chorych z uniesieniem odcinka ST objętych drugą i trzecią fazą rejestru (1994 – 1999) częstość stosowania fibrynolizy zmniejszyła się z 59,1% do 47,9%, a częstość wykonywania PCI zwiększyła się z 11,8% do 24,4% [23,24]. Podobne tendencję wykazano w innych dużych rejestrach (GRACE, MITRA, MIR, MITI, EHS-ACS I) [25-28]. Pierwotna angioplastyka w uaktualnionych wytycznych ACC/AHA w 1999 roku [2] uzyskała status równoważnej, a wśród chorych z wysokim ryzykiem lepszej strategii reperfuzyjnej. Wraz z przybywającą liczbą badań porównawczych i wyników rejestrów potwierdzających wysoką jej skuteczność, PCI staje się najbardziej preferowaną metodą leczenia OZW. Znajduje to odbicie w wytycznych ESC w 2003 roku [30]. Pomimo znacznie zwiększonej dostępności do PPCI, pozostawał nierozwiązany problem opóźnienia leczenia reperfuzyjnego związanego z transportem chorego do właściwego szpitala z możliwością wykonania PCI. Wytyczne ESC i ACC/AHA z 2004 [31] szczegółowo definiowały przedziały czasowe możliwych do zaakceptowania opóźnień, wyznaczając dla reperfuzji mechanicznej opóźnienie do 90 minut od FMC do udrożnienia tętnicy odpowiedzialnej za zawał (DTBT), a także 30 minut do rozpoczęcia leczenia trombolitycznego (DTNT) [2,]. Już w badaniu GUSTO IIb (1999) wykazano istotnie mniejszą śmiertelność jeżeli PCI wykonano w czasie do 60 minut od prezentacji zawału w oddziale ratunkowym (ER) i wyższą śmiertelność, gdy PCI wykonywano powyżej 90 minut (1,0% vs 6,4%) [20]. Z ogólnoswiatowego rejestru GRACE obejmującego analizą 10.954 chorych w okresie od 1999 do 2006 roku [33] wynikało, że 42% chorych leczonych PPCI nie zmieściło się w akceptowalnym opóźnieniu do 90 minut. Opóźnienia dotyczyły także 52% chorych leczonych fibrynolitycznie, którzy nie otrzymali

leczenia w zalecanym czasie 30 minut od pierwszego kontaktu medycznego. E. Boden i wsp. (2007) w analizie NRMI 3,4 [34] wykazali, że tylko 46% chorych ze STEMI leczonych w „pierwszym szpitalu” (transport bezpośredni) z możliwością wykonania PCI miało przeprowadzony zabieg PCI do 90 minuty, a spośród 4.278 chorych wymagających transportu do szpitala „drugiego” (transport pośredni) z możliwością leczenia inwazyjnego, tylko 4,2% było leczonych w ciągu 90 minut i 15% w ciągu 120 minut. W tym samym rejestrze NRMI McNamara, w grupie 29.222 chorych ze STEMI poddanych PCI, wykazał istotną zależność pomiędzy czasem opóźnienia „door-to-balloon time” (DTBT) a wewnątrzszpitalną śmiertelnością ($p < 0,01$). Najniższą śmiertelność 3,0% mieli chorzy poddani PCI < 90 min. We wzrastających co 30 min. przedziałach opóźnień śmiertelność wynosiła odpowiednio 4,2%, (120 min) ,7% (150 min) i 7,4% gdy opóźnienie przekraczało 150 min [35].

Do podobnych wniosków doszedł R. Brodie i wsp. analizując 2.322 chorych. Im dłuższy DTBT, tym istotnie wyższa śmiertelność. Przy opóźnieniu PCI > 3 godzin, śmiertelność sięgała 12,2% [36]. G. De Luca w badaniu ZWOLLE (2003) [37] wykazał, że nie tyle DTBT, lecz całkowity czas niedokrwienia mięśnia sercowego ma większe znaczenie, a czas powyżej 4 godzin jest niezależnym predyktorem śmiertelności 1-roczej. Przedłużony czas niedokrwienia serca, po mechanicznym udrożnieniu tętnicy (IRA), istotnie wpływał na gorszą perfuzję mięśnia sercowego (MBG) korelującą ze stopniem jego uszkodzenia [38].

E. Boersma w metaanalizie 22 badań opublikowanych w latach 1990 – 2002 obejmujących 6763 pacjentów leczonych PCI lub FT [39], wykazał wzrost śmiertelności wraz z wydłużającym się czasem od początku bólu do reperfuzji. Śmiertelność wzrastała istotnie w terapii trombolitycznej ($p < 0,001$) i wykazywała trend wzrostowy w PCI ($p = 0,06$). Badania obserwacyjne dowiodły, że pierwsze 2-3 godziny są najważniejsze dla niedokrwionego mięśnia sercowego. F. Zijlstra ze wsp. [40] na podstawie metaanalizy 10 randomizowanych badań ($n = 2.635$) wykazał, że opóźnienie leczenia ma szczególne znaczenie dla reperfuzji farmakologicznej, które jest najbardziej istotne do 2 godzin od początku objawów, natomiast

opóźnienie leczenia powyżej 2 godzin nie ma aż tak dramatycznego wpływu przy zastosowaniu reperfuzji mechanicznej. Pierwsze 2 godziny zawału nazwano „złotym okresem dla ratowania mięśnia sercowego”. Wczesne zastosowanie reperfuzji trombolitycznej w pierwszych 2 godzinach od początku bólu w okresie przedszpitalnym w badaniu CAPTIM (2002) [42] skutkowało istotnie niższą śmiertelnością 30-dniową w porównaniu z PPCI 2,2% vs 5,7%, $p=0,058$ (różnica do PPCI 55 minut). Przewaga utrzymała się po 1 roku (3,0% vs 7,4%) i po 5 latach (5,8% vs 11,1%) i była istotna statystycznie [43]. U chorych z objawami powyżej 2 godzin lepsza była PPCI.

Podobne metodologicznie do siebie randomizowane badania PRAGUE-2 (2002) [44] i DANAMI-2 (2003) [45], w których także porównywano obydwie strategie (PPCI/FT) nie wykazały przewagi w zakresie śmiertelności w żadnej z nich, gdy czas do początku objawów nie przekraczał 3 godzin. W badaniu PRAGUE-2 śmiertelność 30-dniowa w tej grupie wyniosła 7,3% PPCI vs 7,4% FT. Wyniki były zbliżone w badaniu DANAMI-2. PPCI zyskiwała natomiast istotną przewagę nad FT przy dłuższym czasie całkowitego niedokrwienia >3 godzin. Złożony punkt końcowy (zgon, ponowny zawał i udar mózgu) premiował PPCI, głównie z powodu istotnie częstszej reinfarktyzacji w grupie fibrynolizy. Opóźnienie PPCI (DTBT) w obydwu badaniach przekraczało 90 minut, większe w DANAMI-2 wyniosło 111 minut (mediana) [46]. Andersen wykazał, że transport chorych do szpitala dysponującego leczeniem PCI nawet przy opóźnieniu leczenia do 120 min od FMC daje lepsze wyniki niż leczenie fibrynolityczne w miejscowym szpitalu. Wyniki powyższych badań miały wpływ na nowe amerykańskie wytyczne ACC/AHA w 2004 roku [31] i ESC w 2005 roku [47]. Leczenie PPCI i FT było traktowane równorzędnie do 3 godzin od początku bólu. Powyżej 3 godziny zalecano PCI z dopuszczalnym opóźnieniem 90 – 120 minut. W 2006 roku DS. Pinto [48] analizując 192.509 chorych z bazy danych NRMI 2,3,4 określił względny czas opóźnienia leczenia PCI na 114 minut, którego przekroczenie zwiększało istotnie ryzyko zgonu w grupie PCI. Był on krótszy dla pacjentów młodszych do

65 roku życia z zawałem ściany przedniej i objawami trwającymi poniżej 2 godzin (do 40 minut) i dłuższy dla starszych powyżej 65 roku życia, z zawałem ściany innej niż przednia i czasem trwania objawów ponad 2 godziny (do 179 minut) [48]. Mimo stale zwiększającej się liczby chorych leczonych zgodnie z wytycznymi dopuszczającymi opóźnienie DTBT nawet do 120 minut, znaczna ich część nie mieściła się w wyznaczonym przez wytyczne oknie czasowym [50] i zdecydowanie u zbyt małej części chorych otwierano IRA w pierwszych 2 godzinach od początku objawów zawału [49].

Nową drogą poszukiwań przyspieszenia reperfuzji były próby zastosowania torowanej angioplastyki, której założeniem była wczesna reperfuzja przy pomocy leczenia trombolitycznego na miejscu i natychmiastowy transport do szpitala z możliwością wykonania PCI. Opublikowane w 2005 roku kanadyjskie badanie CAPITAL-AMI [51] wydawało się potwierdzać przyjęte założenia. Do badania włączono 170 pacjentów ze STEMI do 6 godzin z grupy wysokiego ryzyka. Chorzy otrzymujący leczenie trombolityczne (TNK) i następnie kierowani na natychmiastowe badanie angiograficzne i PCI odnieśli większą korzyść niż chorzy leczeni tylko trombolitycznie. Punkt końcowy (zgon, ponowny zawał, nawrót dławicy i udar mózgu) oceniany po 6-ciu miesiącach od randomizacji wystąpił w tej grupie istotnie rzadziej 11,6% vs 24,4%, $p=0,04$. Nawroty dławicy występowały znamienne częściej w grupie chorych leczonych zachowawczo 20,7% vs 8,1%, $p=0,03$. Nie obserwowano natomiast znaczącej różnicy w zakresie śmiertelności, udarów i powikłań krwotocznych. Toczące się niemal w tym samym czasie badanie ASSENT-4-PCI (2006) miało potwierdzić wyniki CAPITAL-AMI. Niestety badanie ASSENT- 4-PCI [52], w którym torowano PCI pełną dawką TNK, zostało przedwcześnie przerwane ze względu na istotnie większą śmiertelność wewnątrzszpitalną w grupie ułatwionej angioplastyki (6% vs 3%) oraz powikłania krwotoczne. Mimo, iż śmiertelność 90-dniowa nie miała istotnej przewagi (6,7% vs 4,9%, $p=0,12$), to złożony punkt końcowy (śmiertelność, zastoinowa niewydolność serca i wstrząs kardiogeny) różnił się nadal istotnie (18,6% vs 13,4%, $p=0,004$). Zwrócono jednak

uwagę, że leczenie trombolityczne rozpoczynane już w ambulansie (TNK) a następnie PCI wykonane w szpitalu dawało nieistotnie korzystniejsze wyniki śmiertelności 90-dniowej, niż samo PPCI (3,1% vs 4,1%). Porównywalnie w tym względzie wypadli chorzy transportowani ze szpitali komunalnych do ośrodków PCI (5,2% vs 4,8%) co sugerowało, że większy odstęp czasu pomiędzy obydwoma procedurami może korzystnie wpływać na wyniki końcowe. Jednakże ostateczne wnioski z powyższego badania nie były korzystne dla torowania PCI pełną dawką tenekteplazy i po tym badaniu ta strategia nie uzyskała rekomendacji towarzystw naukowych.

W 2006 roku Keeley EC. ze wsp. [53] opublikowała kolejną metaanalizę 17 badań porównujących torowaną PCI (n=2 237) z PPCI (n=2 267). Śmiertelność w grupie torowanej PCI była istotnie wyższa (5% vs 3%, p=0,04), zwłaszcza przy torowaniu pełną dawką fibrynolityku (6% vs 4%, p=0,04), natomiast torowanie inhibitorami IIb/IIIa nie zwiększało śmiertelności (3% vs 3%). PPCI wiązała się z mniejszą liczbą powikłań krwotocznych i udarów mózgu. Podczas kongresu w Wiedniu w 2007 roku przedstawiono wyniki długo oczekiwanego badania FINESSE [54], które miało rozstrzygnąć kwestię torowania.

W badaniu porównywano PPCI z dwiema strategiami torowania: kombinacją ½ dawki reteplazy i pełnej abciximabu oraz samym abciximabem. Mediana czasu od podania pierwszego bolusa leku do balonu we wszystkich trzech grupach wyniosła 90 minut, a czasu od FMC do balonu 2,2 godziny. Nie wykazano istotnych różnic w 90-dniowej obserwacji zarówno w zakresie śmiertelności (4,5% vs 5,5% vs 5,2%, p=0,49) jak i w zakresie złożonego punktu końcowego (10,7% vs 10,5% vs 9,8%, p=0,55). W grupie torowanej PCI wystąpiło istotnie więcej dużych powikłań krwotocznych. Pomimo rozczarowania wynikami badania, analiza podgrupy chorych włączonych do badania poza ośrodkami PCI, z dłuższym czasem transportu, wykazała korzystny trend zwłaszcza w przypadku torowania samym abciximabem. Spostrzeżenia te potwierdziły się w badaniu EUROTRASFER (2007) [55], w którym wczesne podanie abciximabu przyniosło istotną redukcję zarówno śmiertelności

30-dniowej (3,85% vs 7,52%, $p=0,01$), jak i złożonego punktu końcowego – zgonu, ponownego zawału i pilnej rewaskularyzacji (5,50% vs 10,31%, $p=0,004$). Ostatecznie badanie FINESS negatywnie podsumowało torowaną fibrylizację PCI, chociaż w komentarzach zwracano uwagę, że badanie to nie obejmowało chorych o najwyższym ryzyku sercowo-naczyniowym, dla których wczesna reperfuzja ma największe znaczenie. Chorzy ze STEMI do 12 godzin, z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym byli uczestnikami badania CARESS-in-AMI (2007) [56] ogłoszonym w tym samym czasie. W tym badaniu porównano rutynowe wykonywanie PCI po leczeniu trombolitycznym, ze standardowo stosowaną wówczas opcją ratunkową (r-PCI). Chorzy włączani byli w ośrodkach nie dysponujących PCI. Średni czas od podania połowy dawki reteplazy i abciximabu do koronarografii wyniósł 136 minut (2,3 godziny), a więc później niż w badaniu FINESS. Główny, złożony, 30-dniowy punkt końcowy obejmujący zgon, ponowny zawał i oporną dławicę, wyniósł 4,1% w grupie torowanej i 11,1% w grupie r-PCI, $p=0,001$. Ponowna analiza wcześniejszych badań SIAM-3 (2003) [57], GRACIA-1 (2004) [58], CAPITAL-AMI (2005) [51] i WEST (2006) [60], w których PCI wykonywano po fibrylizacji z opóźnieniem, (mediany wynosiły odpowiednio 3,5 - 16,7 - 1,5 - 4,9 godz.) [61] wykazała korzyści z takiego postępowania. Leczenie inwazyjne PCI po leczeniu trombolitycznym przeprowadzone z kontrolowanym opóźnieniem, w odróżnieniu od torowanej PCI, określono mianem leczenia farmako-mechanicznego. Opóźnienie PCI (> 3 godzin) pozwalało znacznie obniżyć poziom powikłań krwotocznych, co było zrozumiałe zważywszy na agresywne leczenie fibrynolityczne i antytrombotyczne oraz dużą aktywację układu krzepnięcia w pierwszych godzinach leczenia zawału serca.

W wytycznych ESC z 2008 roku zalecano wykonanie PCI po skutecznej fibrylizacji w oknie czasowym od 3 do 24 godziny (klasa zaleceń IIa, A). Chorym z objawami zawału do 2 godzin, jeżeli PCI nie jest możliwe do przeprowadzenia w ciągu 90 minut, powinno się rozważyć zastosowanie fibrylizacji (IA), najlepiej w fazie przedszpitalnej (IIa A). Zalecenia te zostały podtrzymane w nowych wytycznych ESC z 2012 roku [62], w których jeszcze

mocniej wyakcentowano skrócenie czasu do reperfuzji (<60 minut) u chorych wysokiego ryzyka z bardzo wczesną prezentacją zawału (< 2 godzin). Torowana fibrylizacją PCI nie uzyskała akceptacji w żadnych dotychczasowych zaleceniach towarzystw naukowych (III A). Natomiast w grupie chorych bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego może być rekomendowane wczesne torowanie inhibitorami GP IIb/IIIa abciximabem.

De Luca i wsp. w metaanalizie 11 randomizowanych badań (2005) obejmujących 27 115 chorych wykazali korzyść z zastosowania inhibitorów GP IIb/IIIa w redukowaniu ponownego zawału serca oraz 30-dniowej śmiertelności w grupie leczonej angioplastyką [63]. W kolejnej metaanalizie tego autora z 2009 roku [64] obejmującej 16 randomizowanych badań (n=10 085), uwzględniającej nowsze badania z zastosowaniem uderzeniowych dawek kłopidogrelu (BRAVE-3 [65], HORIZONS-AMI [66], On-TIME 2 [67]), oraz w metaanalizie EGYPT-ALT (2011) [68] oceniającej 722 chorych z 7 badań, wykazano zasadność wczesnego stosowania abciximabu w okresie przedszpitalnym. Badacze na podstawie wykreślonej krzywej meta-regresji przedstawiającej korzyści i ryzyko z zastosowania inhibitorów GP IIb/IIIa, wnioskowali, by ta grupa leków była ograniczona jedynie do chorych o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym ze względu na wzrost powikłań krwotocznych. Również D. Dudek w badaniu EUROTRASFER (2007) [55] podkreślał korzyści z przedszpitalnego rozpoczęcia leczenia abciximabem. Zalecenia ESC z 2012 [62] roku zalecają stosowanie inhibitorów GPIIb/IIIa głównie jako leczenie ratunkowe podczas zabiegu PCI, jeżeli obecne są duże skrzepliny oraz gdy nie udało się uzyskać właściwego przepływu po udrożnieniu naczynia wieńcowego (IIa C). Dopuszczają ich stosowanie we wczesnym okresie jedynie u chorych wysokiego ryzyka, którzy są transportowani do innego szpitala (IIb, B), jak również rutynowe ich podawanie w pracowni hemodynamiki (IIb B). Znaczenie kliniczne inhibitorów IIb/IIIa zmalało w chwili upowszechnienia doustnej, podwójnej terapii przeciwplatekowej, jak również po dobrych wynikach leczenia biwalirudyną [66].

Zastosowanie kłopidogrelu w leczeniu choroby niedokrwiennej serca, a w szczególności ostrych zespołów wieńcowych, poprawiło skuteczność terapii przeciwplatekowej w dużej mierze ograniczając konieczność stosowania inhibitorów GP IIb/IIIa. Zachęcające wyniki badania CURE (2001) [69] obejmujące 12 562 chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST rozpoczęły okres powszechnego stosowania kłopidogrelu w leczeniu choroby wieńcowej. Lek w dawce nasycającej 300 mg i następnie kontynuowany 75 mg/dobę istotnie zmniejszył występowanie wczesnego złożonego punktu końcowego (zgon, zawał i udar mózgu) w obserwacji 30-dniowej 4,3% vs 5,4%, $p < 0,004$ i ostatecznie w całym badaniu 9,3% vs 11,4%, $p < 0,001$. Drugorzędowy punkt końcowy, uwzględniający dodatkowo nawrót niedokrwienia występował także znamienne rzadziej w grupie kłopidogrelu 15,5% vs 18,8%, $p < 0,001$ [69] a istotna różnica zarysowała się już w pierwszych dniach obserwacji. Analiza podgrupy 2 658 chorych, których poddano PCI, znana jako badanie PCI-CURE [71], wykazała znamiennej redukcję 30-dniowego złożonego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, konieczność pilnej rewaskularyzacji) w grupie kłopidogrelu 4,5% vs 6,4% , $p = 0,03$. W badaniu CREDO (2002) [72] obejmującym 2 116 chorych spośród których 2/3 miało pilne wskazania do PCI z powodu zawału serca lub niestabilnej choroby wieńcowej wykazano, że podanie dawki 300 mg w dłuższym czasie niż 6 godzin przed zabiegiem PCI prowadziło już w okresie 28 dni do znaczącej redukcji ($p = 0,051$) punktu końcowego (zgon, zawał, konieczność ponownej rewaskularyzacji) w przeciwieństwie do chorych, którym podano lek w czasie krótszym niż 6 godzin przed PCI. Wszyscy chorzy uczestniczący w tym badaniu, którzy poza ASA otrzymywali kłopidogrel, odnieśli istotną korzyść w obserwacji 1-roczonej w postaci względnej 26,9% i bezwzględnej 3% redukcji złożonego punktu końcowego (zgon, zawał serca, udar mózgu, $p = 0,02$). Z analizy Mullera i wsp. [73] wynikało, że dawka 300 mg osiąga terapeutyczny poziom blokady płytek dopiero po około 6 godzinach. Większa jednorazowa dawka 600 mg znacznie szybciej osiągała ten poziom, bo już po 2 godzinach. Ma to istotne znaczenie gdy sytuacja kliniczna wymusza pilną

interwencję. Skuteczność działania obydwu dawek porównano w badaniu ARMYDA-2 (2005) [74] do którego zakwalifikowano chorych poddanych PCI ze stabilną i niestabilną chorobą wieńcową. Złożony 30-dniowy punkt końcowy (zgon, zawał i konieczność ponownej rewaskularyzacji) wystąpił istotnie rzadziej w grupie chorych z dawką 600 mg (4 vs 12%, $p < 0,04$). W tej grupie stwierdzono również istotnie mniejszy wyciek enzymatyczny (CK-MB, Troponiny, Mioglobiny). W badaniu ALBION (2005) [75] testowano dawki 300, 600 i 900 mg. Obydwie większe dawki skuteczniej blokowały płytki, jednakże dawka 900 mg nie była istotnie lepsza od 600 mg. Najprawdopodobniej przyczyną braku znaczącej różnicy przy dalszym zwiększaniu jednorazowej dawki jest ograniczenie pojemności absorpcji jelitowej i szybkości metabolizmu leku. Obserwacje te potwierdzono w badaniu ISAR-CHOICE (2005) [77] badając poziom leku i jego metabolitu we krwi oraz odpowiedź płytek na czynnik agregujący ADP. Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy dawką 600 i 900 mg w żadnym z powyższych pomiarów, a poziom leku i jego metabolitu tylko nieznacznie uległ podwyższeniu. W badaniu CURRENT OASIS 7 (2010) [78] podwójna dawka kłopidogrelu 2 x 75 mg/dobę po PCI przez 7 dni, a później 1 x 75 mg, spowodowała w obserwacji 30-dniowej redukcję MACE z 4,5 do 3,9%, $p = 0,039$ a także istotnie mniej zakrzepicy w stencie (1,3% vs 0,7%, $p = 0,0001$), ale równocześnie obarczona była większą liczbą powikłań krwotocznych (1,6% vs 1,1%, $p = 0,009$). DM. Larson i wsp. [79] wykazali, dzieląc 2 014 chorych ze STEMI poddanych PCI na trzy grupy „czasowe” (mediany 63 min, 94 min, 123 min.) związane z odległością od szpitala PCI i upływem czasu od rozpoczęcia leczeniem kłopidogrelem do PCI, że wcześniej podana uderzeniowa dawka kłopidogrelu 600 mg (pre-treatment) zniżyła częstość ponownych zawałów serca i zakrzepicy w stencie nie wpływając istotnie na wzrost śmiertelności wczesnej i odległej. PJ. Vlaar i wsp. w metaanalizie 26 randomizowanych badań obejmujących 8 429 chorych ze STEMI poddanych PCI [80], jak również S. Koul i wsp. w szwedzkim rejestrze SCAAR (2003-2008) obejmującym 13.847 chorych potwierdzili, że wczesne podanie kłopidogrelu w okresie

przedszpitalnym poprawia rokowanie chorych, zmniejsza zakrzepicę w stencie i ponowny zawał [81]. Badanie CLARITY-TIMI 28 (2005), dotyczące 3.491 chorych ze STEMI leczonych fibrynolitycznie [82,83], wykazało istotne korzyści z zastosowania dawki uderzeniowej 300 mg i podtrzymującej 75 mg/dobę przez 30 dni. Uzyskano 20% względną redukcję złożonego punktu końcowego (zgon, ponowny zawał, konieczność pilnej rewaskularyzacji z powodu nawrotu niedokrwienia) 14,1 vs 11,6%, $p=0,03$. W grupie leczonej kłopidogrelem istotnie częściej utrzymywano drożność tętnicy dozawałowej po skutecznym leczeniu fibrynolitycznym. Chińskie badanie COMMIT/CCS-2 opublikowane w tym samym roku [84] objęło 45 852 chorych ze STEMI do 24 godzin leczonych fibrynolitycznie. Chorym nie podawano dawki nasycającej kłopidogrelu zaczynając i kontynuując leczenie dawką 75 mg na dobę w okresie hospitalizacji. W tym przypadku również uzyskano istotne obniżenie śmiertelności w grupie eksperymentalnej 8,1 vs 7,5%, $p=0,03$ oraz znamiennej redukcję zgonów i ponownych zawałów serca z 10,1 vs 9,2%, $p=0,002$. Uderzeniowa dawka 600 mg zalecana chorym poddawany PCI uzyskała po raz pierwszy rekomendacje w wytycznych ESC w 2005 roku [47] i została utrzymana w wytycznych 2008 i 2012 roku. Rekomendowano możliwie jak najwcześniejszego podania leku przed PCI. W wytycznych ESC z 2008 roku [86], w oparciu o protokół badania CLARITY, chorym leczonym fibrynolitycznie, zalecano dawkę wysycającą 300 mg z kontynuacją leczenia 75 mg/dobę. Wyniki wieloośrodkowego badania TRITON-TIMI 38 (2007) obejmującego 13 608 chorych z OZW otworzyły drogę dla nowego inhibitora receptora płytkowego P2Y₁₂ prasugrelu [87-89]. Porównywany z kłopidogrelem prasugrel, spowodował 19% redukcję złożonego punktu końcowego zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca i udaru mózgu (9,9 vs 12,1%, HR 0,81, $p < 0,001$). Prasugrel działał szybciej i silniej blokował płytki. Obydwa leki wiązały się trwale z receptorem. Silniejsze działanie prasugrelu wiązało się jednak z większą ilością ciężkich krwawień (2,4 vs 1,8%, HR 1,32, $p=0,03$). Skuteczniejszym także od kłopidogrelu okazał się kolejny nowy inhibitor receptora

ADP P2Y12 tikagrelor oceniany w badaniu PLATO (2009) [90,91] obejmującym 18.624 chorych z OZW wśród których, podobnie jak w poprzednim badaniu, ponad 1/3 stanowili chorzy ze STEMI. Względna redukcja złożonego punktu końcowego (Zgon sercowo-naczyniowy, ponowny zawał serca i udar mózgu) wyniosła 16% przy wysokim poziomie istotności 9,8% vs 11,7%, $p < 0,001$. Tikagrelol w przeciwieństwie do kłopidogrelu i prasugrelu odwracalnie blokuje receptor P2Y12. Bardzo szybko osiąga terapeutyczny poziom blokady płytek. Po 30 minutach od podania powoduje zahamowanie agregacji około 41% płytek. Pomimo dużych swoich zalet, stosowanie jego łączyło się z istotnie większą ilością ciężkich krwawień nie związanych z zbiegami. U części chorych występowała duszność i przemijające bradykardie z pauzami do 3 sek. Podłożem tych objawów może być zwiększony poziom adenozyiny wskutek blokowania przez tikagrelor deaminazy adenozyiny [93]. Uważa się, że adenozyina może wpływać korzystnie na przepływ wieńcowy. Obecnie prowadzone są dalsze badania nad plejotropowym działaniem tikagreloru. W nowych wytycznych ESC z 2012 roku obydwie leki uzyskały wysoką rekomendację klasy I B u chorych z OZW poddawanych PCI. Kłopidogrel otrzymał zalecenia klasy I C.

Niewątpliwie bardzo ważnym lekiem wspomagającym reperfuzję jest heparyna. Lek aktywuje antytrombinę III, silnego inhibitora trombiny i słabego inhibitora czynników krzepnięcia Xa – XIIa. Jest niezbędna w leczeniu z użyciem fibrynolityków jak i w PCI. Skuteczność jej, jako leku wspomagającego leczenie OZW była potwierdzona w wielu badaniach. Zadaniem jej jest utrzymanie drożności naczynia po jego otwarciu. W badaniach ASSENT 3, ASSENT 3 Plus i EXTRACT TIMI 25 porównywano skuteczność i bezpieczeństwo UFH z LMWH (enoxaparyną) u chorych ze STEMI leczonych fibrynolitycznie. W obu przypadkach enoxaparyna skuteczniej zapobiegała nawrotom niedokrwienia serca, jednak kosztem nieco liczniejszych powikłań krwotocznych. W badaniu EXTRACT-TIMI 25 (2006) [94,95], do którego zrandomizowano 20 506 chorych główny punkt końcowy (zgon i zawał serca) wystąpił w grupie enoxaparyny istotnie rzadziej 9,9% vs 12%, $p < 0,001$. Przewaga

utrzymywała się nadal, gdy punkt końcowy rozszerzono o krwawienie śródczaszkowe nie zakończone zgonem 10,1% vs 12,2%, $p < 0,001$ lub o poważne krwawienie nie zakończone zgonem 11,0% vs 12,8%, $p < 0,001$.

Tenekteplazę, enoxaparynę, ASA i kłopidogrel zastosowano w dużym, wielośrodkowym badaniu STREAM (2013) [96]. To bardzo interesujące badanie testujące strategię reperfuzji farmako-inwazyjnej względem PPCI u 1892 chorych ze STEMI z początkiem objawów do 3 godzin, miało protokół zgodny z aktualnymi wytycznymi ESC/AHA/ACC. W fazie przedszpitalnej stosowano TNK w połączeniu z enoxaparyną i kłopidogrelem w dawce nasycającej 300 mg. PCI wykonywano pomiędzy 6 a 24 godziną od rozpoczęcia leczenia farmakologicznego. Złożony 30-dniowy punkt końcowy (zgon, wstrząs kardiogeny, niewydolność serca i ponowny zawał serca) był nieznamiennie lepszy w grupie fibrynolizy 12,4 vs 14,3%, $p = 0,21$. Nie było różnicy w śmiertelności całkowitej 4,6 vs 4,4%, $p = 0,88$ i śmiertelności sercowo-naczyniowej 3,3 vs 3,4%, $p = 0,92$. W grupie fibrynolizy było istotnie więcej wszystkich udarów mózgu 1,6 vs 0,5%, $p = 0,03$, w tym krwotoków śródczaszkowych 1,0 vs 0,2%, $p = 0,04$. Nie było istotnej różnicy w dużych i małych krwawieniach pozaczaskowych. Badanie STREAM miało protokół bardzo zbliżony do stosowanej strategii farmako-inwazyjnej w gnieźnieńskim rejestrze, który jest przedmiotem przedstawianej pracy. Nie ma kontrowersji, która z metod reperfuzyjnych jest lepsza w leczeniu STEMI. Prymat PPCI jest bezsporny. Problem pojawia się jednak wówczas, gdy opóźnienie leczenia PPCI jest zbyt duże, a z przyczyn często obiektywnych nie możemy go wyeliminować. Wytyczne dotyczące STEMI z 2012 pozostawiają w takiej sytuacji miejsce na zastosowanie reperfuzji farmakologicznej. Ogólnopolski Rejestr Ostrego Zespołu Wieńcowego PL-ACS [119], jeden z większych w świecie, od wielu lat obrazuje wzrastający udział PPCI w leczeniu reperfuzyjnym STEMI. Dane z 2012 roku wskazują na niemal 100% udział PPCI i mniej niż 1% leczenia trombolitycznego (dla porównania w 2003 roku 51% chorych było leczonych inwazyjnie). Obecnie częstość zastosowania PPCI lokuje Polskę na czołowym miejscu

w Europie. Koronarografię w 2011 roku wykonywano u 92% chorych ze STEMI, a 87% miało wykonane PCI. Całkowity czas niedokrwienia mięśnia sercowego w 2012 roku wyniósł 270 minut przy transporcie z innego szpitala i 225 minut gdy transport był bezpośrednio do pracowni hemodynamiki. Czas DTB liczony od przyjęcia do balonu wyniósł 43 minuty. Pomimo znaczącego przyrostu sieci pracowni hemodynamicznych całkowity czas niedokrwienia i czas DTB nie uległ w naszym kraju zdecydowanemu skróceniu. Opóźnienie leczenia w STEMI z wykorzystaniem pierwotnej angioplastyki pozostaje nadal aktualnym problemem.

2. Cel badania

2.1. Główny cel badania.

Zasadniczym celem pracy jest ustalenie optymalnego modelu leczenia zawału serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST we wczesnym okresie do 4 godzin od początku objawów u chorych poniżej 75 roku życia leczonych w Szpitalu Powiatowym w Gnieźnie.

W tym celu porównywano pięć różnych strategii stosowanych od 2002 do 2011 roku w Szpitalu ZOZ w Gnieźnie.

2.2. Dodatkowy cel badania

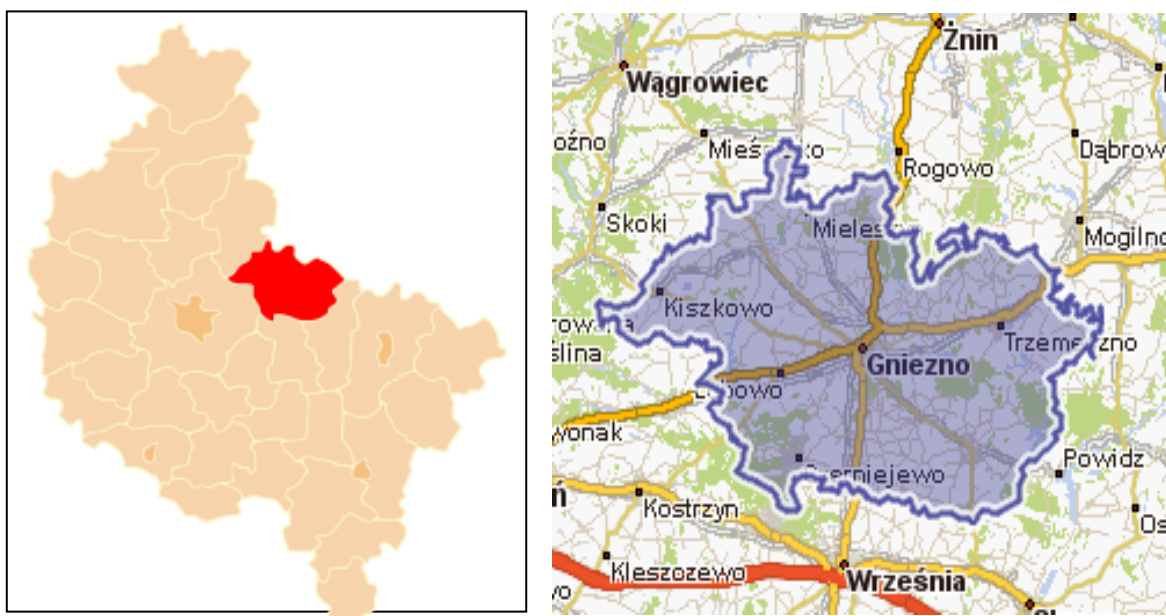
Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia chorych przy zastosowaniu pięciu różnych strategii leczenia reperfuzyjnego w obserwacji 30-dniowej i 12-miesięcznej.

3. Metodyka badania

3.1. Opis powiatu gnieźnieńskiego

Powiat gnieźnieński utworzony został w 1999 roku w ramach reformy administracyjnej. Siedzibą powiatu jest miasto Gniezno. Powiat leży w województwie wielkopolskim na granicy z województwem kujawsko-pomorskim i zajmuje powierzchnię 1254,34 km² (ryc.1).

Rycina 1. Mapa województwa wielkopolskiego i powiatu gnieźnieńskiego



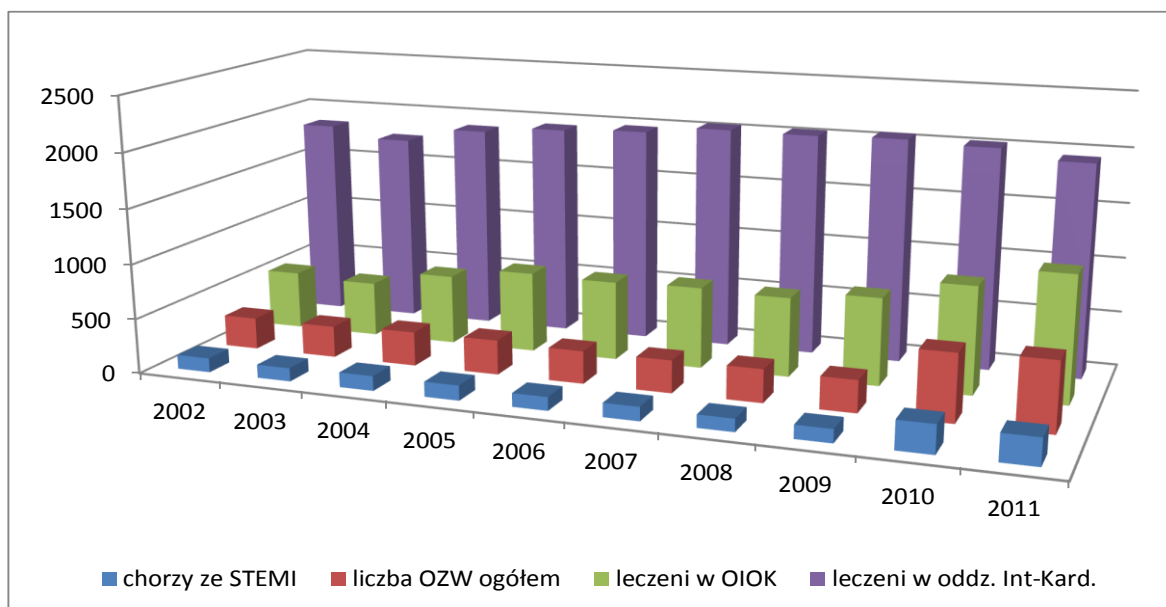
Ludność powiatu liczy ponad 140 000 mieszkańców (51% kobiet i 49% mężczyzn). Gęstość zaludnienia wynosi ok. 112 osób/km². Połowa ludności powiatu mieszka w mieście Gnieźnie. Odległość z Gniezna do Poznania, stolicy Wielkopolski wynosi około 55 km. W Gnieźnie znajdują się dwa szpitale; Wojewódzki Szpital dla Psychicznie i Nerwowo Chorych, w którym mieszczą się między innymi Oddziały Neurologiczny, Geriatryczny, Psychosomatyczny i Oddziały Psychiatryczne, oraz Szpital Powiatowy ZOZ Gniezno, położony w centrum miasta, w dwóch oddalonych od siebie o 500 metrów budynkach, przedzielonych zabytkową miejską zabudową. Szpital ma charakter szpitala

wielospecjalistycznego, w którym znajduje się Izba Przyjęć, Oddział Chorób Wewnętrznych "A" z Pododdziałem Intensywnej Opieki Kardiologicznej (w 2010 roku zmienił nazwę na Oddział Chorób Wewnętrznych "A" i Kardiologii), Oddział Chorób Wewnętrznych "B", Oddział Dziecięcy, Oddział Laryngologiczny i w drugim budynku Szpitalny Oddział Ratunkowy, Oddział Intensywnej Opieki Medycznej, Oddział Chirurgiczny, Oddział Ginekologii i Położnictwa, Oddział Noworodkowy i Oddział Ortopedyczny. W szpitalu jest leczonych od 14 000 do 15 000 chorych rocznie. W Oddziale Chorób Wewnętrznych „A” i Kardiologii hospitalizowanych było w ostatnich latach około 2 000 chorych rocznie, a w Pododdziale Intensywnej Opieki Kardiologii około 1 000 chorych rocznie. Średnio ze STEMI było przyjmowanych z powiatu gnieźnieńskiego 127 chorych rocznie, oraz z NSTEMI/API od 140 do 390 chorych/rok. Od 2010 roku liczba hospitalizowanych chorych z powodu OZW wzrosła o chorych z ościennych powiatów kierowanych na leczenie inwazyjne i wzrosła z 290 do ponad 600 chorych/rok. Chorzy spoza powiatu gnieźnieńskiego nie byli włączani do badania. Dane przedstawiono w tabeli I i na rycinie 2.

Tabela I. Liczba chorych leczonych w Szpitalu ZOZ Gniezno w latach 2002 - 2011

Chorzy leczeni w szpitalu	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Ogółem	14.256	13.765	15.001	14.596	14.963	15.689	16.445	15.668	15.691	15.427
Oddziały chorób wewn. - łącznie	3.732	3.609	3.621	3.791	3.857	3.892	3.954	4.007	3.899	3.748
Oddz. Chorób Wewnętrznych A	1.838	1.744	1.880	1.940	1.971	2.037	2.032	2.049	2.022	1.940
OIOK	533	500	638	736	723	742	724	798	977	1.150
Chorzy z OZW	289	287	312	315	298	297	303	293	612	632
Chorzy z STEMI	129	121	134	136	122	126	116	122	257	243

Rycina 2. Chorzy leczeni w Oddziale Chorób Wewnętrznych „A” i Kardiologii w okresie od 2002 do 2011 roku. (od 2010 r Pracownia Hemodynamiki)



Pogotowie Ratunkowe w Gnieźnie, zintegrowane administracyjnie ze szpitalem, posiada odrębną lokalizację, oddaloną od szpitala powiatowego o ok. 1500 m. Wyposażone było w 4 karetki „R” w 2002 roku i 5 karetek „R” od 2005 roku, z których od 2006 roku dwie stacjonowały w terenie, w małych miasteczkach – Witkowie i Trzemesznie, celem skrócenia czasu dotarcia do chorego. Mediana czasu dojazdu do chorego wynosiła 18 minut na terenie powiatu i 8 minut na terenie Gniezna. Największa rozpiętość odległości między granicami powiatu wynosi ponad 70 km. Czas transportu z Gniezna do Poznania wynosił średnio 56 minut.

3.2. Założenia badania

3.2.1. Stosowane strategie terapeutyczne u chorych ze STEMI w powiecie gnieźnieńskim w latach 2002 – 2011

Prezentowana rozprawa doktorska jest badaniem prospektywnym, obserwacyjnym i ma charakter rejestru chorych z zawałem serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI), u których czas od pierwszych objawów zawału do pierwszego kontaktu medycznego nie był dłuższy niż 4 godziny. Za pierwszy kontakt medyczny (first medical contact – FMC) uznano kontakt z lekarzem rozpoznającym ostry zespół wieńcowy i zapoczątkowującym rekomendowane w danym okresie postępowanie terapeutyczne.

Rejestr był prowadzony na obszarze powiatu gnieźnieńskiego w Pododdziale Intensywnej Opieki Kardiologicznej Oddziału Chorób Wewnętrznych „A” i Kardiologii Szpitala Powiatowego ZOZ Gniezno, ul. Św. Jana 9 oraz w Pogotowiu Ratunkowym ZOZ Gniezno, ul. Kardynała Stefana Wyszyńskiego 4. Jednostki gnieźnieńskie ściśle współpracowały z I Kliniką Kardiologii UM w Poznaniu i z dwiema pracowniami hemodynamiki pełniącymi 24-godzinny dyżur w Poznaniu (Pracownia Hemodynamiki I Kliniki Kardiologii, ul. Długa ½ i Pracownia Hemodynamiki Oddziału Kardiologii Szpitala Miejskiego, ul. Szkolna 8).

Badanie rozpoczęto w ramach Wielkopolskiego Programu Leczenia Ostrego Zespołu Wieńcowego, który został wdrożony 15 października 2001 roku.

Był to regionalny program merytorycznie nadzorowany przez I Klinikę Kardiologii UM w Poznaniu, finansowany przez Wielkopolską Regionalną Kasę Chorych i koordynowany przez Departament Zdrowia Urzędu Marszałkowskiego w Poznaniu.

Program – uwzględniając finansowe i logistyczne możliwości – zwiększył dostępność do nowoczesnego leczenia inwazyjnego i farmakologicznego na terenie województwa wielkopolskiego. Zakładał wyeliminowanie leczenia fibrynolitycznego na terenie miasta

Poznania i powiatu poznańskiego na rzecz leczenia pierwotną angioplastyką wieńcową (PPCI). Założenie to realizowano w oparciu o wyżej wymienione dwa ośrodki poznańskie z pracownikami hemodynamiki pełniącymi 24-godzinny dyżur hemodynamiczny.

W programie 15 szpitali z województwa wielkopolskiego – wśród nich szpital w Gnieźnie – wyposażono w leki fibrynolityczne drugiej generacji – alteplazę (t-PA). Leki te rekomendowano dla chorych nie przekraczających siedemdziesiątego roku życia i z objawami bólowymi trwającymi nie dłużej niż 4 godziny (wczesna prezentacja zawału – „early presentation”). Nadto, zgodnie z danymi z literatury [10] zalecano stosowanie t-PA jak najszybciej – w fazie przedszpitalnej (dom chorego, karetka pogotowia). Po specjalnym przeszkoleniu lekarzy Pogotowia Ratunkowego w Gnieźnie i wyposażeniu karetek w aparaty EKG, automatyczne pompy strzykawkowe, torby-lodówki, rozpoczęto w jak najszerszym zakresie leczenie trombolityczne w fazie przedszpitalnej.

U pozostałych chorych, w starszym wieku, z czasem prezentacji zawału powyżej 4 godzin, stosowano powszechnie zalecane leczenie „klasyczne” – wlewem streptokinazy.

W 17 szpitalach wielkopolski nie wyposażonych w t-PA, niezależnie od wieku chorych i czasu prezentacji klinicznej zawału, stosowano leczenie streptokinazą. Chorzy z wszystkich szpitali, po nieskutecznym leczeniu trombolitycznym, mogli być kierowani do pracowni hemodynamicznych w Poznaniu na ratunkową angioplastykę – „rescue PCI” (r-PCI).

Po skutecznej fibrynolizie dalsze leczenie w 32 szpitalach województwa poznańskiego zależało od lokalnych decyzji lekarzy i przyjętego w danym ośrodku sposobu postępowania.

W Gnieźnie chorych ze skuteczną reperfuzją, bez dolegliwości dławicowych, stabilnych hemodynamicznie wypisywano do dalszego leczenia ambulatoryjnego. Chorym z grupy podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego planowano przy wypisie koronarografię.

Powyższy program został w pełni wdrożony w Gnieźnie od 01-01-2002 roku.

Na przełomie 2003/2004 roku, w związku z reformą Wielkopolskiej Regionalnej Kasy Chorych, nastąpiło nieoczekiwane załamanie finansowania programu. Brak środków na drogie leki fibrynolityczne automatycznie wymusił na początku 2004 roku powrót do „klasycznego” leczenia streptokinazą.

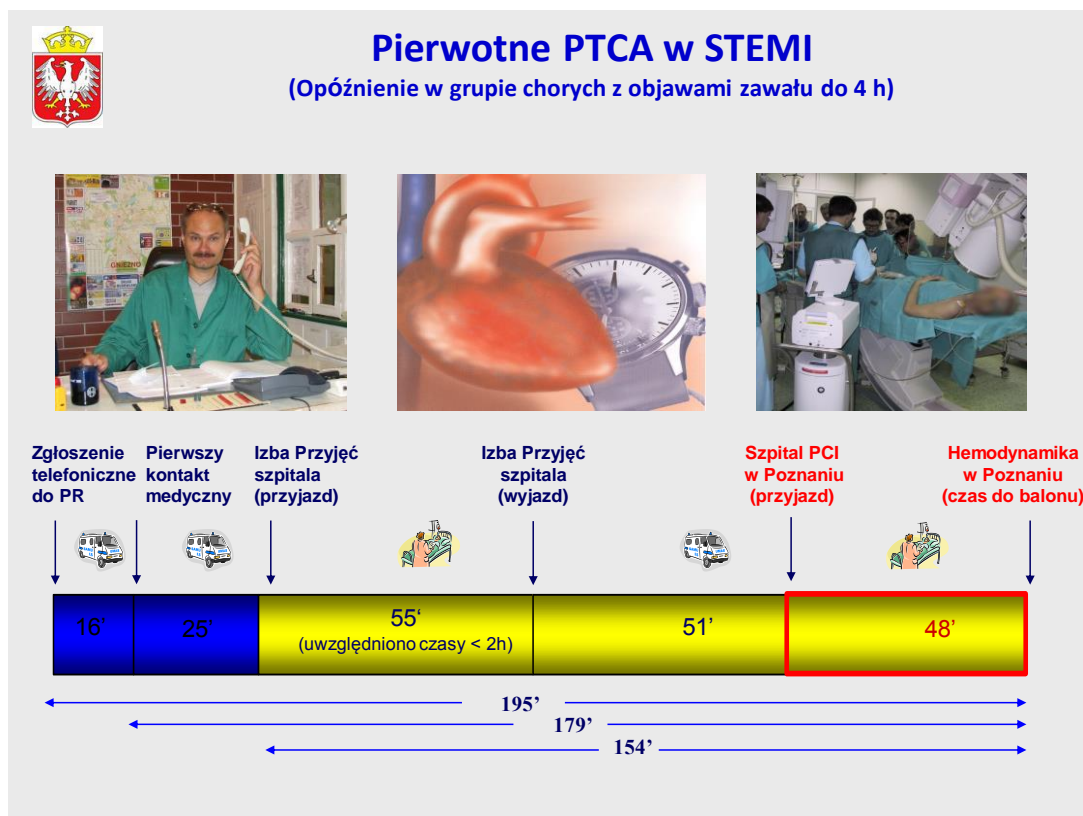
W związku z powyższymi ograniczeniami, pracownie hemodynamiczne w Poznaniu (przyjmujące dotychczas spoza powiatu poznańskiego chorych tylko na angioplastykę ratunkową), zaczęły szerzej przyjmować chorych z terenu województwa na PPCI. Zwiększoną dostępność do PPCI umożliwiło włączenie w 24-godzinny dyżur kolejnych dwóch ośrodków hemodynamicznych w Poznaniu (Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej Państwowego Szpitala Klinicznego nr 2 w Poznaniu ul. Przybyszewskiego 49 i Oddział Kardiologiczny Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego ul. Juraszów 7). Ponadto 24-godzinny dyżur został także uruchomiony w Pracowni Hemodynamiki Oddziału Kardiologicznego Szpitala w Kaliszu.

Transport chorych ze STEMI z Gniezna na PPCI do Poznania miał charakter pośredni. Karetki dowożące chorych do izby przyjęć szpitala gnieźnieńskiego nie transportowały chorych dalej do Poznania. Wykonywała to kolejna karetka. Ten złożony system stał się szczególnie dotkliwy w momencie wprowadzenia w życie Ustawy o Państwowym Ratownictwie Medycznym (Dz. U. Nr. 191 z 8 września 2006 roku poz. 1410 z późniejszymi zmianami). Ustawa przekształciła karetki „R” pogotowia ratunkowego w karetki systemowe ratownictwa medycznego – karetki „S”. Były one restrykcyjnie nadzorowane przez Sztab Zarządzania Kryzysowego Urzędu Wojewódzkiego w Poznaniu, który zabraniał zgodnie z ustawą wykonywania transportów między szpitalami. Czynności te przypisano ustawowo powołanym przez szpital karetkom transportowym – u chorych z zawałem serca szpitalnym karetkom „R”. Z powodu powszechnie znanych trudności finansowych szpitali liczba szpitalnych karetek „R” była ograniczona. Niefortunne zapisy i ich restrykcyjne wdrażanie

wydłużyły czas transportu chorych z zawałem serca do pracowni hemodynamicznej, zwiększając u nich ryzyko zgonu. Chory przywieziony na izbę przyjęć, od momentu podjęcia decyzji o jego dalszym transporcie do Poznania na PPCI, oczekiwał na przyjazd kolejnego wolnego szpitalnego zespołu transportującego.

Na podstawie zgromadzonych wówczas danych oszacowałem opóźnienia czasowe (ryc. 3). Obowiązujące w tym okresie wytyczne PTK / ESC z 2003 roku zalecały utrzymanie czasu DTB poniżej 90 min [30]. Z przeprowadzonych wyliczeń wynikało, że czas ten dla chorych w powiecie gnieźnieńskim wynosił średnio 179 minut (195 min. od telefonicznego zgłoszenia do PR). Tak więc ze względów organizacyjnych, finansowych i prawnych (sic!) nie można było zrealizować rekomendacji PTK/ESC.

Rycina 3. Oszacowane średnie czasy opóźnień w transporcie na PPCI z Gniezna do Poznania (n=24)



Fibrynoliza przedszpitalna – stosowana w powiecie gnieźnieńskim już w latach 2002-2003 niewątpliwie umożliwiłaby realizację w/w wytycznych, dając chorym szansę na skrócenie czasu od początku bólu do reperfuzji mięśnia sercowego. Nadto nasze dotychczasowe doświadczenia gwarantowały skuteczność jej powszechnego stosowania. Tymczasem dostępna pozostawała tylko streptokinaza, nieprzyjazna do podawania w karetkach pogotowia. W 2004 roku, po trzech zniechęcających próbach z użyciem streptokinazy w karetce pogotowia, leczenie reperfuzyjne w fazie przedszpitalnej na terenie powiatu gnieźnieńskiego zostało wstrzymane.

W tej sytuacji podjęto próbę pozyskania na ten cel środków z budżetów gmin powiatu gnieźnieńskiego. W 2005 roku pozyskane środki umożliwiły zakup tenekteplazy (TNK), która z uwagi na prostotę podawania doskonale nadawała się do karetok pogotowia ratunkowego (lek podawany dożylnie w bolusie w ciągu 10 - 15 sekund).

Początkowo ze środków samorządu miejskiego, a później wojewódzkiego, zakupiono do karetok pogotowia kłopidogrel. Lek podawano w dawce 300 mg [69,71,82], a następnie od 2005 roku w dawce 600 mg [74,75] razem z kwasem acetosalicylowym (Polopiryna S 300 mg). Od 2005 roku wytyczne PTK/ESC – dotyczące interwencji przezskórnych – rekomendowały chorym z OZW transportowanym do pracowni hemodynamicznych duże (600 mg) dawki kłopidogrelu [47]. W porozumieniu z I Kliniką Kardiologii UM w Poznaniu, w programie gnieźnieńskim stosowano tę dawkę przy pierwszym kontakcie medycznym w każdym przypadku STEMI do 75 roku życia, niezależnie od późniejszej strategii reperfuzyjnej (PPCI lub fibrynoliza). Podobnie jak w wielu innych badaniach granicę do 75 lat przyjęto z uwagi na istotny wzrost ryzyka powikłań krwotocznych po jej przekroczeniu [3,11]. W związku z potrzebą upowszechnienia nowej strategii postępowania u chorych z OZW, wznowione zostały w 2005 roku szkolenia lekarzy pogotowia ratunkowego i lekarzy poradni rodzinnych. Uwrażliwiły one środowisko na potrzebę szybkiego inicjowania leczenia

przeciwpłytkowego z zastosowaniem ASA i dużej dawki kłopidogrelu. W ramach prowadzonych systematycznie szkoleń lekarzy powiatu gnieźnieńskiego wprowadzono tzw. „apteczkę wieńcową” [104]. Zawierała niezbędne leki takie jak: heparynę (UFH i LMWH), ASA, kłopidogrel, nitroglicerynę, a także niezbędne dodatkowe wyposażenie jak stazę, igły, strzykawki, rękawiczki i gaziki nasyczone środkiem odkażającym. Wzbogacono ją również w dwie pomocnicze skale stratyfikacji ryzyka wieńcowego Antmana i Morrowa (ryc.4) [105].

Rycina 4. Apteczka wieńcowa dla lekarzy pierwszego kontaktu



W trakcie szkoleń wszyscy lekarze rodzinni otrzymywali pełny zestaw leków wieńcowych w apteczce. Szkolenia były prowadzone głównie na terenie powiatu gnieźnieńskiego, a także w środowisku lekarzy powiatu wrzesińskiego i wągrowieckiego. Większość lekarzy rodzinnych i niemal wszyscy lekarze pogotowia ratunkowego w powiecie gnieźnieńskim w przypadku rozpoznania lub podejrzenia OZW podawali chorym zestaw leków wieńcowych - 600 mg kłopidogrelu, 300 mg Polopiryny S, bolus iv. heparyny (UFH) 4 000 – 5 000 j, rzadziej enoxaparynę 1mg/kg c.c. s.c. Odnotowywano godzinę podania leków. Każdy chory miał zakładany kontakt dożylny i był transportowany do szpitala w Gnieźnie.

Zdobyte w latach ubiegłych doświadczenie ze stosowaniem leczenia fibrynolitycznego w fazie przedszpitalnej zaowocowało znacznym odsetkiem chorych leczonych tą strategią. Szkolenia i nieustanny nadzór merytoryczny, oparty o analizę poszczególnych przypadków, umożliwiły po raz pierwszy stosowanie na taką skalę połączenie leków fibrynolitycznych II-giej i III-ciej generacji z dużymi dawkami kłopidogrelu [106]. Chorych, którym nie podano leku fibrynolitycznego, kierowano na PPCI w Poznaniu, zabezpieczając ich uderzeniowymi dawkami kłopidogrelu (600 mg), heparyną i kwasem acetylosalicylowym (Polopiryna S). Dobre wyszkolenie lekarzy w powiecie pozwalało skutecznie prowadzić program do 2009 roku. Na przełomie 2009/2010 trudności finansowe samorządów, nie pozwalały na dalsze pełne realizowanie przyjętego programu przedszpitalnego leczenia reperfuzyjnego. Zebrane w prowadzonym rejestrze doświadczenia jak i wygasające możliwości kontynuowania bezpiecznego leczenia trombolitycznego w fazie przedszpitalnej, podsuwały konieczność rozważenia budowy pracowni kardiologii inwazyjnej w Gnieźnie. Prowadzone wspólne szkolenia na terenie sąsiadujących powiatów wrzesińskiego, wągrowieckiego a także mogileńskiego przyczyniły się do integracji środowiska i akceptacji inicjatywy utworzenia pracowni hemodynamiki w szpitalu w Gnieźnie, dla populacji ponad 300 tysięcy mieszkańców. W 2009 roku, po zawarciu formalnego porozumienia z sąsiadującymi powiatowymi szpitalami Wrześni, Wągrowca i Mogilna (szpital wrzesiński jest oddalony od gnieźnieńskiego o 25 km, mogileński o 33 km, a wągrowiecki o 45 km) oraz po dokonaniu szacunkowych wyliczeń dotyczących liczby potencjalnie leczonych chorych z OZW z czterech powiatów, przystąpiono do organizacji własnej pracowni hemodynamicznej.

W kwietniu 2010 roku uruchomiono pracownię hemodynamiki w Gnieźnie z 24-godzinnym dyżurem. Od tego czasu wszyscy chorzy ze STEMI byli transportowani bezpośrednio do pracowni hemodynamiki. W okresie przedszpitalnym, wzorem lat ubiegłych,

niezmiennie stosowano kłopidogrel w dawce 600 mg, Polopirybę S 300 mg oraz dożylnie heparynę niefrakcjonowaną lub heparynę drobnocząsteczkową (apteczka wieńcowa). Od 2010 roku, z chwilą uruchomienia własnej pracowni hemodynamiki zaprzestano stosowanie fibrynolizy w STEMI na terenie powiatu gnieźnieńskiego, przyjmując jako jedyną strategię reperfuzyjnego leczenia pierwotną angioplastykę wieńcową.

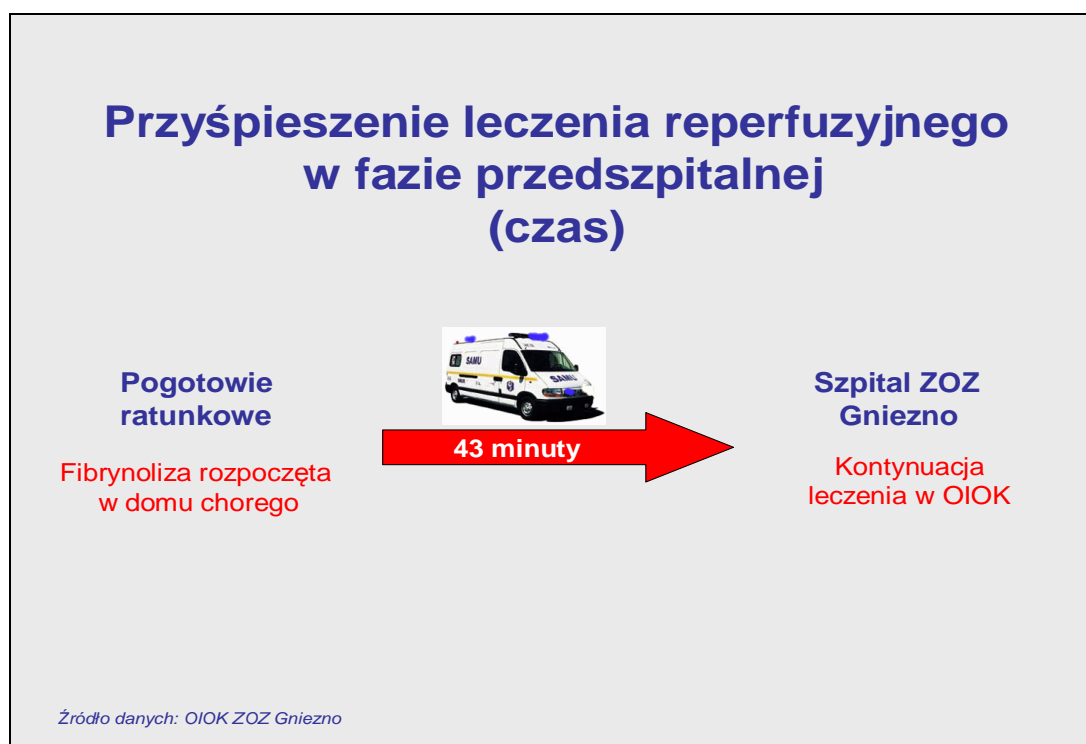
3.3. Stosowane strategie terapeutyczne – szczegółowy opis postępowania

Postępowanie terapeutyczne różniło się w kolejnych latach rejestru i było związane ze zmieniającymi się uwarunkowaniami organizacyjnymi, prawnymi i finansowymi. Nadto było modyfikowane rekomendacjami kolejnych wytycznych PTK/ESC/ACC/AHA. Niezależnie od kolejnych etapów rekomendowanego i możliwego leczenia wybór strategii (fibrynoliza przedszpitalna, szpitalna, transport bezpośredni lub pośredni do pracowni hemodynamicznej) należał zawsze do lekarza pierwszego kontaktu.

W pierwszych latach rejestru (2002 - 2003), ściśle związanego z wielkopolskim programem leczenia ostrych zespołów wieńcowych, lekarze zalecali chorym przy pierwszym kontakcie 300 mg Polopiryby S, heparynę niefrakcjonowaną (UFH) dożylnie 4 000-5 000 j, nadto samodzielnie podejmowali decyzje o kwalifikacji chorych do leczenia fibrynolitycznego. Dostępna była alteplaza (t-PA), refundowana w wielkopolskim programie w latach 2002 – 2003 przez Wielkopolską Regionalną Kasę Chorych. Lek był podawany w schemacie przyspieszonego wlewu w pompie infuzyjnej w ciągu 90 minut. Następnie chory transportowany był do Szpitala ZOZ w Gnieźnie. W Oddziale Intensywnej Opieki Kardiologii (OIOK) leczenie fibrynolityczne było kontynuowane. Czas od rozpoczęcia leczenia fibrynolitycznego w karetce pogotowia (lub w domu chorego) do chwili przełączenia wlewu leku do szpitalnej pompy infuzyjnej w OIOK był odnotowywany i interpretowany jako opóźnienie leczenia fibrynolitycznego w fazie szpitalnej w porównaniu z fazą przedszpitalną.

W 2002-2003 roku pomiar czasu był kontrolowany przy pomocy stoperów i średnio wyniósł 43 min (ryc. 5).

Rycina 5. Czas od rozpoczęcia leczenia w miejscu zachorowania do przejęcia leczenia w Oddziale Intensywnej Opieki Kardiologicznej



W przypadku nie podania leku fibrynolitycznego w fazie przedszpitalnej chory po przyjęciu do OIOK otrzymywał leczenie fibrynolityczne w szpitalu, głównie alteplazę (t-PA). Starsi chorzy (>75 roku życia) otrzymywali w OIOK leczenie „klasyczne” w oparciu o streptokinazę, z uwagi na mniejsze ryzyko krwotocznych udarów mózgu [3,11]. W tym okresie rejestru (2002-2003) wielkopolski program nie zakładał transportowania chorych z powiatu gnieźnieńskiego na PPCI do Poznania. Dostępność do takiego leczenia była możliwa jedynie dla chorych ze wstrząsem kardiogennym oraz po nieskutecznym leczeniu fibrynolitycznym (r-PCI).

W 2004 roku stosowana była tylko streptokinaza w szpitalu z powodu braku finansowania przez NFZ procedury leczenia fibrynolitykami II-giej generacji – alteplazą. Tym samym fibrynoliza przedszpitalna, z powodu braku właściwych leków fibrynolitycznych i braku stosownych procedur, została wstrzymana (do chwili obecnej nie wprowadzono takiej procedury w okresie przedszpitalnym).

Zaistniała sytuacja spowodowała, że w tym okresie znaczna ilość chorych (zwłaszcza wysokiego ryzyka) zaczęła być transportowana ze szpitala w Gnieźnie do Poznania na PPCI. Decyzję o transporcie chorego podejmował lekarz dyżurny w uzgodnieniu z dyżurującą pracownią hemodynamiki. Chorzy przed transportem otrzymywali Polopirynę S 300 mg i heparynę w dawce 4 000 – 5 000 j dożylnie. Wówczas nie stosowano jeszcze powszechnie kłopidogrelu. Ticlopidyna ze względu na niezbędny długi czas do osiągnięcia poziomu terapeutycznego, nie nadawała się do stosowania w ostrej fazie zawału.

Od 2005 roku, w wyniku finansowej pomocy samorządów, ponownie zaistniała możliwość wznowienia leczenia fibrynolitycznego w fazie przedszpitalnej. Do pogotowia ratunkowego zakupiono tenekteplazę (TNK), wygodną do stosowania w karetkach. Dostępny stał się również kłopidogrel co umożliwiło, zgodnie z nowymi wytycznymi ESC/PTK z 2005 roku, stosowanie dużych nasycających dawek leku. Lekarze pogotowia ratunkowego podawali zatem chorym ze STEMI kłopidogrel 600 mg, Polopirynę S 300 mg, UFH 4 000-5 000 j dożylnie lub rzadziej enoxaparynę 30 mg w dożylnym bolusie, a następnie w ciągu 15 minut kolejną dawkę 1mg/kg c.c. podskórną. Odnotowywano na skierowaniu do szpitala dokładną godzinę podania leków. Chorym, których zakwalifikowano do fibrynolizy przedszpitalnej, podawano dożylnie TNK. Następnie transportowano ich do szpitala w Gnieźnie, gdzie w OIOK kontynuowano leczenie i oceniano po 90 minutach od rozpoczęcia fibrynolizy skuteczność leczenia reperfuzyjnego. Natomiast chorzy zakwalifikowani do PPCI byli ze szpitalnej izby przyjęć transportowani dalej do pracowni hemodynamiki w Poznaniu.

Od 2002 do 2010 roku stosowano w różnych okresach czasu trzy różne leki fibrynolityczne:

a) **Streptokinazę** (SK) – 1 500 000 j w 500 ml 0,9% roztworu NaCl podawano we wlewie dożylnym w ciągu 45-60 minut w warunkach OIOK. Poza kilkoma nieudanymi próbami zastosowania jej w karetce pogotowia lek stosowano tylko w leczeniu szpitalnym.

b) **Alteplazę** (t-PA) 100 mg w przyspieszonym wlewie w ciągu 90 minut. Lek podawany był w pompie infuzyjnej, zarówno w karetce pogotowia, jak i w OIOK. Jeżeli w fazie przedszpitalnej nie podano całej dawki leku (co zazwyczaj miało miejsce), kontynuowano podawanie leku w OIOK. Lek był rekomendowany chorym do 75 roku życia.

c) **Tenekteplazę** (TNK) podawano bezpośrednio dożylnie ze strzykawki w ciągu 10-15 sek. Lek był przeznaczony głównie do karetek pogotowia ratunkowego, dla chorych do 75 roku życia. Dawka leku była wyliczana w stosunku do oszacowanej wagi ciała. Chorzy z wagą poniżej 60 kg otrzymywali lek w dawce 30 mg. Na każde kolejne 10 kg wagi zwiększano dawkę leku o 5 mg, a więc chory o wadze 60 - 70 kg otrzymywał 35 mg, 70 - 80 kg 40 mg, 80 - 90 kg 45 mg i powyżej 90 kg 50 mg.

Leczenie fibrynolityczne otrzymywali chorzy ze STEMI do 4 godzin od początku objawów zawału, bez przeciwwskazań do leczenia fibrynolitycznego. Przyjęto ogólnie obowiązujące przeciwwskazania do leczenia fibrynolitycznego. Każdy lekarz dyżurujący w Pogotowiu Ratunkowym w Gnieźnie otrzymywał kieszonkowego formatu informację z umieszczonymi w niej wskazaniem i przeciwwskazaniami do leczenia fibrynolitycznego (tabela II).

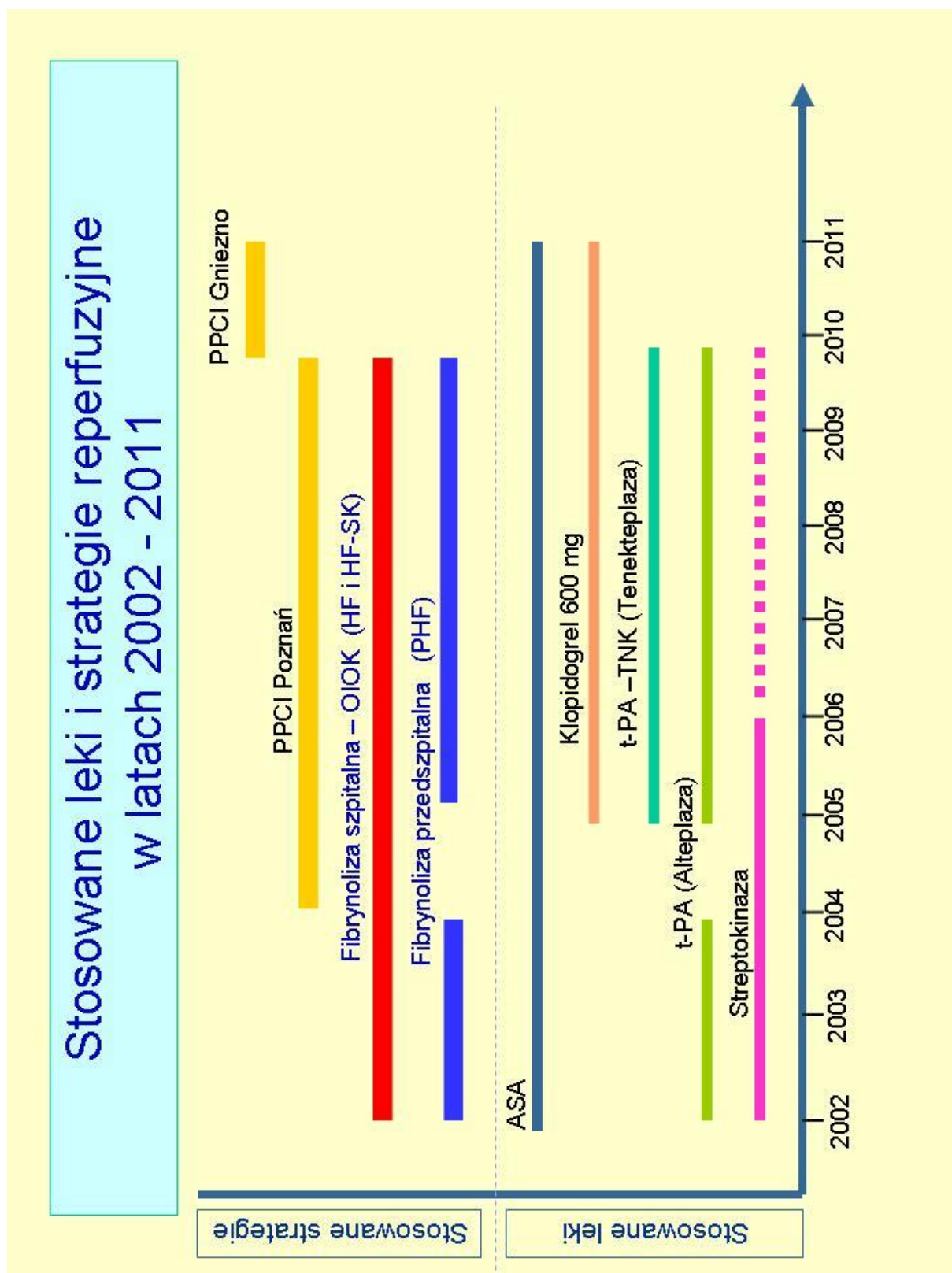
Tabela II. Wskazania i przeciwwskazania do leczenia fibrynolitycznego umieszczone w zafoliowanej instrukcji z przeznaczeniem dla lekarzy pogotowia ratunkowego

<p>Każdy chory ze świeżym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, z bólem do 4 godzin</p> <p>(bez przeciwwskazań do leczenia fibrynolitycznego)</p> <p>Powinien otrzymać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tenekteplazę (Metalyse) lub alteplazę (Actylise) 2. Heparynę (UFH) 4000j - 5000j iv wg c.c. 3. Polopirynę S 300mg (rozpuścić) 4. Kłopidogrel (Plavix, Areplex) 600 mg - 8 tab. 	<p>Przeciwwskazania do leczenia fibrynolitycznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przebyte niedawno lub jawne krwawienie z przewodu pokarmowego, ukł. moczowego, - przebyty udar krwotoczny mózgu, - przedłużony, urazowy masaż serca, - przebyte większe urazy lub zabiegi operacyjne (w ostatnich 3 miesiącach), - retinopatia krwotoczna - skaza krwotoczna, - ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, - tętniak aorty rozwarstwiający, - ciężkie schorzenia naczyniowo- mózgowie, - nowotwory grożące ryzykiem krwotoku, - nowotwory wewnątrzczaszkowe, - czynna choroba wrzodowa żołądka, - ciężkie choroby wątroby(marskość, nadciśnienie wrotne, czynne zapalenie wątroby), - bakteryjne zapalenie wsierdza, zapalenie osierdza, - leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi.
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

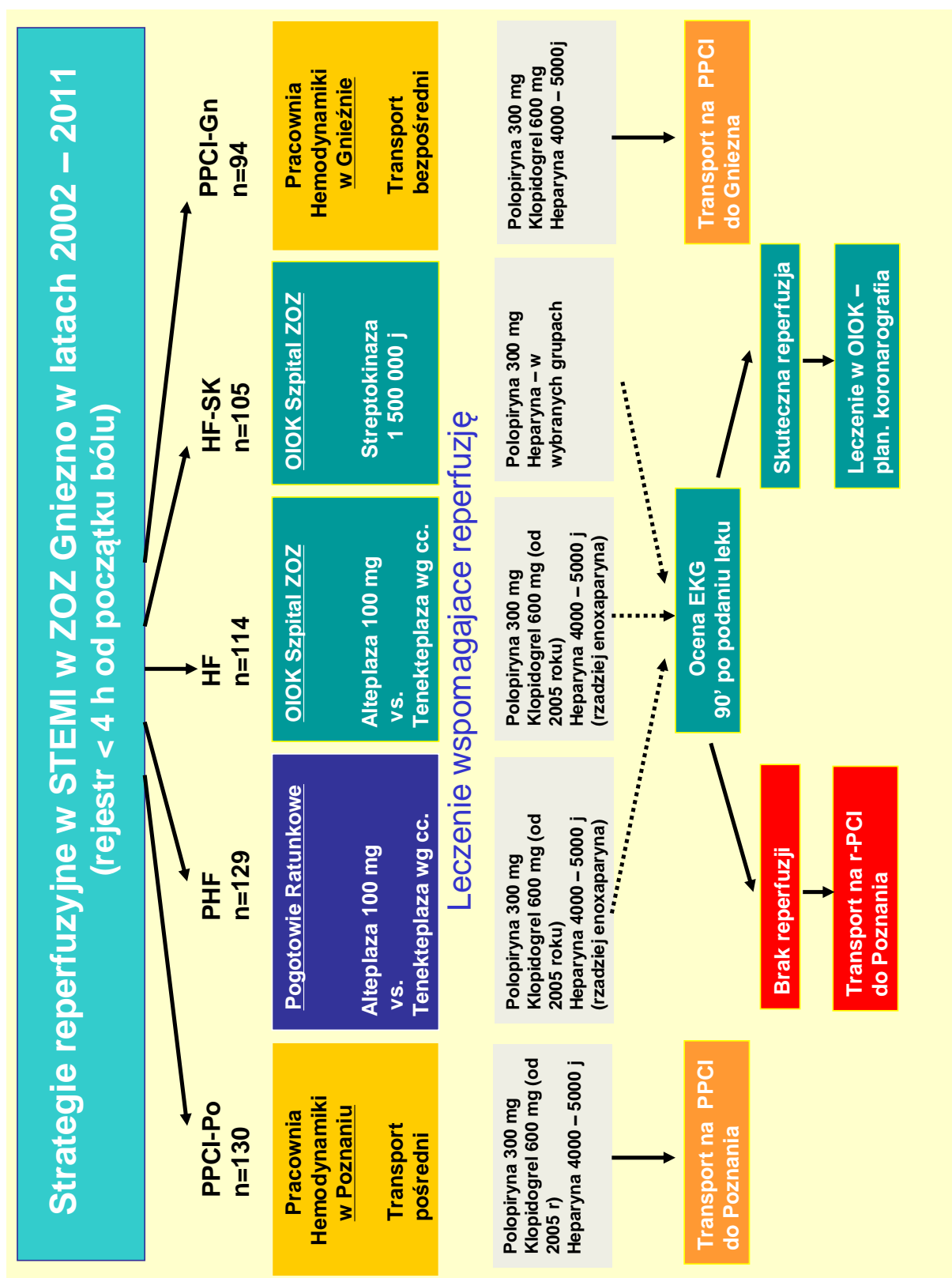
Klinicznie skuteczność leczenia fibrynolitycznego oceniano na podstawie ustąpienia bólu wieńcowego oraz redukcji uniesienia odcinka ST o co najmniej 50% po około 90 min od początku podania leku fibrynolitycznego w odprowadzeniu EKG, w którym było ono najwyższe.

W 2010 roku zostaje uruchomiona Pracownia Hemodynamiki w Szpitalu ZOZ Gniezno z 24 godzinnym dyżurem. Od tej chwili wszyscy chorzy z powiatu gnieźnieńskiego, po otrzymaniu rutynowo stosowanego leczenia w fazie przedszpitalnej (ASA, kłopidogrel, heparyna), byli kierowani do własnej pracowni hemodynamiki na koronarografię i inwazyjne udrożnienie tętnicy odpowiedzialnej za zawał serca (ryc. 6 i 6A)

Rycina 6. Czasookresy stosowania różnych strategii reperfuzyjnych oraz farmakologicznego leczenia wspomagającego



Rycina 6A. Strategie reperfuzyjne w STEMI w ZOZ Gniezno w latach 2002 – 2011



3.4. Leczenie wspomagające terapię reperfuzyjną

Jak wcześniej wspomniałem wszyscy chorzy (niezależnie od podania leku fibrynolitycznego) otrzymywali Polopirynę S 300 mg i heparynę (UFH) w bolusie dożylnym od 4 000 do 5 000 j w zależności od wagi ciała (o wadze poniżej 60 kg otrzymywali 4 000 j dożylnie, powyżej 60 kg 5 000 j dożylnie). Chorzy leczeni fibrynolitycznie mieli kontynuowany wlew UFH w okresie 24 – 48 godzin w dawce 1 000 – 1 500 j/godzinę pod kontrolą czasu APTT. Część chorych, zwłaszcza w późniejszych latach rejestru, alternatywnie otrzymywała enoxaparynę w bolusie iv 30 mg i następnie 2 x dz 1 mg/kg c.c. Chorym o zwiększonym ryzyku powikłań zatorowo-zakrzepowych ocenianym według starej skali CHADS podawano przez kolejne dni hospitalizacji do czasu pełnego uruchomienia enoxaparynę 2 x dz. 1 mg/kg c.c. Od 2006 zrezygnowano z ciągłego wlewu heparyny (UFH) na rzecz enoxaparyny podawanej w dwóch iniekcjach podskórnych 1 mg/kg c.c. co 12 godzin, także w grupie, której podano wcześniej bolus UFH. Chorym z upośledzoną funkcją nerek obniżano dawkę enoxaparyny o połowę. Od 2005 roku chorzy otrzymywali drugi lek przeciwplatekowany kłopidogrel w dawce 600 mg [74,75,47,99], a następnie w dawce 75 mg/dobę. Kontynuowanie leku zalecano przy wypisie stosownie do wytycznych, początkowo przez 4 tygodnie, a później od 2008 roku przez 12 miesięcy [76, 86]. Chorym w OIOK podawano w pierwszym dniu statynę w dużej dawce, najczęściej atorwastatynę w dawce 80 mg [100-103] i kontynuowano leczenie w czasie hospitalizacji z zaleceniem przy wypisie przyjmowania leku bezterminowo. Początkowo zalecano osiągnięcie poziomów LDL poniżej 100 mg%, od 2006 roku < 80 mg% i od 2010 roku < 70 mg%. W zależności od wskazań włączano lek beta-adrenolityczny. Leki z grupy ACE-I były włączane od około drugiego dnia i uzależnione to było od stabilności hemodynamicznej chorego.

3.5. Postępowanie z chorym w trakcie hospitalizacji

Chorzy po przyjęciu do szpitala, przez pierwsze 3-4 dni do czasu pełnej stabilizacji hemodynamicznej, leczeni byli w Oddziale Intensywnej Opieki Kardiologicznej (OIOK).

W trakcie hospitalizacji monitorowano zapis EKG, nieinwazyjnie ciśnienie tętnicze krwi, wykonywano przyłózkowo badanie echo serca. Chorzy po leczeniu fibrynolitycznym mieli wykonywane EKG w 90 min po podaniu leku w celu oceny skuteczności leczenia reperfuzyjnego. Chorzy, którzy nie mieli cech skutecznej reperfuzji (brak redukcji przynajmniej o 50% sumy uniesień odcinka ST, utrzymujące się bóle, cechy niestabilności elektrycznej i/lub hemodynamicznej) byli natychmiast kierowani na ratunkową angioplastykę (r-PCI) do dyżurnej pracowni hemodynamiki w Poznaniu.

Każdy pacjent miał w pierwszej dobie, zaraz po przyjęciu do szpitala, wykonany podstawowy profil badań laboratoryjnych. U leczonych ciągłym wlewem heparyny (UFH) kontrolowano co 6-8 godzin czas krzepnięcia krwi (APTT), celem monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.

Chorego uruchamiano zwykle na 3-4 dobę. Przed wypisem ze szpitala wykonywano EKG, RTG klatki piersiowej oraz ECHO serca, a w ostatnich dwóch latach rutynowo wykonywano 24 godzinne telemetryczne monitorowanie EKG.

W latach 2002 – 2004 nie planowano rutynowo koronarografii po udanej fibrynolizie. Koronarografię planowano jedynie chorym z podwyższonym ryzykiem sercowo naczyniowym. Czas oczekiwania na badanie wynosił od kilku tygodni do kilku miesięcy.

Od 2005 roku zdecydowana większość chorych miała wykonywaną koronarografię w okresie od kilku do kilkunastu dni po skutecznym leczeniu fibrynolitycznym. W ostatnich latach starano się ją wykonywać zgodnie z wytycznymi w ciągu 24 - 48 godzin po fibrynolizie.

3.6. Kryteria włączenia i wyłączenia

Kryteria włączenia chorych do rejestru :

1. Zawał serca z uniesieniem odcinka ST i czasem do 4 godzin od początku objawów do pierwszego kontaktu medycznego (kontakt z lekarzem zdolnym do podjęcia decyzji o wdrożeniu jednej z przewidzianych w programie strategii terapeutycznych). Przy ustalaniu rozpoznania STEMI stosowano uniwersalną definicję zawału serca z 2000 roku, a później 2007 roku [97, 128].
2. Wiek do 75 lat.
3. Klasa Killipa-Kimballa nie wyższa niż III (bez cech wstrząsu kardiogenego).

Kryteria wyłączające z badania:

1. Wstrząs kardiogeny (IV klasa Killipa-Kimballa).
2. Brak zgody chorego na wdrożenie jakiegokolwiek terapii reperfuzyjnej.
3. Czas od początku objawów zawału serca przekraczający 4 godziny.
4. Współistniejące ciężkie schorzenia nie rokujące przeżycia powyżej 6 miesięcy.

Nie wyłączały z badania przeciwwskazania do fibrylizy ponieważ lekarz mógł zaproponować alternatywnie transport na pierwotną angioplastykę.

3.7. Ratunkowa angioplastyka (r-PCI)

Ratunkowa PCI była wykonywana u chorych, u których nie uzyskano cech reperfuzji po leczeniu fibrynolitycznym (brak redukcji uniesionego odcinka ST $\geq 50\%$ w odprowadzeniu z najwyższym uniesieniem i utrzymujący się ból). Polega na mechanicznym udrożnieniu tętnicy odpowiedzialnej za zawał serca, w której nie uzyskano wystarczającego przepływu krwi do strefy mięśnia objętego zawałem. Zwykle w przypadku braku klinicznych cech skutecznej reperfuzji przepływ w tętnicy dozawałowej w badaniu angiograficznym wynosił TIMI 0/1.

3.8. Pilna przezskórna interwencja wieńcowa (pilna PCI)

Pilna PCI była wykonywana u chorych u których uzyskano po leczeniu reperfuzyjnym cechy reperfuzji, lecz w trakcie dalszej hospitalizacji wystąpił nawrót dolegliwości dławicowych (ponowny zawał lub niestabilna dławica) wymuszający wykonanie u chorego pilnej PCI. Zdarzenie dotyczyło okresu hospitalizacji i zazwyczaj występowało w pierwszych dniach.

3.9. Planowa wczesna koronarografia

U chorych leczonych fibrynolitycznie, u których uzyskiwano cechy reperfuzji, stabilnych hemodynamicznie, wykonywano w trybie planowym koronarografię w trakcie hospitalizacji (zwykle w okresie 2 tygodni) w okresie od kilku do kilkunastu dni, a w ostatnich latach rejestru w ciągu 24 - 72 godzin. W przypadku stwierdzenia hemodynamicznie istotnego zwężenia tętnicy w badaniu angiograficznym wykonywano zwykle angioplastykę z implantacją stentu.

Część chorych wymagała konsultacji kardiologicznych i leczenia operacyjnego z uwagi na wysokie ryzyko angioplastyki lub niemożność jej wykonania.

3.10. Planowa późna koronarografia

Zaplanowana po wypisaniu chorego do domu (nie wcześniej niż po upływie 2 tygodni). We wczesnych latach rejestru wykonywana po kilku miesiącach, w końcowej fazie rejestru po kilku tygodniach. Dotyczyła chorych stabilnych wieńcowo.

3.11. Oceniane kryteria czasowe i ich definicje

W trakcie prowadzonego rejestru monitorowano u chorych wybrane przedziały czasowe. Oceniane na bieżąco przedziały opóźnień czasowych były pomocne w wyborze optymalnej strategii terapeutycznej. Przeszkoleni lekarze pogotowia ratunkowego odnotowywali czasy na karcie wyjazdowej. Czasy wewnątrzszpitalne odnotowywał lekarz w dokumentacji szpitalnej. W pierwszych dwóch latach rejestru (2002 - 2003) znaczna część pomiarów dotyczących fibrylizacji przedszpitalnej była dokonywana przy pomocy stoperów.

Pod uwagę brano następujące przedziały czasowe:

1. Czas od początku objawów zawału do pierwszego kontaktu medycznego (kontakt z lekarzem zdolnym do podjęcia decyzji o wdrożeniu jednej z przewidzianych w programie strategii terapeutycznych) – opóźnienie pacjenta (PD = T1).
2. Czas od pierwszego kontaktu medycznego do wdrożenia leczenia fibrynolitycznego w fazie przedszpitalnej lub w Oddziale Intensywnej Opieki Kardiologicznej Szpitala ZOZ w Gnieźnie (DTNT), albo do inwazyjnego udrożnienia IRA w pracowni hemodynamiki w Poznaniu lub w Gnieźnie (TDBT) – opóźnienie systemowe (SD= T2).

3. Czas od początku objawów zawału do rozpoczęcia leczenia fibrynolitycznego lub do „balonu” w pracowni hemodynamiki w Poznaniu lub w Gnieźnie – całkowity czas niedokrwienia mięśnia sercowego (TIT = T3).

3.12. Czas obserwacji chorych

Chorzy pozostawali w obserwacji po wypisie ze szpitala przez okres do 12 – 18 miesięcy. Po upływie 12 miesięcy chorzy byli proszeni o zgłoszenie się na badanie kontrolne w czasie którego wykonywano pełne badanie lekarskie i badanie echokardiograficzne. W trakcie badania oceniano wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Zbierano informacje dotyczące występowania wszelkich niekorzystnych zdarzeń zdrowotnych w ciągu 12 miesięcy od zawału serca. Ważne dla badania zdarzenia odnotowywano w ankiecie chorego. Szczególną uwagę zwracano w pytaniach na ponowne hospitalizacje wynikające z poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych takich jak ponowny zawał serca, ponowna hospitalizacja z powodu zaostrzenia choroby wieńcowej, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, konieczność wykonania koronarografii, konieczność wykonania rewaskularyzacji mięśnia sercowego (PCI, CABG). Zbierano informacje dotyczące stosowanych leków w okresie poszpitalnym, w szczególności przestrzegania przez chorego ustalonych przy wypisie zaleceń.

3.13. Gromadzenie danych

Wszystkie dane o uczestniczących w badaniu chorych gromadzone były systematycznie w arkuszu programu Microsoft Excel osobistego komputera. Każdemu choremu zakładano indywidualną roboczą kartę badania, na której nanoszono informacje gromadzone później elektronicznie. Historie choroby chorych włączonych do badania (do 4 godzin od początku objawów zawału serca) zostały zarchiwizowane w wyodrębnionym miejscu w Oddziale

Chorób Wewnętrznych „A” i Kardiologii Szpitala ZOZ w Gnieźnie i obejmują okres od 01-01-2002 do 31-12-2011 r.

3.14. Główny punkt końcowy

Za główny punkt końcowy przyjęto w badaniu sumę poważnych zdarzeń niepożądanych (MACE), takich jak: zgon sercowo-naczyniowy, ponowny zawał serca i udar mózgu nie zakończone zgonem. Został on zdefiniowany jako Główny Złożony Punkt Końcowy (GZPK). Obserwacji dokonywano w okresach od 0 do 30 dnia, od 30 dnia do 12 miesiąca i od 0 do 12 miesiąca. Zdarzenia występujące w 30-tym dniu zaliczane były do okresu pierwszego (0 – 30 dni). Dodatkowo oceniono GZPK rozszerzony o konieczność wykonania pilnej rewaskularyzacji (GZPK-R).

3.15. Punkt końcowy oceniający bezpieczeństwo stosowanej terapii

Za kryterium bezpieczeństwa przyjęto ocenę powikłań krwotocznych po leczeniu trombolitycznym i pierwotnej angioplastyce. W badaniu uwzględniono krwotok do przewodu pokarmowego (duże powikłanie krwotoczne w/g klasyfikacji GUSTO) oraz każdy udar mózgu w obserwacji 30-dniowej i 12-miesięcznej. W analizie nie różnicowano udarów mózgu na krwotoczne i niedokrwienne.

3.16. Dodatkowe punkty oceniane w badaniu

Wszystkie dodatkowe punkty końcowe były oceniane w obserwacji do 30 dni, od 30 dnia do 12 miesiąca oraz łącznie od 0 do 12 miesięcy. Analizie poddano następujące punkty:

1. Śmiertelność całkowitą i sercowo – naczyniową.

2. Ponowny zawał serca.
3. Nawrót dławicy piersiowej wymagający hospitalizacji.
4. Zaostrzenie niewydolności serca wymagające hospitalizacji.
5. Konieczność wykonania pilnej rewaskularyzacji.
6. Ocena funkcji lewej komory (echokardiograficznie) w okresie szpitalnym i w obserwacji 12-miesięcznej.

3.17. Finansowanie programu

Program finansowany był ze środków Wielkopolskiej Regionalnej Kasy Chorych i Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach obowiązujących procedur oraz ze środków specjalnych samorządów powiatu gnieźnieńskiego przeznaczonych na realizację gnieźnieńskiego programu leczenia zawałów serca w fazie przedszpitalnej.

4. Uwagi krytyczne do metody

Badanie nie jest badaniem randomizowanym, lecz rejestrem, co miało istotny wpływ na mniej przypadkowy dobór chorych do określonej grupy leczenia. Inicjowane leczenie w fazie przedszpitalnej jak również jego późniejsza kontynuacja nie była konsekwencją przyjętych protokołów badania lecz wynikiem obowiązujących w danym momencie standardów postępowania, wiedzy zaczerpniętej z lokalnych szkoleń i wreszcie decyzji lekarzy prowadzących leczenie. Demograficzna i kliniczna charakterystyka grup zatem nie była identyczna. W grupie leczonej PPCI-Po znalazło się istotnie więcej chorych z przebyłym udarem mózgu i z nadciśnieniem tętniczym (kwalifikacja do PPCI z obawy przed powikłaniami mózgowymi), a wśród chorych leczonych fibrynolizą przedszpitalną znamienne więcej było chorych z hipercholesterolemią i palaczy tytoniu. Grupy nie były porównywalne wiekowo. Najmłodszy chorzy przynależeli do grup PHF i HF i istotnie różnili się od najstarszej grupy chorych HF-SK i PPCI-Gn.

Na przestrzeni 10 lat prowadzonego rejestru zmieniały się możliwości farmakologiczne, uwarunkowania finansowe i wytyczne PTK/ESC leczenia zawału serca co miało odzwierciedlenie w zmieniających się sposobach leczenia chorych. Z upływem czasu powiększało się doświadczenie terapeutyczne zespołów lekarskich, zarówno pogotowia ratunkowego jak również zespołów wewnątrzszpitalnych.

W 2002 roku ograniczenia czasowe do stosowania leczenia fibrynolitycznego w zawale serca (STEMI) są zdecydowanie bardziej liberalne, dopuszczające szerokie stosowanie fibrynolizy do 12 godzin. Fibrynoliza była wówczas, nie tylko w Polsce, dominującą strategią leczenia. W końcowym okresie prowadzonego rejestru (2009 – 2011), wytyczne wprowadzie utrzymują podobny przedział czasowy w przypadku niemożności wykonania PPCI w odpowiednim czasie, ale zdecydowany akcent jest położony na PPCI (większość chorych była już leczona angioplastyką) i ewentualnie leczenie fibrynolityczne w bardzo wczesnym okresie zawału

z bólem do 2-3 godzin. Wypracowanie ujętego w ostatnich wytycznych PTK/ESC dwugodzinnego kryterium czasowego dla leczenia fibrynolitycznego zajęło towarzystwom naukowym kilka lat. Zmieniała się także dostępność do nowoczesnych fibrynolitycznych leków (II-giej i III-ciej generacji), mająca istotny wpływ na stosowane strategie leczenia (poszerzenie fazy przedszpitalnej). Od połowy okresu rejestru, po 2005 roku staje się powszechne stosowanie w dawce uderzeniowej (300 - 600 mg) drugiego leku przeciwplatekowego – kłopidogrelu, rzadko stosowanego w latach wcześniejszych. Rosła także świadomość stosowania dużych dawek statyn w ostrym okresie zawału, szeroko stosowanych w ostatnich latach rejestru [100-103]. W końcu dostępność do leczenia inwazyjnego dla mieszkańców powiatu gnieźnieńskiego nieporównywalnie zwiększała się wraz z upływem czasu, by w ostatnich latach całkowicie wyeliminować leczenie trombolityczne (własna pracownia hemodynamiki od 2010 r.). Koniecznie trzeba podkreślić, że utrudniona dostępność do leczenia inwazyjnego, jak również brak odpowiednich wytycznych w pierwszych latach prowadzonego badania powodowały, że chorzy po skutecznym leczeniu fibrynolitycznym nie byli rutynowo kierowani na planową koronarografię, jak to miało miejsce w późniejszym okresie. Dotyczy to szczególnie chorych w grupie streptokinazy, z konieczności zwłaszcza szeroko stosowanej w 2004 roku. Chorzy leczeni streptokinazą zaledwie w 2 % skorzystali z wczesnej planowej koronarografii do 2 tygodni po zawale serca, a większość miała ją zaplanowaną dopiero po kilku miesiącach. Tymczasem aż 43% chorych otrzymujących leczenie fibrynolityczne w fazie przedszpitalnej (PHF) miało wykonane planowe badanie angiograficzne we wczesnym okresie do 2 tygodni. Przy uwzględnieniu koronarografii ratunkowych i pilnych stanowiło to 77% chorych, w przeciwieństwie do 29% leczonych streptokinazą (HF-SK).

W rejestrze przyjęto za Wielkopolskim Programem Leczenia Ostrego Zespołu Wieńcowych (WIRE) kryterium czasowe obejmujące 4 godziny od początku bólu do pierwszego kontaktu

medycznego (przewaga skuteczności leczenia fibrynolitycznego do 4 godzin w badaniu GUSTO), które zostało utrzymane przez cały okres prowadzonego badania. Utrzymanie jednolitego kryterium czasowego 4 godzin do pierwszego kontaktu medycznego było w założeniach podstawą do porównywania grup o różnych strategiach leczenia, co jak się wydaje jest również zaletą rejestru.

Z badania wyłączono chorych po 75 roku życia oraz chorych ze wstrząsem kardiogenym. Mam więc świadomość, że tym samym wyeliminowano chorych najbardziej zagrożonych zgonem dając tej grupie szanse na lepsze rokowanie. Wstrząs kardiogeny u chorego z zawałem serca, będąc wskazaniem do jak najszybszego leczenia inwazyjnego, nie jest wskazaniem do leczenia fibrynolitycznego. Chorzy o tak wysokim ryzyku zgonu byli natychmiast transportowani do ośrodka hemodynamicznego. Włączenie do rejestru chorych we wstrząsie kardiogenym do grupy leczonej PPCI nieproporcjonalnie pogarszałoby wyniki leczenia w tej grupie.

Chorzy w podeszłym wieku po 75 roku życia są bardziej narażeni na powikłania krwotoczne, w szczególności udar mózgu. Tym samym grupa leczona agresywnie trombolitycznie z dużymi dawkami nasycającymi kłopidogrelu przechylałaby szalę powikłań w stronę tej grupy. Już z wyników badania GUSTO I wiadomo, że w grupie leczonej fibrynolitycznie znacznie rośnie liczba powikłań krwotocznych i zgonów u chorych po 75 roku życia. Ponadto w badaniu stosowano poza streptokinazą, także fibrynolityki II-giej i III-ciej generacji (alteplazę i tenekteplazę) obarczone większym ryzykiem udarów mózgu. Po 75 roku życia przewagę zyskuje PPCI, również pod względem poważnych krwawień. Z w/w względów chorzy po 75 roku życia nie byli włączani do rejestru.

Są także pozytywne strony omawianego badania. Jest to rejestr prowadzony przez jeden ośrodek (OIOK ZOZ Gniezno), co pozwalało nadzorować systematycznie prowadzone leczenie chorych. Nadzór nad prowadzonym leczeniem jak również prowadzonym rejestrem

był sprawowany przez jednego i tego samego lekarza (sprawowałem go osobiście). Były więc stosowane w danym czasie te same kryteria akceptowane przez cały zespół lekarski. Prowadzenie badania w jednym ośrodku umożliwiło objęcie systematycznymi szkoleniami lekarzy prowadzącymi leczenie chorych i upowszechnianie określonych strategii terapeutycznych.

Wreszcie interesującym spostrzeżeniem jest zastosowanie po raz pierwszy uderzeniowych dawek kłopidogrelu (600 mg) w połączeniu z leczeniem fibrynolitycznym (połączenie doświadczeń z różnych prac), co jak wykazują oszacowane dane, nie spowodowało istotnego zwiększenia dużych powikłań krwotocznych.

5. Metody statystyczne

1. Obliczenia są wykonane na zmiennych z bazy danych liczącej $n=572$ pacjentów. Informacje w zmiennych są wyrażone w dwóch skalach: w skali nominalnej (jakościowej) np. choroby współistniejące oraz w skali interwałowej (ilościowej) np. wiek.
2. Rodzaje skal determinują użycie metod statystycznych. Dla zmiennych w skali interwałowej jako miary tendencji centralnej użyto mediany, a jako miary rozproszenia rozstęp podano też średnie i odchylenia standardowe. Różnice statystyczne pomiędzy rozkładami tych zmiennych weryfikowano przy pomocy testu Kruskala-Walisa i Manna-Whitneya. Zmienne w skali jakościowej analizowano dwoma sposobami. Jeżeli zmienne dały się uporządkować w tablicach dwudzielczych zastosowano test Fishera, a jeżeli można było obliczyć tylko frakcje (procent) stosowano test Gaussa.
3. Dla przedstawienia relacji między zdarzeniami w czasie (np. zgonami) zastosowano tabele i krzywe przeżycia Kaplana-Meiera. Różnice pomiędzy krzywymi weryfikowano przy pomocy testu Gehana-Wilkoksona. Do analizy relacji pomiędzy przeprowadzonym leczeniem, a czasem wystąpienia zdarzenia takiego jak zgon, dławica, punkt kontrolny zastosowano tablice przeżycia oraz krzywe przeżycia jako graficzny obraz tablic przeżycia.

Do porównania prawdopodobieństw wystąpienia wyżej wymienionych zdarzeń zastosowano test Gehana-Wilkoksona oraz uogólnienie tego testu, gdy analizowaliśmy więcej niż dwie strategie leczenia jednocześnie.
4. Na koniec poszukiwano zależności pomiędzy zgonem, ponownym zawałem, punktami końcowymi, a występowaniem różnych zdarzeń i objawów. Do tego celu użyto regresji logistycznej. Określono, które objawy mają największy wpływ na zgon. Obliczono także iloraz szans (OR) wystąpienia zgonu lub złożonego punktu końcowego.

5. Badano czasy od wystąpienia objawów do kontaktu z lekarzem (T1) oraz od wystąpienia objawów do wdrożenia leczenia reperfuzyjnego (T3) w kierunku znalezienia „wartości odcięcia” – wartości, której przekroczenie wpływa na powodzenie leczenia. Do powyższej analizy zastosowano „krzywą ROC” (receiver operating characteristic curves).
6. Hipotezy statystyczne weryfikowano na poziomie $p < 0,05$. Wartości p mieszczące się w przedziale od 0,06 do 0,09 traktowano jako graniczne.
7. Obliczenia wykonano przy pomocy programu CSS-Statistica wersja 10.

6. Wyniki

6.1. Wprowadzenie

Badanie ma charakter rejestru, do którego włączono 572 chorych z zawałem serca i uniesieniem odcinka ST oraz czasem bólu nie przekraczającym 4 godzin do pierwszego kontaktu lekarskiego. Wyłączono chorych ze wstrząsem kardiogennym oraz preferowano chorych poniżej 75 roku życia. Rejestrem objęto kolejnych chorych spełniających kryteria włączenia od 2002 do 2011 roku. Kryteria włączenia i wyłączenia szczegółowo opisano w rozdziale 3.6. (Metodyka). Chorych podzielono na pięć grup w zależności od zastosowanej reperfuzyjnej strategii leczenia:

1. Pierwotna angioplastyka wieńcowa z transportem pośrednim do Pracowni Hemodynamiki w Poznaniu (PPCI-Po).
2. Fibrynoliza przedszpitalna, stosowana w domu chorego lub karetkach pogotowia ratunkowego (PHF).
3. Fibrynoliza wewnątrzszpitalna (HF) stosowana w Oddziale Intensywnej Opieki Kardiologii w Gnieźnie w oparciu o alteplazę (tPA) i tenekteplazę (TNK).
4. Fibrynoliza wewnątrzszpitalna stosowana w Oddziale Intensywnej Opieki Kardiologii w Gnieźnie w oparciu o streptokinazę (HF-SK).
5. Pierwotna angioplastyka wieńcowa w Szpitalu ZOZ w Gnieźnie, wykonywana u wszystkich chorych z zawałem serca od 2010 roku (PPCI-Gn).

Badanie nie jest badaniem randomizowanym, a długi okres rejestru i zmieniające się kryteria terapeutyczne spowodowały iż charakterystyka demograficzna poszczególnych grup chorych z zawałem serca jest zróżnicowana. Leczenie STEMI nie było bowiem konsekwencją przyjętego jednolitego protokołu, lecz wynikiem obowiązujących w danym okresie

standardów i zmieniających się paradygmatów terapeutycznych. Nadto nie miały wpływu na wybór strategii leczenia osobiste decyzje lekarzy decydujących o wyborze strategii leczenia.

6.2. Charakterystyka demograficzna

Porównywane grupy chorych różniły się istotnie pod względem wieku (tab. III). Chorzy leczeni streptokinazą (HF-SK) i chorzy leczeni w Gnieźnie angioplastyką (PPCI-Gn) byli istotnie starsi względem chorych leczonych fibrylizacją w fazie przedszpitalnej (PHF) i szpitalnej (HF). Obie grupy chorych nie różniły się wiekowo między sobą. Chorzy transportowani na pierwotną angioplastykę do Poznania (PPCI-Po) nie różnili się pod względem wieku od innych chorych.

Tabela III. Wiek chorych w grupach o odmiennej strategii leczenia (średnie i mediany)

Wiek	1. PPCI-Po n=130	2. PHF n=129	3. HF n=114	4. HF-SK n=105	5. PPCI-Gn n=94	p
Średnia \pm SD	58 \pm 11	56 \pm 10	56 \pm 10	60 \pm 9	60 \pm 11	p<0,001*
Mediana (min-max)	59 (32-83)	56 (34-83)	54 (34-79)	60 (41-75)	60 (30-82)	

* szczegółową analizę wartości p przedstawiono w tabeli III a

1. PPCI-Po – pierwotna angioplastyka w Poznaniu
2. PHF – fibrylizacja przedszpitalna (tPA, TNK-tPA)
3. HF – fibrylizacja wewnątrzszpitalna (tPA, TNK-tPA)
4. HF-SK – fibrylizacja wewnątrzszpitalna (streptokinaza)
5. PPCI-Gn – pierwotna angioplastyka w Gnieźnie

Tabela III a. Średnia wieku chorych w poszczególnych grupach. Analiza statystyczna różnic pomiędzy grupami. Test Kruskala-Wallisa. Wartość p

	1	2	3	4	5
1		0,90866	0,20705	1,00000	1,00000
2			1,00000	0,05346	0,04673
3				0,00815	0,00736
4					1,00000

W zakresie płci nie stwierdzono istotnych różnic w poszczególnych grupach. Kobiety we wszystkich pięciu grupach stanowiły poniżej 30% chorych (tabela IV).

Tabela IV. Płeć chorych w grupach o odmiennej strategii leczenia

	1. PPCI-Po n=130	2. PHF n=129	3. HF n=114	4. HF-SK n=105	5. PPCI-Gn n=94	P
żeńska n(%)	35 (27%)	30 (23%)	30 (27%)	29 (28%)	27 (29%)	ns
męska n(%)	95 (73%)	99 (77%)	84 (73%)	76 (72%)	67 (71%)	ns

6.3. Choroby współistniejące

Nadciśnienie tętnicze i przebyty udar mózgu statystycznie częściej występowały w grupie transportowanej na leczenie inwazyjne do pracowni hemodynamiki w Poznaniu (PPCI-Po). Od momentu zwiększenia dostępności do PPCI, chorzy ze zwiększonym ryzykiem powikłań mózgowych, chętniej byli kwalifikowali do tej metody leczenia i transportowani do Poznania.

Tych różnic nie obserwowano w grupie PPCI-Gn ponieważ w tym okresie, od 2010 roku wszyscy chorzy byli leczeni w powiecie gnieźnieńskim PPCI.

Wśród chorych leczonych fibrynolitycznie w grupach PHF i HF istotnie częściej byli palacze tytoniu, a chorzy z hipercholesterolemią najliczniej byli reprezentowani w grupie PHF. Natomiast wśród leczonych streptokinazą (HF-SK) najrzadziej w przeszłości wykonywano angioplastykę tętnic wieńcowych (tab. V).

Tabela V. Częstość występowania czynników ryzyka i chorób współistniejących

	1. PPCI-Po n=130	2. PHF n=129	3. HF n=114	4. HF-SK n=105	5. PPCI-Gn n=94	p
Nadciśnienie tętnicze n(%)	88 (68%)	56 (43%)	67 (59%)	48 (46%)	46 (49%)	s*
Cukrzyca n(%)	32 (25%)	21 (16%)	23 (20%)	20 (19%)	19 (20%)	ns
Hypercholesterolemia n(%)	64 (49%)	82 (64%)	69 (61%)	47 (45%)	46 (49%)	s*
Palenie tytoniu n(%)	63 (48%)	73 (57%)	77 (68%)	44 (42%)	36 (38%)	s*
Przebyty udar mózgu n(%)	12 (9,2%)	1 (0,8%)	1 (0,9%)	3 (3%)	1 (1%)	s*
Przebyty zawał serca n(%)	31 (24%)	22 (17%)	26 (23%)	24 (23%)	13 (14%)	ns
Wcześniejsze PTCA n(%)	18 (14%)	9 (7%)	12 (11%)	3 (3%)	13 (14%)	s*
Wcześniejsze CABG n(%)	4 (3%)	2 (1,6%)	4 (3,5%)	1 (1%)	1 (1%)	ns

s* różnice istotne statystycznie; szczegółową analizę wartości p przedstawiono w tabeli V a

Tabela V a. Czynniki ryzyka i choroby współistniejące. Porównawcza analiza statystyczna.

Test Kruskala-Wallisa. Wartość p

Nadciśnienie tętnicze						Hypercholesterolemia					
	1	2	3	4	5		1	2	3	4	5
1		0,0001	0,14	0,006	0,005	1		0,02	0,06	0,53	0,85
2			0,01	0,64	0,38	2			0,63	0,004	0,026
3				0,051	0,15	3				0,02	0,08
4					0,32	4					0,57
Przebyty udar mózgu						Przebyte PCI					
	1	2	3	4	5		1	2	3	4	5
1		0,002	0,04	0,047	0,01	1		0,07	0,48	0,003	0,87
2			0,93	0,21	0,88	2			0,28	0,17	0,08
3				0,93	0,94	3				0,02	0,51
4					0,32	4					0,005
Palenie tytoniu						Przebyty zawał					
	1	2	3	4	5		1	2	3	4	5
1		0,15	0,002	0,34	0,138	1		0,16	0,85	0,85	0,06
2			0,08	0,023	0,006	2			0,24	0,25	0,54
3				0,001	0,001	3				0,09	0,10
4					0,57	4					0,11
Cukrzyca						Przebyte wcześniej CABG					
	1	2	3	4	5		1	2	3	4	5
1		0,07	0,35	0,26	0,38	1		0,45	0,82	0,27	0,31
2			0,42	0,55	0,44	2			0,34	0,69	0,70
3				0,85	0,74	3				0,21	0,23
4					0,86	4					0,42

6.4. Prezentacja kliniczna zawału przy przyjęciu chorego do szpitala

Nie stwierdziłem istotnych różnic w zakresie częstości występowania zawału ściany przedniej i dolnej pomiędzy opisywanymi grupami (tab. VI). Zawał ściany przedniej występował z częstością od 37% w grupie PPCI-Gn, do 48% w grupie PPCI-Po. Inne lokalizacje, jak zawał ściany bocznej i tylnej występowały z częstością od 1% do 4% i nie stwierdzono również znamiennej różnicy w zakresie tej lokalizacji.

Tabela VI. Lokalizacja zawału

Lokalizacja zawału	1. PPCI-Po n=130	2. PHF n=129	3. HF n=114	4. HF-SK n=105	5. PPCI-Gn n=94	p
ściana przednia n(%)	62 (48%)	53 (41%)	48 (42%)	41 (39%)	35 (37%)	ns
ściana dolna n(%)	63 (48%)	74 (57%)	65 (57%)	60 (57%)	57 (61%)	ns
Inna n(%)	5 (4%)	2 (2%)	1 (1%)	4 (4%)	2 (2%)	ns

Stan kliniczny chorych, opisywany klasyfikacją Killipa-Kimballa również nie odróżniał istotnie grup od siebie (tab. VII). Częstość występowania klasy 2 i 3 wahała się od 9% w grupie PPCI-Po do 18% wśród chorych leczonych streptokinazą.

Tabela VII. Klasyfikacja Killipa – Kimballa

Klasyfikacja wg Killipa -Kimballa	1. PPCI-Po n=130	2. PHF n=129	3. HF n=114	4. HF-SK n=105	5. PPCI-Gn n=94	P
A) Killip 1 n(%)	118 (91%)	115 (89%)	99 (87%)	86 (82%)	79 (84%)	ns
B) Killip 2 n(%)	8 (6%)	12 (9%)	13 (11%)	18 (17%)	14 (15%)	ns
C) Killip 3 n(%)	4 (3%)	2 (2%)	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	ns

W trakcie hospitalizacji, zwykle w pierwszych dniach, chorym wykonywano badanie echokardiograficzne. Najniższą frakcję wyrzutową stwierdzono w grupie HF-SK. Różniła się ona znamienne od chorych z grupy PHF i granicznie od chorych PPCI-Po. Pomędzy pozostałymi grupami chorych różnice były nieistotne (tab. VIII). Najwyższą EF 1 zaobserwowano wśród chorych leczonych trombolitycznie w grupie PHF.

Tabela VIII. Frakcja wyrzutowa lewej komory w ostrym okresie zawału (EF 1)

	1. PPCI-Po n=130	2. PHF n=129	3. HF n=114	4. HF-SK n=105	5. PPCI-Gn n=94	P
EF 1**	47,8%	48,4%	47,3%	44,0%	48,0%	s*

s* różnica istotna, szczegółową analizę wartości p przedstawiono w tabeli VIII a

** frakcja wyrzutowa lewej komory oznaczana w trakcie pierwszej hospitalizacji

Tabela VIII a. Frakcja wyrzutowa lewej komory (EF1). Wartość p dla porównań wielokrotnych. Test Kruskala-Wallisa. Wartość p

	1.	2.	3.	4.	5.
1.		1,0000	1,0000	0,0654	1,0000
2.			1,0000	0,0089	1,0000
3.				0,3732	1,0000
4.					0,1114

6.5. Topografia istotnych zmian chorobowych w tętnic wieńcowych

Częstość występowania zmian chorobowych w poszczególnych tętnicach wieńcowych została przedstawiona w tabeli IX. Zmiany w tętnicach odpowiedzialnych za zawał w LMA, LAD, LCX występowały z podobną częstością we wszystkich grupach (tab. IX a). Natomiast istotnie częściej RCA była odpowiedzialna za zawał wśród chorych leczonych streptokinazą w grupie HF-SK, aniżeli chorych transportowanych na PPCI do Poznania (PPCI-Po) Zmiany w głównej lewej tętnicy wieńcowej (LMA) były przyczyną zawału u jednego chorego w grupie HF (CABG w trybie pilnym w 30 dniu hospitalizacji). Choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej w każdym przypadku współistniała z istotnymi zmianami w innych tętnicach wieńcowych (MVD).

Tabela IX. Topografia istotnych zmian chorobowych w tętnicach wieńcowych

	1. PPCI-Po n=130	2. PHF n=129	3. HF n=114	4. HF-SK n=105	5. PPCI-Gn n=94
Liczba chorych u których wykonano koronarografię	129* (99%)	119* (92%)	99* (87%)	71* (68%)	94* (100%)
* liczbę <i>n</i> chorych, u których wykonano koronarografię przyjęto do dalszych analiz jako 100%					
A. Tętnica dozawałowa					
LMA	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
LA D	57 (44%)	50 (42%)	46 (47%)	27 (38%)	36 (38%)
LCX	26 (20%)	18 (15%)	12 (12%)	8 (11%)	17 (18%)
RCA	46 (36%)	51 (43%)	40 (41%)	36 (51%)	41 (44%)
B. Rozległość istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych					
SVD	52 (40%)	68 (57%)	49 (49%)	29 (43%)	48 (51%)
MVD	77 (60%)	51 (43%)	50 (51%)	38 (57%)	46 (49%)
LMA	2 (1,5%)	1 (0,8%)	3 (3%)	3 (4,5%)	3 (3,2%)
Brak danych	1 (0,8%)	10 (8%)	13 (13%)	38 (57%)	0 (0%)

Istotne zwężenie dotyczące jednej tętnicy wieńcowej (SVD) najczęściej występowało w grupie PHF, co istotnie odróżniało tych chorych od grupy PPCI-Po. Zmiany w wielu tętnicach wieńcowych (MVD) najczęściej występowały w grupach PPCI-Po i HF-SK i chorzy z tych grup znamienne odróżniali się od chorych z grupy PHF, w której MVD występowała najrzadziej (tab. IX a).

Tabela IX a. Topografia istotnych zmian chorobowych w tętnicach wieńcowych. Analiza statystyczna. Wartość p

LMA					
	1	2	3	4	5
1		ns	ns	ns	ns
2			ns	ns	ns
3				ns	ns
4					ns
LAD					
	1	2	3	4	5
1		0,75	0,65	0,28	0,37
2			0,46	0,50	0,55
3				0,20	0,21
4					0,90
LCX					
	1	2	3	4	5
1		0,30	0,11	0,77	0,70
2			0,52	0,44	0,55
3				0,84	0,24
4					0,22
RCA					
	1	2	3	4	5
1		0,26	0,53	0,03	0,22
2			0,64	0,24	0,88
3				0,25	0,88
4					0,31
SVD					
	1	2	3	4	5
1		0,007	0,17	0,69	0,10
2			0,24	0,07	0,38
3				0,44	0,78
4					0,31
MVD					
	1	2	3	4	5
1		0,007	0,17	0,68	0,11
2			0,24	0,07	0,38
3					0,78
4					0,80

6.6. Leczenie wspomagające terapię reperfuzyjną

Chorzy bez względu na przyjętą strategię leczenia reperfuzyjnego otrzymywali dodatkowe leczenie wspomagające w okresie ostrej fazy zawału serca. Leczenie to wynikało najczęściej z obowiązujących w danym okresie wytycznych, a także z indywidualnych wskazań do jego zastosowania u konkretnego chorego. Rodzaj i zakres leczenia ustalał lekarz leczący chorego. Wyniki leczenia przedstawiłem w tabeli X i XI. Niemal wszyscy chorzy (97 – 100%) otrzymali 300 mg kwasu acetylosalicylowego (ASA) w postaci szybkowchłanialnej.

Nie stwierdziłem statystycznej różnicy w zakresie tego leczenia pomiędzy poszczególnymi grupami (tabela XI a). Zdecydowana większość chorych otrzymała dożylny bolus heparyny niefrakcjonowanej (UFH) w dawce 4 000 – 5 000 j. przy FMC. Wyjątkiem byli chorzy leczeni streptokinazą (HF-SK). W tej grupie, zgodnie z obowiązującymi wówczas zaleceniami, heparyny nie włączano wszystkim chorym a jedynie u tych, u których istniały dodatkowe wskazania. Dodatkowe leczenie heparyną otrzymało w tej grupie 25% chorych.

W grupie PHF i HF leczonej trombolitykami II-giej i III-ciej generacji ponad 90% chorych otrzymało heparynę w bolusie dożylnym przy FMC a następnie kontynuowano to leczenie w szpitalu w formie wlewu dożylnego przez 24 – 48 godzin. U części chorych w grupie PHF (60%) i HF (76%) kontynuowano leczenie przeciwkrzepliwie enoxaparyną (LMWH) przez kolejne 3 - 4 dni skracając czasokres dożylnego wlewu heparyny do 24 godzin. Kłopidogrel (powszechnie podawany chorym od 2005 roku) w dawce nasycającej 600 mg otrzymali wszyscy chorzy (100%) z grupy PPCI-Gn, 85% chorych z grupy PPCI-Po, 74% leczonych fibrynolizą w fazie przedszpitalnej (PHF) i 55% chorych z grupy fibrynolizy szpitalnej (HF). Nieliczni chorzy otrzymali lek w dawce 300 mg (tab. XI). Praktycznie nie podawano kłopidogrelu chorym leczonym streptokinazą (HF-SK) z wyjątkiem 2 chorych (1,9%), którzy otrzymali ten lek w dawce nasycającej 300 mg. Streptokinaza była stosowana od początku rejestru głównie w 2004 roku, kiedy kłopidogrel nie był jeszcze na ogół dostępny dla chorych

w Gnieźnie. Pomiedzy poszczególnymi grupami wystąpiły istotne różnice w częstości jego stosowania co przedstawiłem w tabeli XI i XI a. Takiej różnicy nie obserwowałem w małej grupie chorych otrzymującej kłopidogrel w dawce 300 mg.

W grupie PPCI-Gn 98% chorych leczono statynami, spośród których około 2/3 otrzymało w pierwszej dobie wysoką dawkę - najczęściej 80 mg atorwastatyny. Grupa tych chorych włączona najpóźniej prezentuje okres w którym pojawiło się szereg doniesień o skutecznym kardioprotekcyjnym działaniu statyn u chorych z ostrym zespołem wieńcowym leczonych PCI [100-103]. Natomiast istotnie mniejsza liczba chorych (24%) otrzymała statynę w izbie przyjęć szpitala w Gnieźnie w grupie PPCI-Po. Chorzy tej grupy („starsi chronologicznie”) w większości byli włączani do rejestru w okresie mniej popularnej strategii leczenia wysokimi dawkami statyn w pierwszej dobie przed zabiegiem PCI. Jednak znaczna ich część otrzymała statynę podczas dalszej hospitalizacji w Poznaniu (tab. X).

Tabela X. Leczenie wspomagające w ostrej fazie zawału serca w grupie PPCI-Po w Gnieźnie i w Poznaniu

		pPCI-Po n=130 (Izba Przyjęć w Gnieźnie)	pPCI-Po n=130 (Oddział w Poznaniu)
UFH	n(%)	123 (95%)	Kontynuacja w/g wskazań
LMH	n(%)	23 (18%)	
ASA	n(%)	130 (100%)	kontynuacja w dawce podtrzymującej
Kłopidogrel	n(%)	115 (88%)	
- 300 mg	n(%)	4 (3%)	
- 600mg	n(%)	111 (85%)	
LBA	n(%)	28 (22%)	113 (86%)
ACE-I	n(%)	19 (15%)	115 (88%)
Statyna	n(%)	31 (24%)	117 (90%)

Z podobnych względów także znaczna liczba chorych leczonych fibrynolitycznie nie korzystała z leczenia uderzeniowymi dawkami statyn w pierwszej dobie (tab. XI), jakkolwiek leki te w rutynowych dawkach podawano u znacznego odsetka chorych.

Ponad połowa chorych z grup PHF, HF, HF-SK, PPCI-Gn otrzymała inhibitory konwertazy (ACE-I) oraz leki beta-adrenolityczne (LBA). Zdecydowanie najczęściej zalecano te leki, podobnie jak statyny, w grupie PPCI-Gn (LBA otrzymało 98 % a ACE-I 94 % chorych). Nieco rzadziej ordynowano LBA i ACE-I chorym leczonym fibrynolitycznie (tab. XI), co może wynikać z faktu, że ponad 30% tych chorych była natychmiast kierowana na r-PCI do Poznania.

Tabela XI. Leczenie wspomagające w ostrej fazie zawału serca w OIOK ZOZ Gniezno

	1. PPCI-Po n=130	2. PHF n=129	3. HF n=114	4. HF-SK n=105	5. PPCI-Gn n=94	p
UFH n(%)	123 (95%)	129 (100%)	100 (90%)	26 (25%)	92 (98%)	s*
LMH n(%)	23 (18%)	78 (60%)	87 (76%)	6 (5,7%)	56 (60%)	s*
ASA n(%)	130 (100%)	128 (99%)	111 (97%)	102 (97%)	93 (99%)	ns
Klopidogrel n(%)	115 (88%)	96 (74%)	65 (57%)	2 (1,9%)	94 (100%)	s*
- 300 mg n(%)	4 (3%)	1 (0,8%)	2 (1,7%)	2 (1,9%)	0 (0%)	ns
- 600mg n(%)	111 (85%)	95 (74%)	63 (55%)	0 (0%)	94 (100%)	s*
LBA n(%)	28 (22%)	90 (70%)	90 (79%)	84 (80%)	92 (98%)	s*
ACE-I n(%)	19 (15%)	74 (57%)	73 (64%)	78 (74%)	88 (94%)	s*
Statyna n(%)	31 (24%)	102 (79%)	97 (85%)	81 (77%)	92 (98%)	s*

*s**- różnice istotne statystycznie; wartość *p* przedstawiłem poniżej w tabeli XI a

Tabela XI a. Porównanie statystyczne częstości zalecanego leczenia wspomagającego w ostrej fazie zawału serca w ZOZ Gniezno. Wartość p

HUF					LMH						
	1.	2.	3.	4.	5.		1.	2.	3.	4.	5.
1.		0,19	0,13	< 0,001	0,24	1.		< 0,001	< 0,001	0,0059	< 0,001
2.			0,07	< 0,001	0,35	2.			0,01	< 0,001	0,78
3.				< 0,001	0,02	3.				< 0,001	0,02
4.					< 0,001	4.					< 0,001
Klopidogrel (łącznie)					Klopidogrel w dawce 600 mg						
	1.	2.	3.	4.	5.		1.	2.	3.	4.	5.
1.		0,03	< 0,001	< 0,001	< 0,001	1.		0,03	< 0,001	< 0,001	< 0,001
2.			< 0,001	< 0,001	< 0,001	2.			0,0019	< 0,001	< 0,001
3.				0,002	< 0,001	3.				< 0,001	< 0,001
4.					< 0,001	4.					< 0,001
Betabloker					ACE-I						
	1.	2.	3.	4.	5.		1.	2.	3.	4.	5.
1.		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	1.		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
2.			0,16	0,05	< 0,001	2.			0,34	0,0043	< 0,001
3.				0,59	< 0,001	3.				0,057	< 0,001
4.					< 0,001	4.					< 0,001
Statyna											
	1.	2.	3.	4.	5.						
1		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001						
2			0,23	0,71	< 0,001						
3				0,13	< 0,001						
4					< 0,001						

W kolejnych dniach hospitalizacji większej liczbie chorych zalecano leczenie LBA, ACE-I oraz statyny, tak że w końcowym okresie hospitalizacji wahało się ono wśród chorych leczonych fibrynolitycznie (PHF, HF, HF-SK) odpowiednio 77–87% dla statyn, 74–86 % dla LBA i 73–74% dla ACE-I.

6.7. Kliniczna i angiograficzna ocena reperfuzji

Kliniczną ocenę reperfuzji stosowano u chorych leczonych trombolitycznie. Opierano ją na redukcji uniesienia odcinka ST $\geq 50\%$ w odprowadzeniu EKG z najwyższym uniesieniem odcinka ST w 90 minucie od rozpoczęcia leczenia fibrynolitycznego oraz na ustąpieniu dolegliwości bólowych [130-132]. Oceny dokonywał lekarz prowadzący leczenie w Pododdziale Intensywnej Opieki Kardiologicznej w Gnieźnie. W analizie porównawczej nie stwierdziłem istotnej różnicy w uzyskaniu reperfuzji pomiędzy trzema grupami chorych leczonych fibrynolitycznie PHF, HF, HF-SK (tab. XII).

Tabela XII. Kliniczna ocena reperfuzji po leczeniu trombolitycznym

Kliniczna ocena reperfuzji	1. PPCI-Po n=130	2. PHF n=129	3. HF n=114	4. HF-SK n=105	5. PCI-Gn n=94	P
Reperfuzja	Ocena angiograficzna	90 (70%)	85 (75%)	75 (71%)	Ocena angiograficzna	ns
Brak reperfuzji		39 (30%)	29 (25%)	30 (29%)		ns
Chorzy kierowani na r-PCI		39 (30%)	29 (25%)	18 (17%)		s*

s*- różnica istotna statystycznie

Wszyscy chorzy z grupy PHF, HF i większa część z grupy HF-SK (tab. XII), u których nie stwierdzono cech reperfuzji, byli kierowani na **ratunkową** angioplastykę (r-PCI) do dyżurujących pracowni hemodynamiki w Poznaniu. Chorzy z grupy HF-SK istotnie rzadziej względem grupy PHF byli kierowani na r-PCI (30% vs 17% = 0,02). Nie było istotnej różnicy pomiędzy grupą HF i HF-SK. Mniejsza liczba chorych kierowanych na r-PCI, wśród chorych leczonych streptokinazą, wynikała z mniejszej wówczas dostępności do koronarografii i leczenia inwazyjnego w pierwszych latach prowadzonego rejestru - większość była leczona streptokinazą do 2004 roku. Na r-PCI w tej grupie kierowani byli tylko chorzy niestabilni, z rozległym zawałem serca, głównie ściany przedniej.

Tabela XIII. Angiograficzna ocena drożności tętnicy dozawałowej po fibrynolizie u chorych kierowanych na ratunkową angioplastykę (r-PCI)

Angiograficzna ocena reperfuzji	2. PHF n=39 * (30%)	3. HF n=29 * (25%)	4. HF-SK n=18 * (17%)	p
Tętnica drożna	20 (51%)	18 (62%)	9 (50%)	ns
TIMI 3	11	11	7	
TIMI 2	9	7	2	
Tętnica niedrożna	19 (49%)	11 (38%)	8 (45%)	ns
TIMI 1	1	1	0	
TIMI 0	18	10	8	
brak danych	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	ns

*liczbę n chorych kierowanych na r-PCI przyjęto w analizie jako 100%.

W koronarografii, na podstawie protokołów przeprowadzonych badań, stwierdziłem u ponad połowy chorych (50 – 62%) drożną tętnicę dozawałową (IRA) z przepływem TIMI 3 lub 2.

W tym zakresie badane grupy nie różniły się znamiennej pomiędzy sobą (tab. XIII). Niedrożność IRA z przepływem TIMI 0 lub 1 występowała z podobną częstością w analizowanych grupach.

Część chorych (około 10% w grupie HF-SK, 9% w HF i 4% w PHF) z powodu nawrotu dolegliwości była kierowana na **pilną koronarografię** (tab. XIV). Spośród nich, większość miała drożną IRA (70% w grupie HF i HF-SK i 100% w PHF). Niemal u wszystkich chorych kierowanych na pilną koronarografię, po zabiegu PCI uzyskano przepływ TIMI 3 i tylko w przypadku jednego chorego przepływ TIMI 2.

Tabela XIV. Ocena drożności tętnicy dozawałowej (IRA) u chorych kierowanych na pilną koronarografię (pilna PCI)

Angiograficzna ocena reperfuzji	2. PHF n=5 * (4%)	3. HF n= 10 * (9%)	4. HF-SK n=10 * (10%)	P
IRA- drożność po fibrynolizie	5 (100%)	7 (70%)	7 (70%)	ns
TIMI 3	3	6	3	
TIMI 2	2	1	4	
IRA- brak drożności po fibrynolizie	0 (0%)	3 (30%)	3 (30%)	ns
TIMI 1	0	0	0	
TIMI 0	0	3	3	
IRA – drożność po PCI	5 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	ns
TIMI 3	5	9	10	
TIMI 2	0	1	0	

**liczbę n chorych kierowanych na pilną koronarografię przyjęto w analizie jako 100%.*

Chorzy, u których stwierdzono skuteczną fibrynolizę, przed wypisem do domu (do 2 tyg.), byli kierowani do Poznania na **planową wczesną** koronarografię (43% PHF i 32% HF, p=ns) (tab. XV). Spośród chorych leczonych streptokinazą (HF-SK) tylko 2 chorych (2%) miało wykonane badanie w tym okresie, co istotnie odróżniało tę grupę od dwóch pozostałych. Ze względu na bardzo małą liczebność chorych w grupie HF-SK nie dokonano w niej dalszej szczegółowej subanalizy. Wśród pozostałych chorych ponad 95% miało drożne naczynie dozawałowe (95% w grupie PHF i 97% w HF), w tym przepływ TIMI 3 miało 94% chorych w grupie PHF i 89% w HF (tab. XV). Nie było znamiennej różnicy pomiędzy grupami PHF i HF w ocenie drożności zarówno po fibrynolizie jak i po PCI.

Tabela XV. Ocena drożności tętnicy dozawałowej (IRA) u chorych kierowanych na planową wczesną koronarografię i PCI (przed wypisem)

Angiograficzna ocena reperfuzji	2. PHF n=56 * (43%)	3. HF n= 37 * (32%)	4. HF-SK n=2 ** (2%)
IRA- drożność po fibrynolizie	53 (95%)	36 (97%)	1
TIMI 3	50	32	1
TIMI 2	3	4	0
IRA- brak drożności po fibrynolizie	3 (5%)	1 (3%)	1
TIMI 1	0	0	0
TIMI 0	3	1	1
IRA – drożność po PCI	54 (97%)	37 (100%)	2
TIMI 3	53	36	2
TIMI 2	1	1	0
IRA- brak drożności po PCI	1 (2%)	0 (0%)	0
TIMI 1	0	0	0
TIMI 0	3	0	0

* liczbę n chorych przyjęto w dalszej analizie jako 100%

** ze względu na bardzo małą liczbę n nie przeprowadzono dalszej szczegółowej analizy

Najwięcej chorych z grupy HF-SK - 39% i zaledwie 20% z grup HF i 15% PHF, miało wykonaną koronarografię po wypisie ze szpitala, w okresie od 2 tygodni do 12 miesięcy Koronarografia wykonywana w tym okresie została zdefiniowana jako **planowa późna** (tab.XVI). Ta duża liczba badań angiograficznych w grupie HF-SK wykonywanych późno, często po kilku miesiącach, wynikała z mniejszej dostępności do badania, a także braku w tym czasie jasnych zaleceń w wytycznych ESC i PTK co do konieczności jego wczesnego wykonywania u wszystkich chorych po udanej fibrynolizie (większość chorych otrzymywała streptokinazę do 2004 roku). Wśród chorych, u których wykonywano planową późną

koronarografię, nie uwzględniono oceny drożności IRA po leczeniu fibrynolitycznym, ze względu na długi upływ czasu od leczenia reperfuzyjnego. Ocena drożności po różnie długim czasie od takiego leczenia, może być nieobiektywna i nieporównywalna.

W poszczególnych grupach chorych leczonych fibrynolitycznie wykonano koronarografię łącznie u 92% chorych z grupy PHF, 87% z grupy HF i 68% z HF-SK (tab. XVI). Badanie wykonywano w różnym czasie i z odmiennych wskazań (ratunkowa, pilna, planowa wczesna, planowa późna). W młodszej chronologicznie grupie PHF, 78% chorych miało je wykonane w ciągu 2 tygodni przed wypisem ze szpitala, w przeciwieństwie do 28% z grupy HF-SK. Różnice były istotne statystycznie w stosunku do grupy HF-SK we wszystkich porównaniach zaprezentowanych w tabeli XVI ($p < 0,01$). Istotna różnica wystąpiła także pomiędzy grupą PHF i HF w zakresie częstości wykonywania wczesnej koronarografii do 2 tygodni ($p = 0,05$).

Tabela XVI. Łączna częstość wykonywania koronarografii w różnym czasie i z różnych wskazań u chorych leczonych fibrynolitycznie

Analiza angiograficzna	2. PHF n=129	3. HF n=114	4. HF-SK n=105	p
łącna ilość wykonanych koronarografii	119 (92%)	99 (87%)	71 (68%)	s*
Koronarografia ratunkowa, pilna i planowa wczesna przed wypisem ze szpitala (< 2 tygodni)	100 (77%)	76 (67%)	30 (29%)	s*
Koronarografia planowa późna po wypisie ze szpitala (> 2 tyg. < 12 m)	19 (15%)	23 (20%)	41 (39%)	s*

* istotna różnica pomiędzy grupą HF-SK a PHF i HF ($p < 0,01$) oraz PHF i HF w p. 2 ($p = 0,05$)

Ocena drożności tętnicy dozawałowej (IRA) u chorych leczonych **pierwotną angioplastyką** dokonywana była w trakcie wykonywanej koronarografii. Przed angioplastyką 45% chorych w grupie PPCI-Po miało zachowany przepływ TIMI 3/2 i 36% w grupie PPCI-Gn.

Po przeprowadzonej PCI uzyskano zbliżony procent drożności IRA w obu grupach, odpowiednio 93% i 97% (tab. XVII).

Tabela XVII. Ocena drożności tętnicy dozawałowej u chorych leczonych pierwotną angioplastyką (PPCI-Po i PPCI-Gn)

Angiograficzna ocena reperfuzji	1. PPCI-Po n=130	5. PPCI-Gn n=94	p
Drożność tętnicy dozawałowej przed PCI (TIMI 2/3)	58 (45%)	34 (36%)	ns
Drożność tętnicy dozawałowej po PCI (TIMI 2/3)	121 (93%)*	91 (97%)*	ns
Brak drożności tętnicy dozawałowej po PCI (TIMI 1/0)	8 (6%)	3 (3%)	ns
Brak danych	1 (1%)	0 (0%)	ns

**podobny odsetek drożnych IRA u chorych leczonych skutecznie fibrynolitycznie, obserwowano podczas planowej wczesnej koronarografii (przed PCI) - tab. XV.*

6.8. Leczenie po zawale serca w obserwacji 12-miesięcznej

Chorzy po 12-miesięcznej obserwacji byli poddani badaniu lekarskiemu z oceną przyjmowanych w tym okresie leków. Oceniono stosowane leki z pięciu grup: kwas acetosalicylowy (ASA), klopidogrel, statyny, inhibitory konwertazy (ACE-I) i betablokery (LBA). Częstość ich stosowania w badanych grupach przedstawiłem w tabeli XVIII, natomiast analizę statystyczną dotyczącą różnic w częstości ich stosowania w tabeli XVIII a.

Tabela XVIII. Leczenie po wypisie ze szpitala w obserwacji 12-miesięcznej

		1. PPCI-Po	2. PHF	3. HF	4. HF-SK	5. PPCI-Gn
1. ASA	n(%)	120 (92%)	116 (90%)	104 (91%)	88 (84%)	94 (100%)
2. Klopidogrel	n(%)	94 (72%)	83 (64%)	57 (50%)	5 (5%)	92 (98%)
3. Statyna	n(%)	114 (88%)	113 (88%)	102 (89%)	78 (74%)	90 (96%)
4. ACE-I	n(%)	110 (85%)	103 (80%)	95 (83%)	74 (70%)	82 (87%)
5. LBA	n(%)	108 (83%)	106 (82%)	90 (79%)	77 (73%)	85 (90%)

Tabela XVIII a. Porównanie statystyczne stosowanych leków. Test Gaussa. Wartość p

ASA						Klopidogrel					
	1.	2.	3.	4.	5.		1.	2.	3.	4.	5.
1.		0,57	0,77	0,06	0,02	1.		0,17	< 0,001	< 0,001	< 0,001
2.			0,79	0,17	0,06	2.			0,02	< 0,001	< 0,001
3.				0,12	0,01	3.				< 0,001	< 0,001
4.					< 0,001	4.					< 0,001
Statyna						ACE-I					
	1.	2.	3.	4.	5.		1.	2.	3.	4.	5.
1.		0,98	0,80	0,01	< 0,001	1.		0,29	0,67	< 0,01	0,67
2.			0,80	0,01	0,04	2.			0,54	0,07	0,17
3.				< 0,001	0,06	3.				0,02	0,42
4.					< 0,001	4.					< 0,001
LBA											
	1.	2.	3.	4.	5.						
1		0,83	0,42	0,06	0,14						
2			0,56	0,09	0,09						
3				0,29	0,03						
4					0,02						

Najlepiej leczoną grupą byli chorzy leczeni pierwotną angioplastyką w Gnieźnie (PPCI-Gn). Chorzy w tej grupie istotnie częściej otrzymywali ASA i kłopidogrel w porównaniu z pozostałymi grupami. Najrzadziej omawiane leki zalecano chorym w grupie streptokinazy (HF-SK). Chorzy w tej grupie nie otrzymywali praktycznie podwójnej terapii przeciwplatekowej z udziałem kłopidogrelu (5%). Kłopidogrel zaczął być powszechniej stosowany po 2005 roku i z tego powodu w tej grupie tylko nieliczni chorzy go otrzymywali (zdecydowana większość chorych była leczona streptokinazą do 2005 roku). Mniej chorych w tej grupie otrzymało także inhibitory konwertazy (ACE-I) i statyny. W tym przypadku różnice, chociaż istotne, nie były aż tak znaczne.

Z powodu opóźnionego wprowadzenia kłopidogrelu do powszechnego użycia u chorych z STEMI również rzadziej go stosowano w grupach PPCI-Po, PHF i HF.

Przed okresem szerokiego upowszechnienia stosowania kłopidogrelu w STEMI, a więc przed 2005 rokiem, leczonych reperfuzyjnie już było 99% chorych z grupy HF-SK, 44% z grupy HF, 26% z grupy PHF i 14% z grupy PPCI-Po. To właśnie ta część chorych miała istotny wpływ na ogólny odsetek chorych leczonych kłopidogrelem.

Podwójna terapia przeciwplatekowa z użyciem Kłopidogrelu, początkowo zalecana w STEMI po PCI z implantacją stentu metalowego BMS przez okres 4 tygodni (wytyczne ESC z 2005 roku dotyczące PCI) była stopniowo wydłużana do 12 miesięcy, co znalazło swoje odzwierciedlenie w kolejnych zaleceniach ESC z 2008 roku preferujących podwójną terapię przeciwplatekową u wszystkich chorych niezależnie od sposobu leczenia w ostrej fazie zawału. Kłopidogrel w połączeniu z ASA w prewencji wtórnej, po 2005 roku otrzymało łącznie 318 spośród 367 (87%) chorych zarejestrowanych w tym okresie. Leczenie chorych było na bieżąco modyfikowano stosownie do publikowanych zaleceń ESC/PTK. Ocena czasokresu stosowania leków w badanej grupie uwzględniała stosowanie ich zgodnie z ustalonymi zaleceniami poszpitalnymi zgodnymi z ówczesnymi wytycznymi.

6.9. Ocena frakcji wyrzutowej w obserwacji odległej

Chorzy po przebytych zawale serca w okresie od 12 do 18 miesięcy byli zaproszeni na kontrolne badanie, w trakcie którego dokonywano echokardiograficznej oceny frakcji wyrzutowej lewej komory serca (EF 2). Badaniu poddano 545 osób, co stanowiło 95% objętych rejestrem chorych. Najniższe wartości EF 2 stwierdzano w grupie HF-SK oraz w grupie PPCI-Po. Obydwie grupy nie różniły się istotnie od siebie. Chorzy leczeni streptokinazą (HF-SK) mieli najniższą wartość EF 2 w porównaniu do pozostałych grup. Najwyższe wartości EF 2 zaobserwowano w grupie PPCI-Gn oraz PHF. Wartości EF 2 u chorych z grupy HF zajmowały pośrednie miejsce (tab. XIX, ryc. 7).

Tabela XIX. Wartości frakcji wyrzutowych w obserwacji odległej 12 - 18 miesięcy.

	1. PPCI-Po	2. PHF	3. HF	4. HF-SK	5. PPCI-Gn	P
zbadani/ogólna liczba	n=122/130	n=125/129	n= 111/114	n= 94/105	n=93/94	
EF 2 średnia %	46,9	52,2	49,6	44,5	52,4	s*
mediana %	50,0	55,0	50,0	45,0	55,0	s*

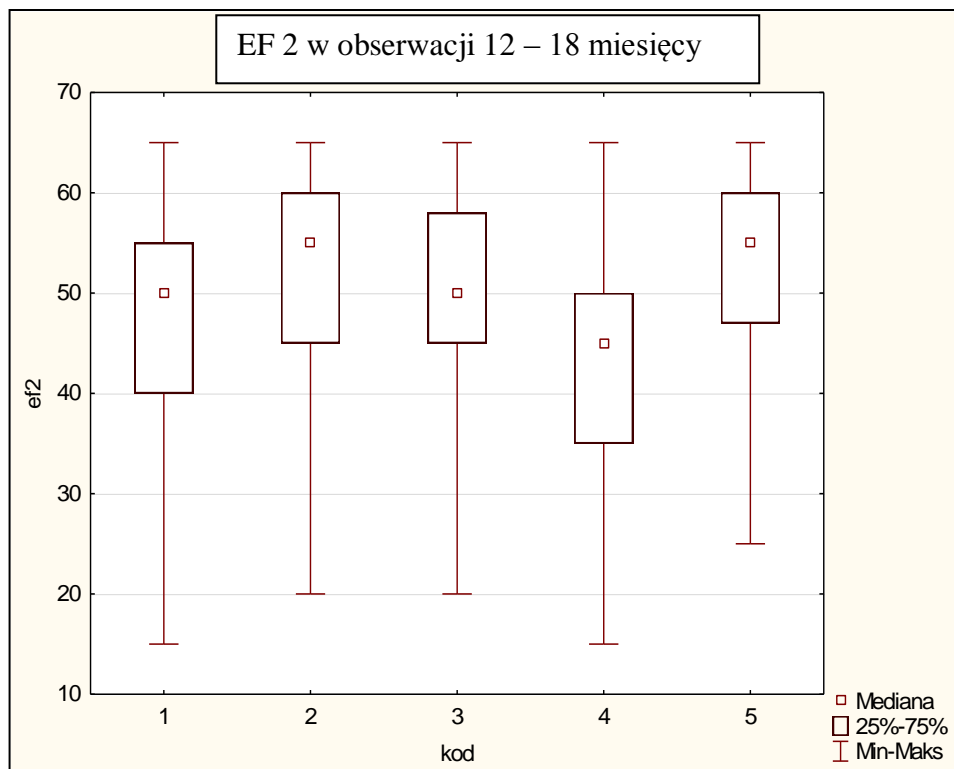
* różnice istotne statystycznie, szczegółowa analiza wartości p w tabeli XIX a

Tabela XIX a. Frakcja wyrzutowa EF 2 w obserwacji 12 – 18 m. Test Kruskala-Walissa

	1.	2.	3.	4.	5.
1.		0,0004	0,3472	0,4266	0,0021
2.			0,5942	<0,0001	1,0000
3.				0,0007	0,9725
4.					< 0,0001

Rycina 7. Frakcja wyrzutowa EF 2 w obserwacji odległej 12 – 18 miesięcy.

Test Kruskala-Wallisa: $p < 0,0001$

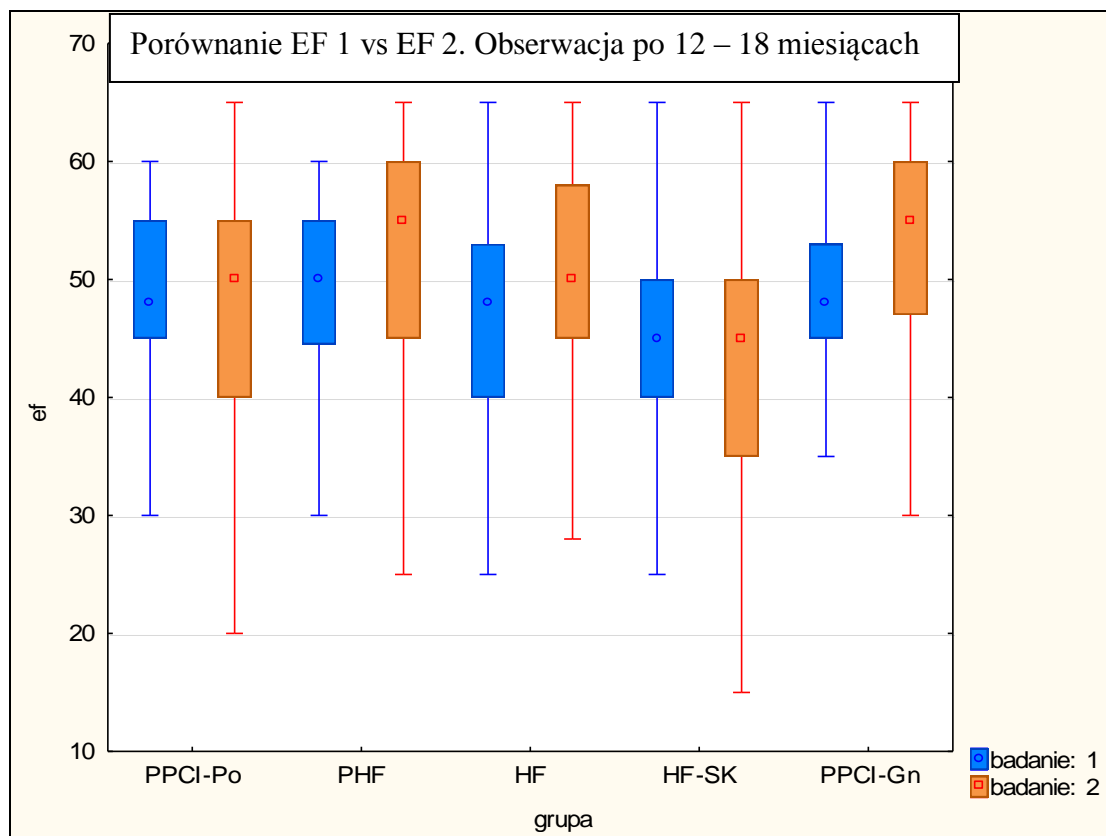


W całej objętej rejestrem grupie chorych stwierdzono istotną poprawę funkcji skurczowej lewej komory EF 2 (obserwacja po 12 – 18 miesiącach) w porównaniu z EF 1 (badanie w ostrym okresie zawału serca). Średnia wartość EF 2 wyniosła 49,0% i znacząco różniła się od wartości 47,2% dla EF 1 ($p = 0,0002$).

Istotna poprawa wartości EF 2 wystąpiła u chorych w grupach PPCI-Gn, PHF oraz HF.

Podobnych zmian nie obserwowano w grupach PPCI-Po i HF-SK. (ryc. 8, tab. XX).

Rycina 8. Porównanie wartości frakcji wyrzutowych (EF 1) w okresie ostrego zawału serca oraz w obserwacji po 12 – 18 miesiącach (EF 2)



EF 1 – badanie 1 w ostrym okresie zawału serca

EF 2 – badanie 2 po 12 – 18 miesiącach

Tabela XIX b. Porównanie wartości EF 1 i EF 2. Test kolejności par Wilcoxona

	EF 1	EF 2	p
	średnia (mediana)	średnia (mediana)	
1. PPCI-Po	47,6 (48)	46,9 (50)	0,14551
2. PHF	48,3 (50)	52,2 (55)	0,00001
3. HF	47,3 (48)	49,6 (50)	0,00145
4. HF-SK	44,5 (45)	43,4 (45)	0,23701
5. PPCI-Gn	48,1 (48)	52,4 (55)	<0,0001

6.10. Opóźnienie leczenia zależne od przyjętej strategii reperfuzyjnej

Monitorowano następujące czasy:

T1 - czas od bólu zawałowego do pierwszego kontaktu z lekarzem (FMC) = czas opóźnienia pacjenta PD (*patients delay*).

T2 - czas od FMC do wdrożenia leczenia reperfuzyjnego (DTBT lub DTNT) – czas opóźnienia systemowego SD (*system delay*) = czas opóźnienia reperfuzji RD (*reperfusion delay*).

T3 - czas od początku bólu do leczenia reperfuzyjnego = czas całkowitego niedokrwienia TIT (*total ischemic time*).

Powyzsze czasy różniły się istotnie, zależnie od przyjętej strategii leczenia (tab. XX).

Tabela XX. Czasy opóźnienia terapii reperfuzyjnej (wartość średnich i median w minutach)

	1. PPCI-Po n = 130 średnia mediana (min – max)	2. PHF n = 129 średnia mediana (min – max)	3. HF n = 114 średnia mediana (min – max)	4. HF-SK n = 105 średnia mediana (min – max)	5. PPCI-Gn n = 94 średnia mediana (min – max)	p
T1. Czas od początku bólu do FMC (PD)	119± 75 100 (20 – 240)	85±46 60 (30 – 240)	112± 54 112 (30 – 140)	148±58 140 (50 -240)	101± 55 90 (20 – 240)	p < 0,01
T2. Czas od FMC do wdrożenia terapii reperfuzyjnej (SD)	171± 67 160 (85 – 550)	12±0,9 12 (10 – 14)	37± 23 35 (25 – 102)	40± 12 40 (30 – 135)	88± 34 80 (44 – 251)	p < 0,01
T3. Czas od początku bólu do wdrożenia terapii reperfuzyjnej- całkowity czas niedokrwienia (TIT)	291±93 283 (144 – 610)	97±46 74 (41 – 252)	149±57 150 (58 – 300)	188± 57 175 (80 – 280)	189± 74 176 (83 – 405)	p < 0,01

Na rycinach 9 a, 9 b, 9 c przedstawiono graficznie rozkład średnich czasów T1, T2, T3 dla każdej grupy chorych wraz z odchyleniami standardowymi. Natomiast w tabeli XX a, XX b, XX c zostały przedstawione szczegółowe obliczenia statystyczne odnoszące się do danych zawartych w tabeli XX.

Rycina 9 a. Czas T 1 = czas od początku bólu do FMC (PD)

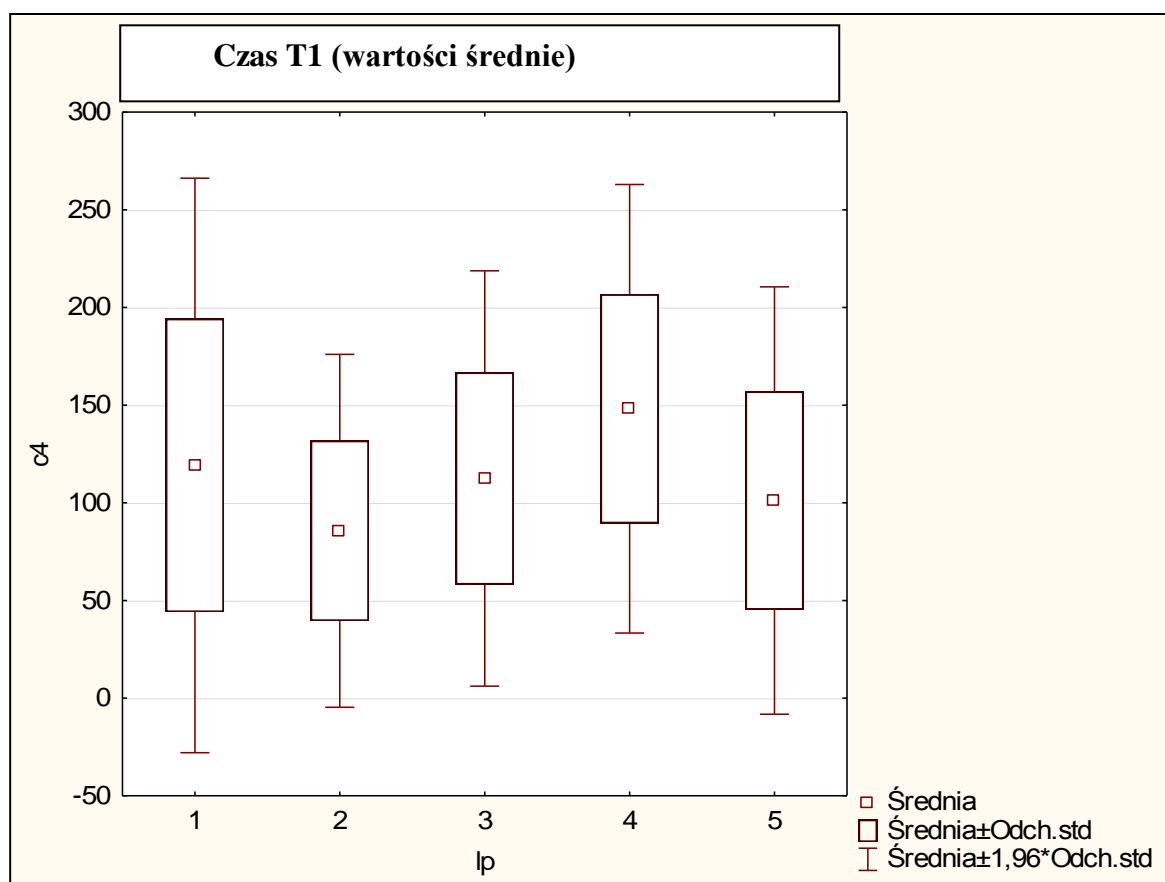


Tabela XX a. Czas T 1 (PD). Porównanie średnich wartości czasów opóźnienia pacjenta w poszczególnych grupach. Test Kruskala-Wallisa. Wartość p

	1.	2.	3.	4.	5.
1		0,0042	1,0000	0,0002	1,0000
2			0,0024	< 0,0001	0,5938
3				0,0008	1,0000
4					< 0,0001

Rycina 9 b. Czas T2 = czas od FMC do wdrożenia terapii reperfuzyjnej (SD = RD)

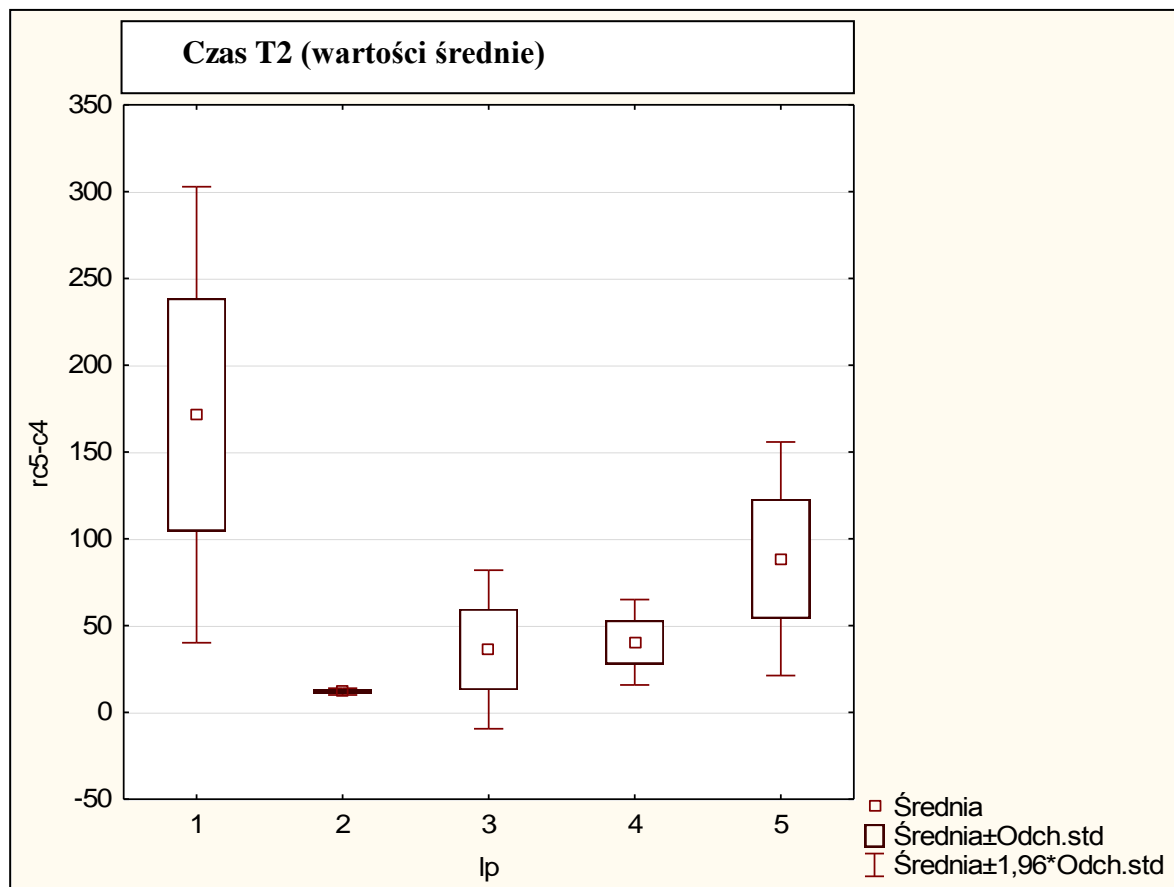


Tabela XX b. Czas T2 (SD=RD). Porównanie średnich wartości czasów opóźnienia systemowego. Test Kruskala-Wallis. Wartość p

	1.	2.	3.	4.	5.
1.		< 0,001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
2.			< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
3.				1,0000	< 0,0001
4.					< 0,0001

Rycina 9 c. Czas T3= całkowity czas niedokrwienia (TIT)

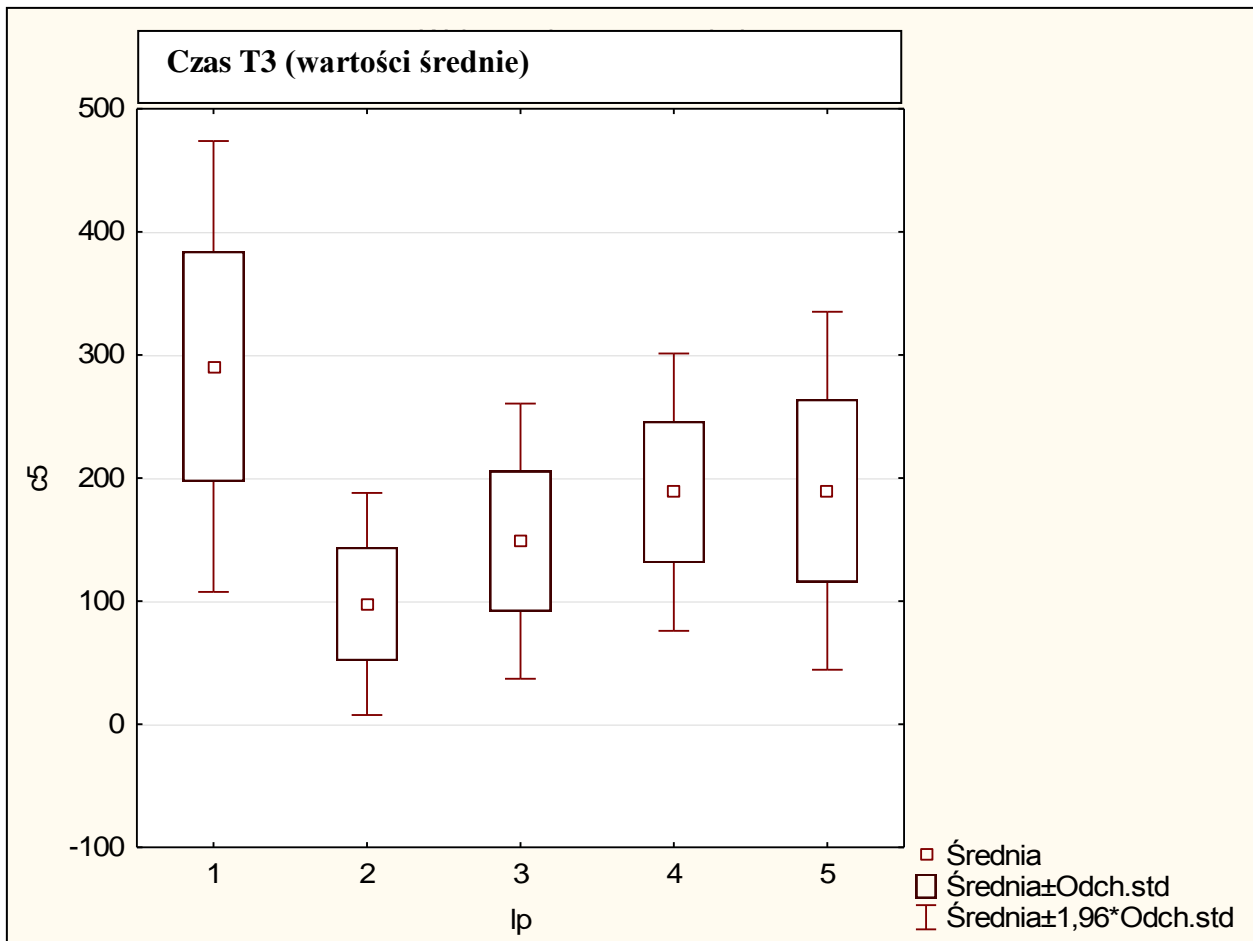


Tabela XXI c. Czas T3 (TIT). Porównanie średnich wartości czasów całkowitego niedokrwienia w poszczególnych grupach. Test Kruskala-Wallisa. Wartość p

	1	2	3	4	5
1		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
2			< 0,001	< 0,001	< 0,001
3				0,001	0,008
4					1,000

Największe „opóźnienie pacjenta” od początku bólu do FMC (czas T 1) dotyczyło chorych w grupie leczonej streptokinazą, średnio 148 ± 58 minut (mediana 140 min) co stanowiło różnicę istotną statystycznie wobec wszystkich pozostałych grup ($p < 0,001$). Najkrótszy czas

T 1 mieli chorzy kwalifikowani do grupy PHF, średnio 85 ± 46 minut (mediana 60 min), znamienne odróżniający go od grup PPCI-Po, HF i HF-SK ($p < 0,01$). Jedynie grupa PPCI-Gn nie różniła się w tym zakresie od grupy PHF ($p = 0,59$). Czasy T 1 w grupach PPCI-Po, HF i PPCI-Gn nie różniły się między sobą (tab. XX i XX a, ryc. 9 a).

Największe opóźnienie „systemowe” wdrożenia terapii reperfuzyjnej (czas T 2) powodował transport na PPCI do Poznania ($p < 0,0001$), średnio 171 ± 67 min (mediana 160 min) (tab. XX). W tej grupie tylko niespełna 20% chorych otrzymała terapię reperfuzyjną do 120 min od FMC i żaden z transportowanych do Poznania chorych nie zmieścił się w zalecanych 90 min.

Natomiast opóźnienie wdrożenia leczenia w grupie PPCI-Gn wynosiło średnio 88 ± 34 min (mediana 80 min) i zdecydowana większość chorych (88%) otrzymała leczenie inwazyjne w ciągu 120 min od FMC, a znaczna część (67%) w ciągu 90 min.

Czas T 2 w grupie PPCI-Gn był istotnie krótszy od czasu T 2 chorych z grupy PPCI-Po i istotnie dłuższy od czasów chorych z grup fibrynolitycznych (tab. XX i XX b, ryc. 9 b)

Najlepiej pod tym względem wypadła grupa chorych leczonych fibrynolitycznie w fazie przedszpitalnej (PHF). Wszyscy chorzy otrzymali leczenie reperfuzyjne w ciągu zalecanych 30 min od FMC (T 2), średnio $12 \pm 0,9$ min, mediana 12 min), co odróżniało tę grupę od wszystkich pozostałych grup ($p < 0,0001$).

Fibrynoliza szpitalna (HF) zarówno przy użyciu klasycznej streptokinazy (HF-SK) jak i nowej generacji trombolityków (HF) nie różniły się od siebie ($p = 1,0$) pod względem opóźnienia leczenia fibrynolitycznego od FMC. Opóźnienie leczenia fibrynolitycznego w grupie chorych HF wyniosło średnio 37 ± 23 min (mediana 35 min), a w grupie HF-SK średnio 40 ± 12 minut (mediana 40 min). Wśród chorych otrzymujących streptokinazę (HF-SK) leczenie otrzymało w ciągu 30 minut od FMC tylko 16% hospitalizowanych chorych, a w grupie HF leczenie fibrynolityczne w ciągu 30 min otrzymało 38% chorych.

Istotne różnice obserwowano w odniesieniu do całkowitego czasu niedokrwienia T 3 (TIT) (tab. XX, XX c). Najdłuższy dotyczył grupy PPCI-Po. Wyniósł średnio 291 ± 93 min (mediana 283 min) i był zdecydowanie najdłuższy ($p < 0,0001$). W tej grupie żaden chory nie otrzymał leczenia reperfuzyjnego w ciągu 2 godzin od początku bólu i tylko 37% chorych otrzymało to leczenie do 4 godzin. Czas T 3 w grupie gnieźnieńskiej wyniósł średnio 189 ± 74 min (mediana 176 min) i był znacznie krótszy od grupy poznańskiej ($p < 0,0001$) - tutaj 22% chorym otwarto IRA do 2 godziny i 78% chorym do 4 godzin. Najkrótszy czas T 3 osiągnęli chorzy leczeni fibrynolitycznie w fazie przedszpitalnej (PHF) i wyniósł on średnio 97 ± 46 min (mediana 74 min) ($p < 0,0001$). U 72% chorych z tej grupy leczenie rozpoczęto do 2 godz. od początku bólu, 92% otrzymało to leczenie w ciągu 3 godz. i 99% do 4 godz. (odpowiednio w grupie HF 43%, 72% i 96% a w HF-SK 8%, 50% i 77%). Analizowane okresy czasowe (T 1, T 2, T 3) są zdecydowanie najkorzystniejsze w grupie PHF.

6.10.1. Krzywe ROC

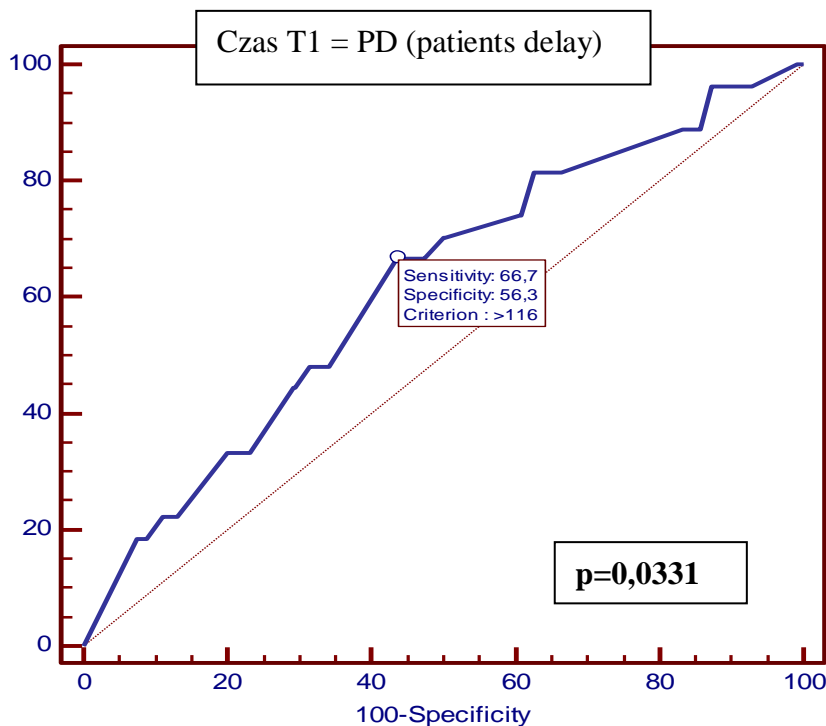
Interesujących danych dostarcza analiza wpływu opóźnień czasowych na wystąpienie zgonu. Analizie poddano całą grupę chorych uczestniczących w rejestrze ($n=572$), bez względu na zastosowaną strategię reperfuzyjną.

Wykreślono **krzywe ROC** (*Receiver Operating Characteristic*) poszukując zależności - wpływ czasu T1 (PD) na ryzyko wystąpienie zgonu. Krytyczny punkt wystąpił przy opóźnieniu ze strony chorego w 116 minucie, przy swoistości 56% (95% CI) i czułości 67% (95% CI). Wartość ta była istotna statystycznie (ryc. 10).

Oznacza to, że w badanej grupie, chorzy u których opóźnienie do FMC przekroczyło 116 minut byli istotnie narażeni na ryzyko wystąpienia zgonu z podaną powyżej swoistością i czułością.

Największym więc ryzykiem zgonu obarczeni byli chorzy leczeni streptokinazą (HF-SK), których czas od początku objawów do FMC wyniósł średnio 148 minut (mediana 140 min).

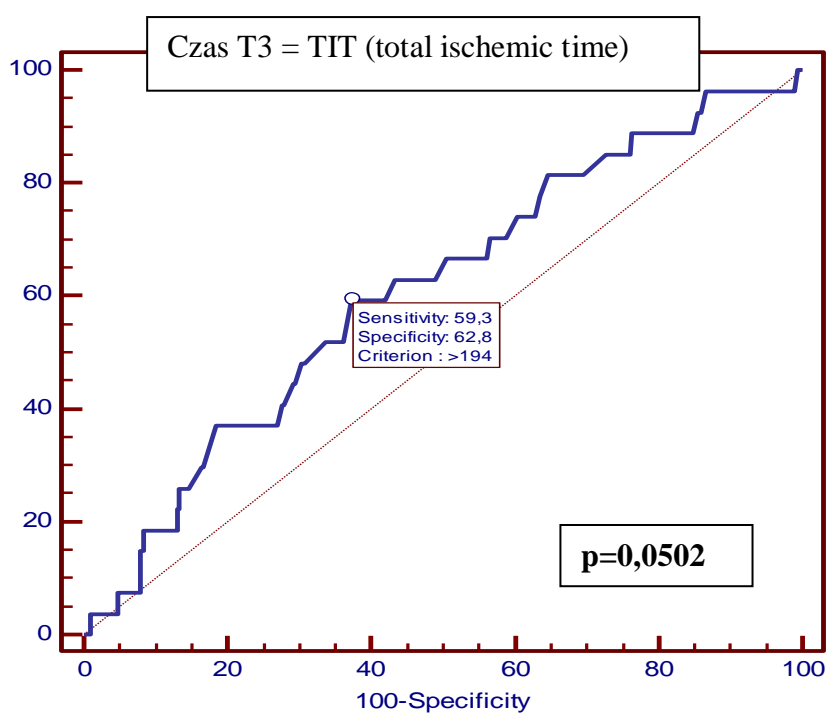
Rycina 10. Wpływ opóźnienia chorego (PD = czas T 1) na ryzyko wystąpienia zgonu w całej grupie chorych uczestniczących w rejestrze, bez względu na zastosowaną strategię reperfuzyjną.



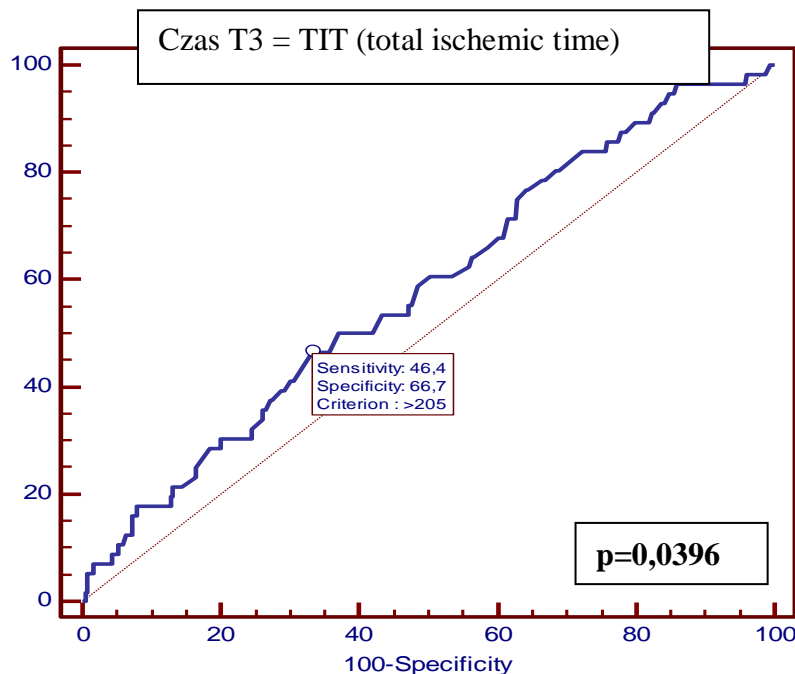
Podobnej analizie poddano całkowity czas niedokrwienia mięśnia sercowego (TIT = T3). Krytyczny punkt czasu T3, wystąpił w 194 minucie, przy swoistości 59% (95% CI) i czułości 63% (95% CI) oraz poziomie istotności $p=0,05$ (ryc. 11). Przekroczenie więc czasu T3 powyżej 194 minuty istotnie zwiększało ryzyko wystąpienia zgonu, niezależnie od zastosowanej metody reperfuzyjnej. Takie przekroczenie obserwowano w grupie PPCI-Po, gdzie TIT wyniósł 283 minuty i o prawie 90 minut przekraczał czas krytyczny.

Znacząco także wzrastało ryzyko wystąpienia dodatkowego złożonego punktu (zgon sercowo-naczyniowy i ponowny zawał serca nie zakończony zgonem) po przekroczeniu czasu całkowitego niedokrwienia serca powyżej 205 minut, przy specyficzności 67% (95% CI), czułości 46% (95% CI) i wartości $p < 0,04$. Dłuższy czas niedokrwienia zwiększał wystąpienie nie tylko zgonu, ale i ponownego zawału serca (ryc. 12). Takie ryzyko dotyczyło w głównej mierze grupy PPCI-Po.

Rycina 11. Wpływ całkowitego czasu niedokrwienia (TIT = czas T 3) na ryzyko wystąpienia zgonu w całej grupie chorych uczestniczących w rejestrze, bez względu na zastosowaną strategię reperfuzyjną.



Rycina 12. Wpływ czasu całkowitego niedokrwienia (TIT = czas T 3) na ryzyko wystąpienia zgonu i zawału serca nie zakończonego zgonem (dodatkowy złożony punkt) u chorych uczestniczących w rejestrze, bez względu na zastosowaną strategię reperfuzyjną



Podobną analizę przeprowadzono w stosunku do Głównego Złożonego Punktu Końcowego - GZPK (zgon sercowo-naczyniowy, ponowny zawał serca nie zakończony zgonem i udar mózgu nie zakończony zgonem). Krytyczna wartość czasu T 3 wyniosła również 205 minut, ale analiza nie była istotna statystycznie ($p=0,14$). Dołączenie do analizy udaru mózgu nie zakończonego zgonem wpłynęło negatywnie na istotność statystyczną oszacowanej „bariery czasowej” i nie pozwala wyciągnąć wiarygodnych wniosków.

Na podstawie przeprowadzonych analiz można wnioskować, że opóźnienie leczenia od wystąpienia pierwszych objawów (czas T 3), powyżej 194 – 205 minut było krytycznym czasem, powyżej którego znamienne wzrastało ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego oraz zgonu i ponownego zawału serca nie zakończonego zgonem.

Opóźnienie zależne od chorego, związane z wezwaniem pomocy i dotarciem zespołu medycznego do chorego (czas T 1), powyżej 116 minut wpływało także istotnie na ryzyko wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego.

6.11. Śmiertelność

W pracy oceniano śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową 30-dniową oraz 12-miesięczną. Śmiertelność 30-dniowa całkowita i sercowo-naczyniowa były identyczne i nie różniły się istotnie ($p = 0,25$). Częstość występowania zgonów przedstawiłem na ryc.13 i w tab. XXI, a rozkład występowania zdarzeń w czasie w postaci krzywych Kaplana-Meyera na ryc. 13 a.

Rycina 13. Śmiertelność całkowita i sercowo-naczyniowa od 0 do 30 dni

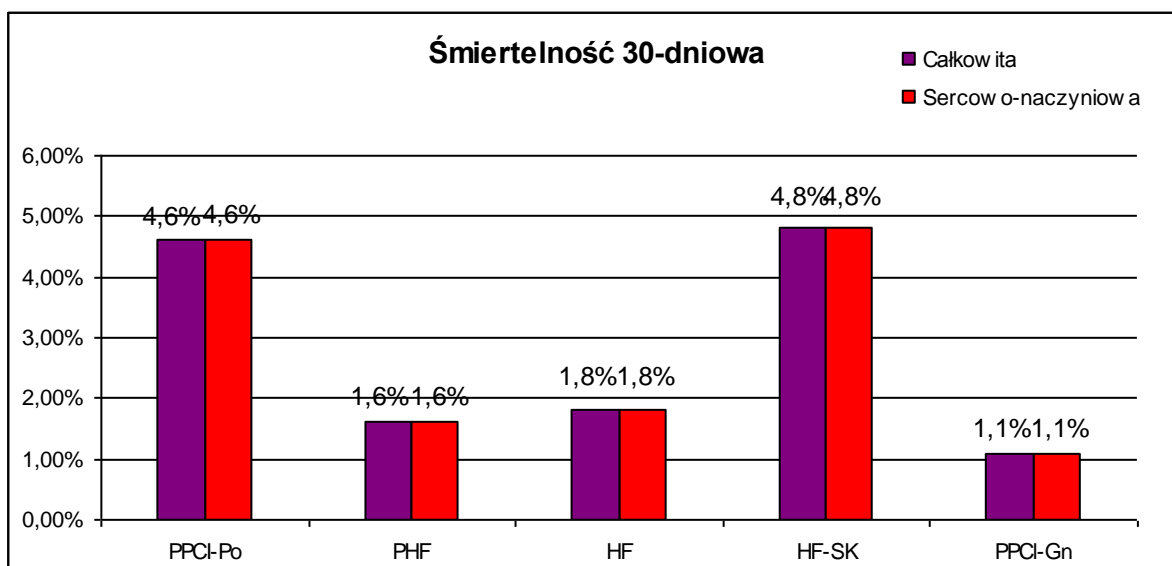
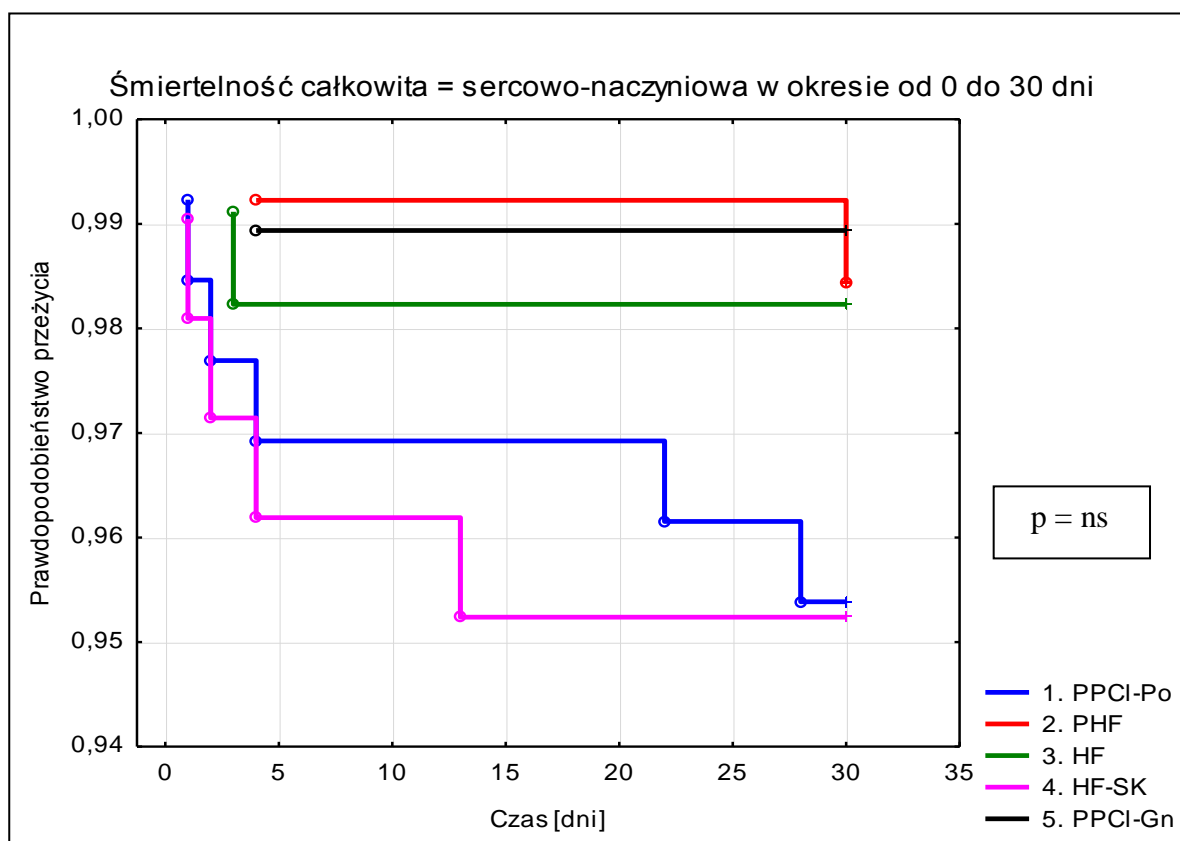


Tabela XXI. Śmiertelność całkowita i sercowo naczyniowa w okresie od 0 do 30 dni

	1. PPCI-Po n=130	2. PHF n=129	3. HF n=114	4. HF-SK n=105	5. PPCI-Gn n=94	p
Śmiertelność całkowita	6 (4,6%)	2 (1,6%)	2 (1,8%)	5 (4,8%)	1 (1,1%)	ns
Śmiertelność sercowo-naczyniowa	6 (4,6%)	2 (1,6%)	2 (1,8%)	5 (4,8%)	1 (1,1%)	ns

Rycina 13 a. Śmiertelność całkowita = sercowo-naczyniowa w okresie od 0 do 30 dni.

Krzywe Kaplana – Meyera;



Najwięcej zgonów zarejestrowałem wśród chorych transportowanych do Poznania (PPCI-Po) oraz leczonych streptokinazą (HF-SK). Wśród chorych leczonych w Gnieźnie w grupie PPCI-Gn, PHF i HF obserwowałem o ponad połowę niższą śmiertelność całkowitą i sercowo – naczyniową w stosunku do chorych z grupy PPCI-Po.

Śmiertelność całkowita i sercowo-naczyniowa w okresie od 30 dnia do 12 miesięcy była niższa niż w okresie 30 – dniowym. Wystąpiły różnice w niektórych grupach pomiędzy śmiertelnością całkowitą i sercowo-naczyniową, a także istotne różnice pomiędzy grupami. Na tą różnicę wpływ miały 3 zgony z powodu chorób nowotworowych (z powodu *ca pulmonis* zmarło 2 chorych - 1 w grupie PHF oraz 1 w grupie PPCI-Po, a z powodu *ca ventriculi* zgon wystąpił u 1 chorej w grupie HF-SK). Na śmiertelność sercowo-naczyniową w obserwacji odległej od 30 dnia do 12 miesięcy wpływ miały zgony z powodu:

ponownego zawału serca (n=4), nagłego zatrzymanie krążenia poza szpitalem (n=6), niewydolność serca NYHA IV (n=1) oraz niewydolność nerek u chorego z zaawansowaną miażdżycą naczyń (n=1). Nie stwierdziłem u żadnego chorego udaru mózgu ani krwawienia do przewodu pokarmowego w okresie od 30 dnia do 12 miesiąca obserwacji. Wyniki zobrazowałem na rycinach 14, 14 a, 14 b oraz zaprezentowałem w tabeli XXII. Porównanie statystyczne krzywych Kaplana-Meyera umieściłem w tabeli XXII a.

Rycina 14. Śmiertelność całkowita i sercowo-naczyniowa od 30 dnia do 12 miesiąca

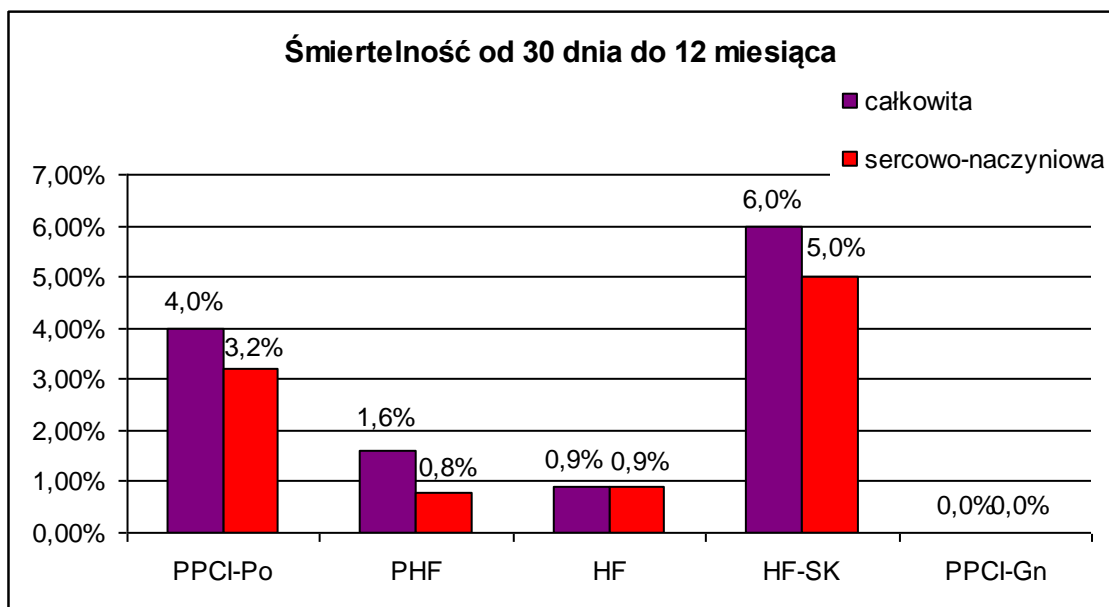
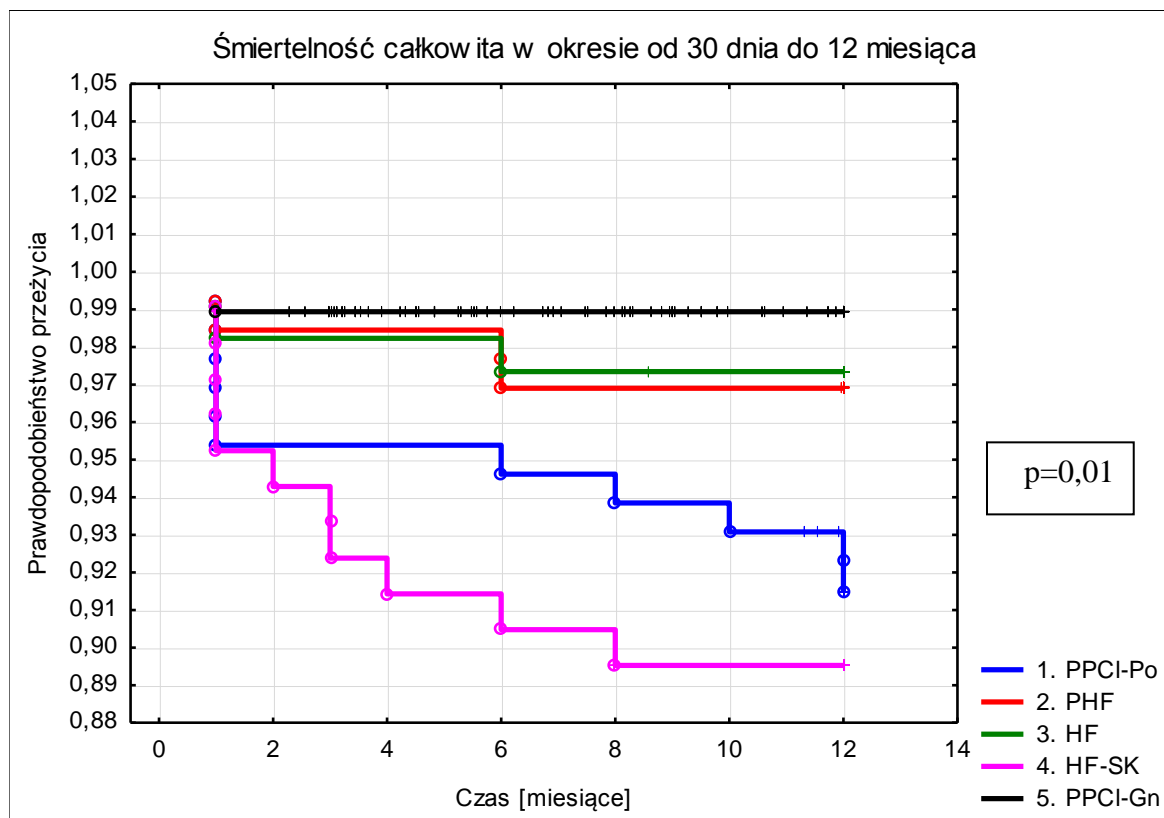


Tabela XXII. Śmiertelność całkowita i sercowo-naczyniowa w okresie od 30 dnia do 12 miesiąca

	1. PPCI-Po n=124	2. PHF n=127	3. HF n=112	4. HF-SK n=100	5. PPCI-Gn n=93
Śmiertelność całkowita	5 (4,0 %)	2 (1,6 %)	1 (0,9 %)	6 (6,0 %)	0 (0 %)
Śmiertelność sercowo-naczyniowa	4 (3,2%)	1 (0,8 %)	1 (0,9 %)	5 (5,0 %)	0 (0 %)

Rycina 14 a. Śmiertelność całkowita od 30 dnia do 12 miesiąca; Krzywe Kaplana – Meyera



Rycina 14 b. Śmiertelność sercowo - naczyńiowa od 30 dnia do 12 miesiąca. Krzywe Kaplana – Meyera;

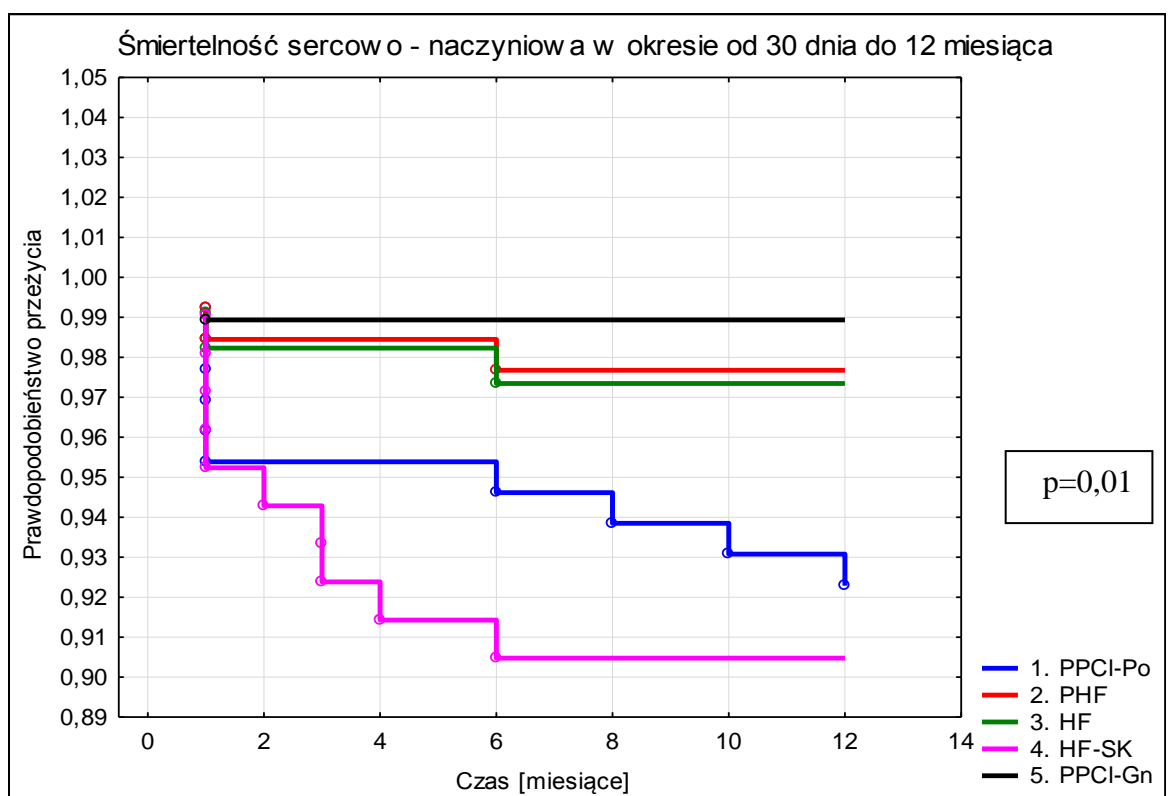


Tabela XXII a. Śmiertelność w okresie od 30 dnia do 12 miesiąca. Porównanie krzywych Kaplana-Meyera. Test Gehana – Wilcoxona. Wartość p

Śmiertelność całkowita od 30 dnia do 12 miesiąca					Śmiertelność sercowo-naczyniowa od 30 dnia do 12 miesiąca					
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1		0,05040	0,08517	0,60005	0,07062		0,06746	0,05592	0,57572	0,06537
2			0,87107	0,01727	0,58029			0,84295	0,02187	0,44689
3				0,03317	0,50021				0,01952	0,50021
4					0,01415					0,01096

Najwyższą śmiertelność obserwowałem u chorych w grupie HF-SK oraz PPCI-Po. Wyniki te wyraźnie odbiegały od pozostałych grup. Śmiertelność u chorych leczonych streptokinazą (HF-SK), była istotnie większa od chorych z grup PHF, HF, PPCI-Gn. Chorzy transportowani do Poznania (PPCI-Po) mieli istotnie wyższą śmiertelność całkowitą i na granicy istotności wyższą śmiertelność sercowo-naczyniową w stosunku do chorych leczonych fibrynolitycznie w fazie przedszpitalnej (PHF). W grupie PPCI-Gn nie było w tym okresie zgonów.

Śmiertelność całkowita w obserwacji od 0 do 12 miesięcy nieznacznie różniła się od sercowo-naczyniowej (ryc. 15). Utrzymał się wzrostowy trend śmiertelności w grupach chorych PPCI-Po i HF-SK. Grupa HF-SK wyróżniała się najwyższą śmiertelnością. Najniższą śmiertelność sercowo-naczyniową obserwowałem w grupie chorych leczonych inwazyjnie w Gnieźnie (PPCI-Gn) i wśród chorych leczonych fibrynolitycznie w fazie przedszpitalnej (PHF) i szpitalnej (HF). Obydwie grupy korzystnie odróżniały się od chorych transportowanych na PPCI do Poznania (tab. XXIII) oraz od chorych leczonych streptokinazą (HF-SK). Nie było znamiennej różnicy w śmiertelności pomiędzy trzema grupami chorych leczonych w Gnieźnie PHF, HF, PPCI-Gn, tak pod względem śmiertelności całkowitej jak i sercowo-naczyniowej (tab. XXIII a). Chorzy z grupy PPCI-Gn, w porównaniu z chorymi z grupy PPCI-Po, mieli mniejszą (na granicy istotności) roczną śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową (tab. XXIII a).

Rycina 15. Śmiertelność całkowita i sercowo – naczyniowa w okresie 0 - 12 miesięcy

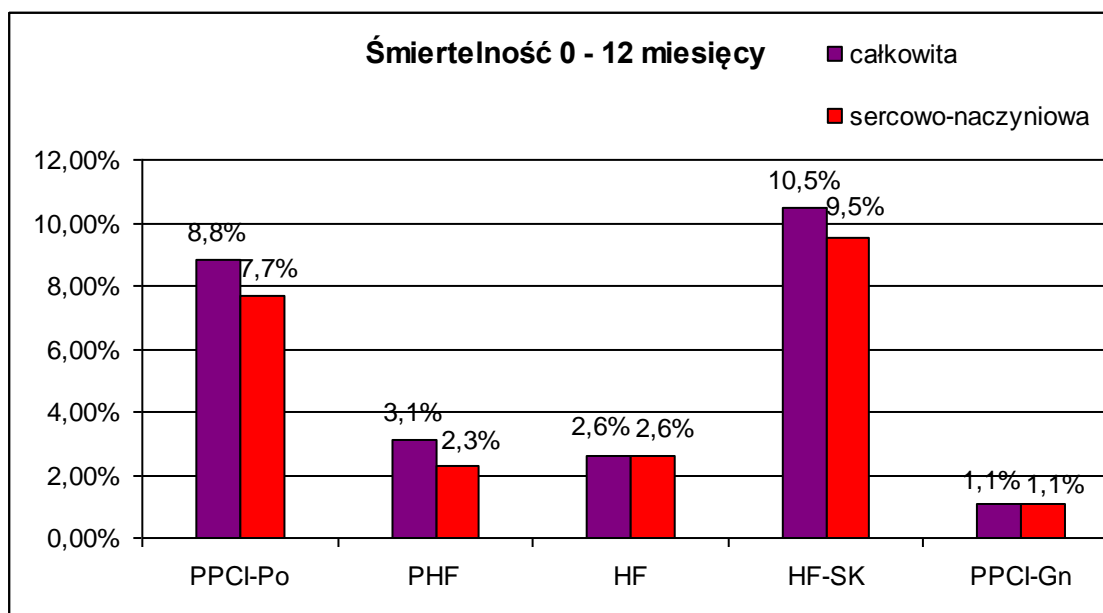
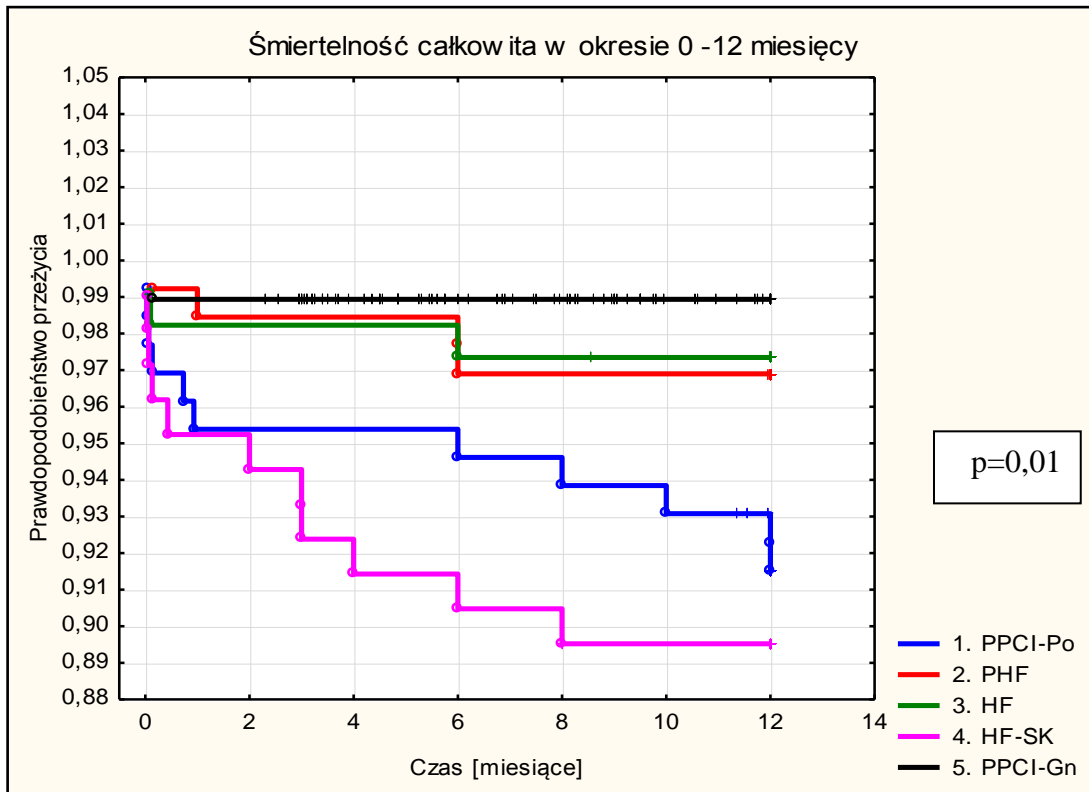


Tabela XXIII. Śmiertelność całkowita i sercowo-naczyniowa w okresie 0 – 12 miesięcy

	1. PPCI-Po n=130	2. PHF n=129	3. HF n=114	4. HF-SK n=105	5. PPCI-Gn n=94
Śmiertelność całkowita	11 (8,5%)	4 (3,1%)	3 (2,6%)	11 (10,5%)	1 (1,1%)
Śmiertelność sercowo-naczyniowa	10 (7,7%)	3 (2,3%)	3 (2,6%)	10 (9,5%)	1 (1,1%)

Rozkład omawianych zdarzeń w czasie przedstawiłem w postaci krzywych Kaplana-Meyera na zamieszczonych niżej rycinach 15 a i 15 b.

Rycina 15 a. Śmiertelność całkowita w okresie 0 – 12 miesięcy. Krzywe Kaplana-Meyera



Rycina 15 b . Śmiertelność s-n w okresie 0 – 12 miesięcy. Krzywe Kaplana-Meyera

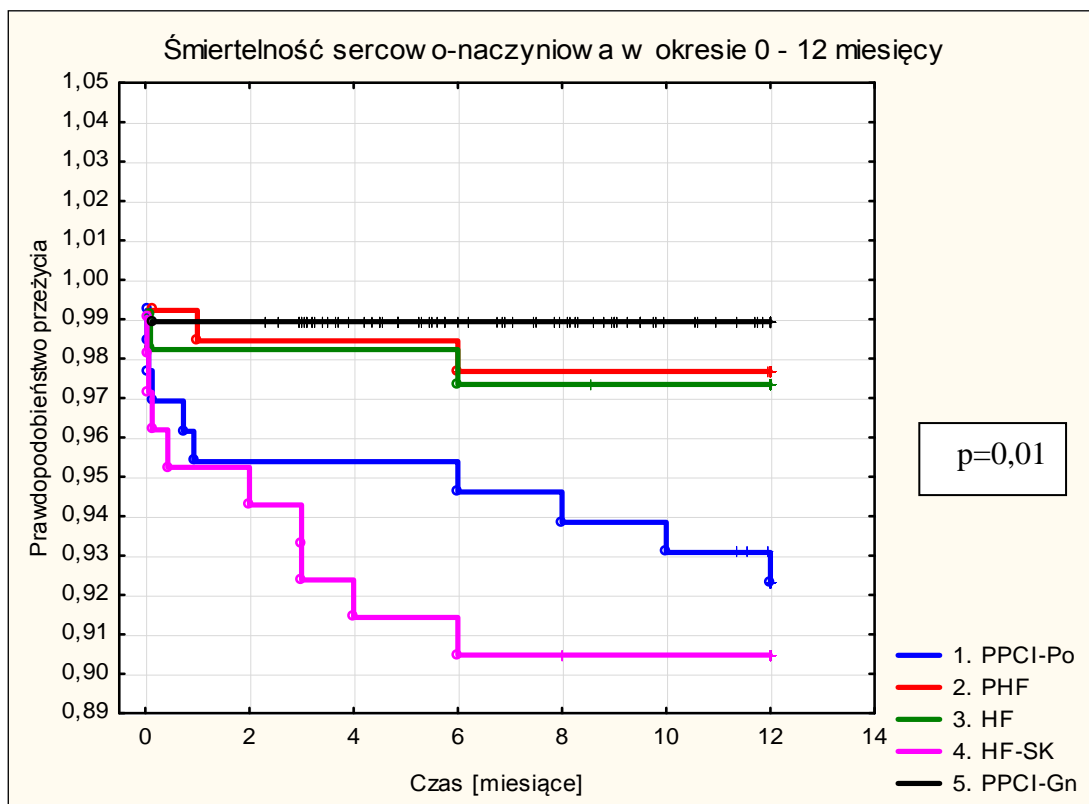


Tabela XXIII a. Śmiertelność w okresie 0 – 12 miesięcy. Test Gehana-Wilcoxona.

Porównanie krzywych Kaplana-Meyera. Wartość p

Śmiertelność całkowita 0 – 12 miesiąca					Śmiertelność sercowo-naczyniowa 0 – 12 miesiąca					
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1		0,06746	0,05592	0,57572	0,06537		0,04864	0,08521	0,59182	0,07018
2			0,84295	0,02187	0,44689			0,86033	0,01727	0,58355
3				0,01952	0,50021				0,03276	0,49378
4					0,01960					0,01391

Chorzy transportowani na PPCI do Poznania oraz chorzy leczeni w szpitalu streptokinazą mieli najwyższą śmiertelność. Ten niekorzystny wynik wystąpił już w pierwszych 30 dniach obserwacji. Różnica nie była jednak istotna. Natomiast w kolejnych miesiącach w obserwacji 12 miesięcznej ujawniły się znamienne różnice na niekorzyść obydwu grup chorych.

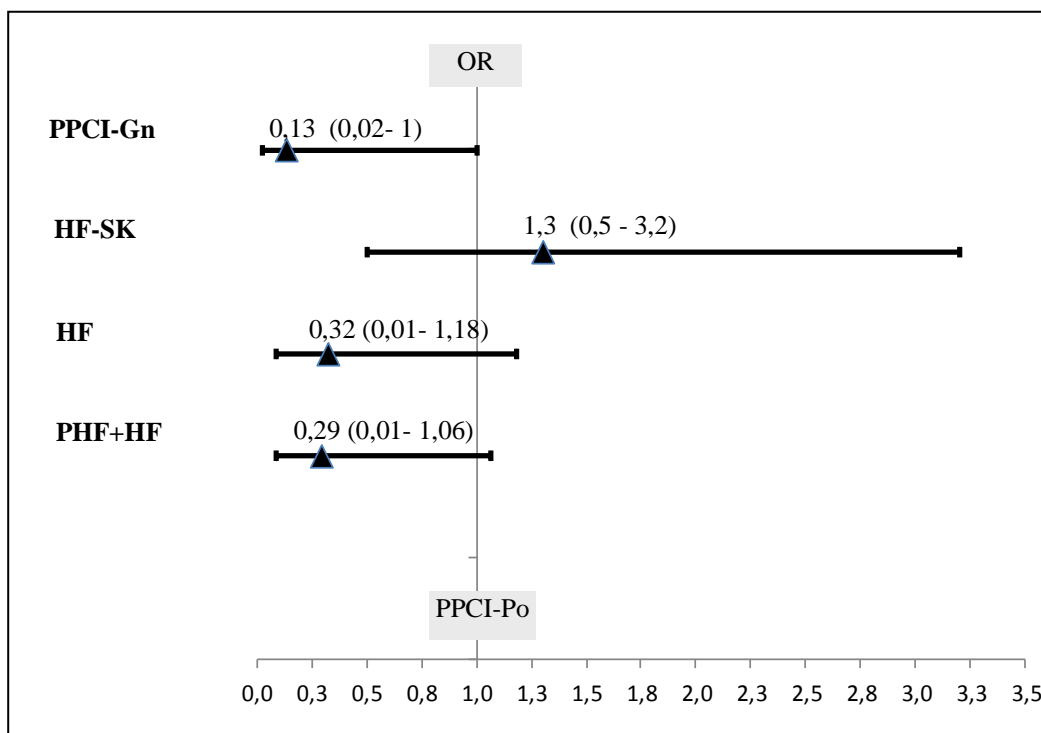
Najlepsze wskaźniki w zakresie śmiertelności na przestrzeni całej obserwacji uzyskano w grupie PPCI-Gn oraz PHF i HF.

6.11.1. Ryzyko względne wystąpienia zgonu

Powyższe spostrzeżenia potwierdza analiza oceniająca ryzyko względne (OR) wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego w obserwacji 12-miesięcznej, gdy punktem odniesienia byli chorzy transportowani na pierwotną angioplastykę do Poznania (PPCI-Po) (ryc. 16).

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi ESC/PTK strategia transportowania chorych do najbliższej pracowni hemodynamiki była zalecana jako standard wszystkim ośrodkom terenowym bez możliwości leczenia inwazyjnego w miejscowym szpitalu. Stąd w analizie przyjęto PPCI-Po jako względny punkt odniesienia dla wszystkich innych strategii reperfuzyjnych. Nie analizowano OR wobec śmiertelności 30-dniowej ze względu na brak znamienych różnic pomiędzy poszczególnymi grupami (omówienie na początku niniejszego rozdziału).

Rycina 16. Ryzyko wystąpienia zgonu przy zastosowaniu odmiennych strategii reperfuzyjnych względem PPCI-Po

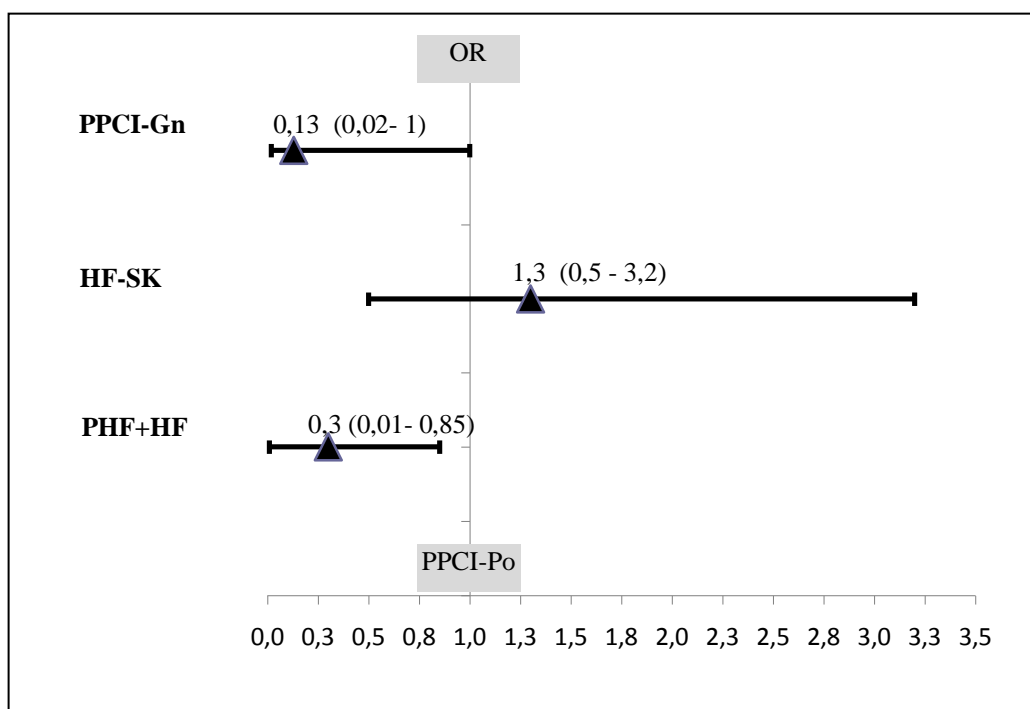


Jak z niej wynika, przy zastosowaniu klasycznego leczenia streptokinazą w miejscowym szpitalu, ryzyko wystąpienia zgonu zwiększało się tylko nieistotnie o 30% ($p=0,5$), natomiast stworzenie możliwości leczenia inwazyjnego PPCI na miejscu aż o 87% zmniejszyło znamienne to ryzyko w grupie PPCI-Gn ($p<0,03$). Zastosowanie leków fibryno-specyficznych (alteplazy i tenekteplazy) redukowało ryzyko zgonu względem chorych transportowanych do Poznania o 71%, gdy stosowano leczenie reperfuzyjne w okresie przedszpitalnym (PHF) i o 68% gdy stosowano te same leki w fazie szpitalnej. W obydwu przypadkach wartości mieściły się na granicy istotności ($p<0,08$).

W celu zwiększenia siły statystycznego oddziaływania grup PHF i HF przeprowadzona została analogiczna analiza z udziałem połączonych obydwu grup (ryc. 17). Uzasadnieniem dla takiego połączenia była zastosowana taka sama farmakoterapia w obydwu grupach,

niezbyt duża różnica czasu opóźnienia rozpoczęcia leczenia reperfuzyjnego w grupie HF wobec PHF (mediana 23 min) i bardzo zbliżone ryzyko wystąpienia zgonu wobec PPCI-Po w przedstawionej analizie.

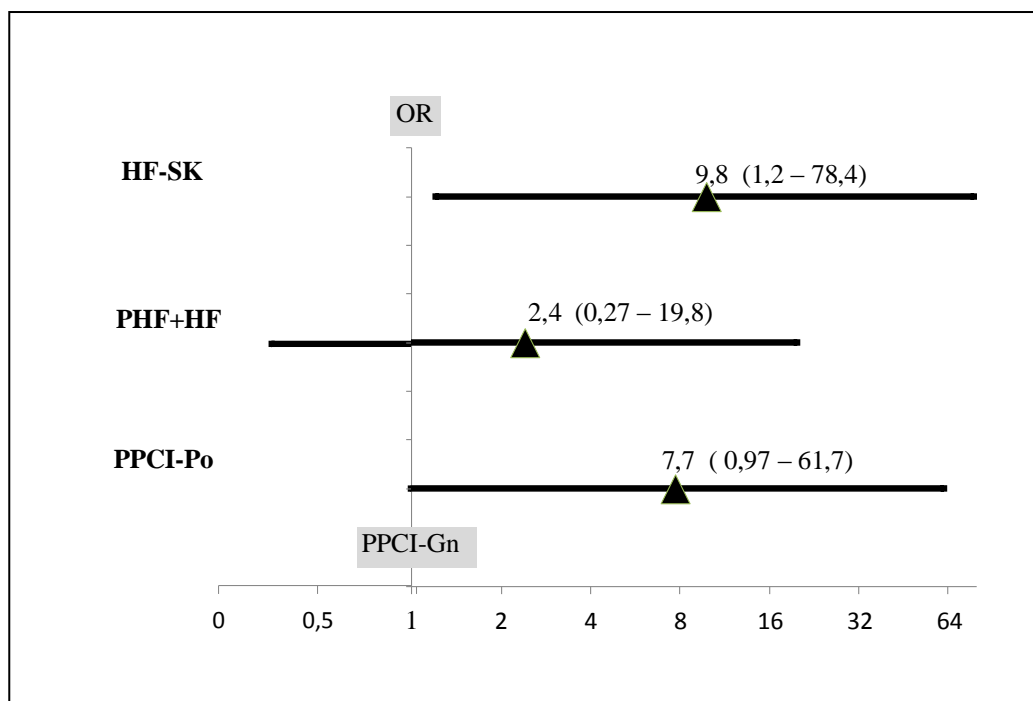
Rycina 17. Ryzyko wystąpienia zgonu przy zastosowaniu różnych strategii reperfuzyjnych względem PPCI-Po. Łączna analiza grup PHF i HF



Rozpatrywane razem obydwie grupy redukują o 70% względne ryzyko zgonu (podobne do każdej z nich osobno) i jest ono istotne statystycznie ($p < 0,03$). Oznacza to, że transport do Poznania na leczenie PPCI stwarzał istotnie większe zagrożenie zgonem w okresie 12 miesięcy, niż wybór jednej z tych strategii.

Od chwili utworzenia własnej pracowni hemodynamiki standardem postępowania było leczenie PPCI na miejscu (PPCI-Gn), eliminujące znaczne opóźnienia związane z transportem do Poznania. Na rycinie 18 przedstawiłem analizę obrazującą względne ryzyko zgonu gdy punktem odniesienia była strategia leczenie w grupie PPCI – Gn.

Rycina 18. Ryzyko wystąpienia zgonu przy zastosowaniu różnych strategii reperfuzyjnych względem PPCI-Gn. Łączna analiza grup PHF i HF



Z analizy wynika, że zastosowane farmakologiczne strategie reperfuzyjne w grupach PHF i HF nie różniły się istotnie od PPCI-Gn, chociaż o 2,4 razy zwiększały względem niej ryzyko zgonu w okresie 12 miesięcy. Transport na PPCI do Poznania zwiększał to ryzyko aż 7,7 razy ($p < 0,02$), a leczenie streptokinazą w OIOK zwiększało je 9,8 razy ($p < 0,01$) względem leczenia inwazyjnego w Gnieźnie (PPCI-Gn).

6.11.2. Wieloczynnikowa analiza przyczyn zgonów (sercowo-naczyniowych)

Poszukując czynników mających najsilniejszy wpływ na wystąpienie zgonu w całej badanej grupie ($n=572$) zastosowano model wieloczynnikowej regresji logistycznej. W zależności od doboru poszczególnych czynników w danym modelu, miały one bardziej lub mniej istotny wpływ na końcowy wynik analizy.

W obserwacji 30-dniowej wstępnie przeprowadzono analizę jednoczynnikową. Poddano testowi takie czynniki jak całkowity czas niedokrwienia serca (TIT) przekraczający 200 min, zastosowanie uderzeniowej dawki kłopidogrelu, klasyfikacje Killipa-Kimballa, lokalizację zawału, chorobę wielonaczyniową (MVD), ponowny zawał serca, przebyty zawał serca, nadciśnienie, cukrzycę, przebyty udar mózgu i duże powikłania krwotoczne definiowane jako każdy świeży udar mózgu i krwotok do przewodu pokarmowego (duże powikłanie krwotoczne w klasyfikacji GUSTO).

Spośród analizowanych czynników, jedynie przebyty udar mózgu i duże powikłania krwotoczne miały istotny wpływ na ryzyko wystąpienia zgonu. Poziom istotności w tej analizie wyniósł odpowiednio: dla przebitego udaru $p=0,04824$ i dla dużych powikłań krwotocznych $p=0,000012$. Obydwa czynniki, ze względu na ich poziom istotności uwzględniono w wieloczynnikowej analizie przyczyn zgonów w obserwacji do 30 dni (tab. XXIV).

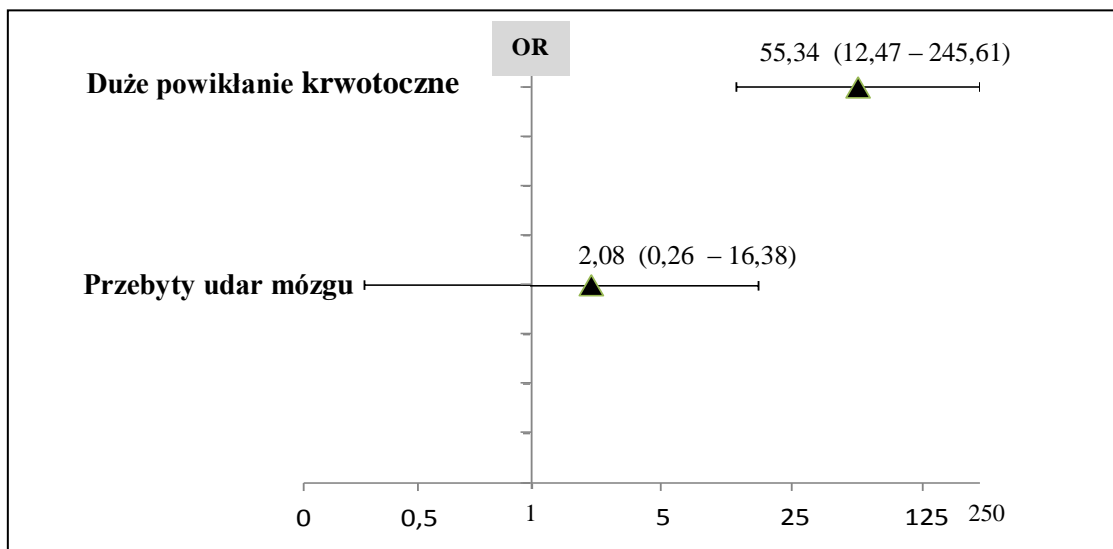
Tabela XXIV. Wieloczynnikowa analiza przyczyn zgonów w obserwacji 30-dniowej.

Wieloczynnikowa regresja logistyczna

	Stała B0	duże powikł. krwotoczne	przebyty udar mózgu
Ocena	-3,945351	4,013609	0,73325
Błąd standard.	0,3113574	0,7586804	1,050152
t(569)	-12,67145	5,29025	0,6982324
p	0	1,745E-07	0,4853171
-95%CL	-4,556901	2,523453	-1,329397
+95%CL	-3,333801	5,503766	2,795897
Chi-kwadrat Walda	160,5657	27,98675	0,4875284
p	0	1,23E-07	0,485037
Iloraz szans z.jedn.	0,0193444	55,34628	2,081836
-95%CL	0,0104945	12,47159	0,2646368
+95%CL	0,0356573	245,6151	16,37731
Iloraz szans zakr.		55,34628	2,081836
-95%CL		12,47159	0,2646368
+95%CL		245,6151	16,37731

W zestawieniu obydwu czynników przebyty udar mózgu utracił istotność wpływu ($p=0,49$) na rzecz dużych powikłań krwotocznych. Natomiast duże powikłania krwotoczne, jako jedyne miały bardzo znamienny wpływ ($p<0,00001$) na ryzyko zgonu we wczesnym okresie obserwacji. Przedstawione wyliczenia zaprezentowano na rycinie 19.

Rycina 19. Analiza przyczyn zgonów w obserwacji 30-dniowej na podstawie wieloczynnikowej regresji logistycznej



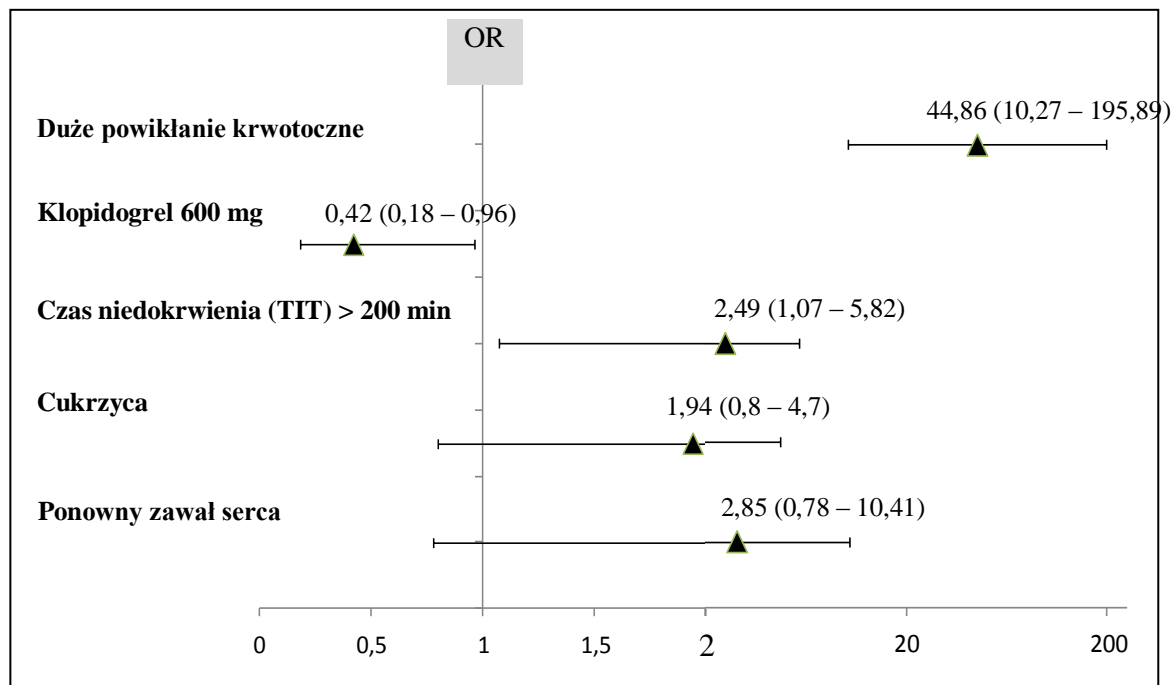
W obserwacji od 0 do 12 miesięcy, analogicznie jak w poprzednim okresie, dokonano wstępnej analizy jednowariantowej w celu wyodrębnienia czynników o potencjalnie największym wpływie na ryzyko zgonu. Czynniki o największym wpływie wybrano do analizy wieloczynnikowej. W ten sposób powstał zaprezentowany w tabeli XXV model regresji wieloczynnikowej pozwalający na analizę przyczyn zgonów w okresie od 0 do 12-miesięcy.

Tabela XXV. Analiza przyczyn zgonów w obserwacji 12-miesięcznej. Wieloczynnikowa regresja logistyczna.

	Stała B0	ponowny zawał	T3 > 200 min	klopidogrel 600mg	powikłania krwotoczn	cukrzyca
Ocena	-4,326421	1,048077	0,9125198	0,8703432	3,803678	0,6606056
Błąd standard.	0,7494369	0,6591676	0,4321652	0,4251936	0,7503841	0,4514308
t(566)	-5,772896	1,590001	2,111507	-2,046934	5,068975	1,46336
P	1,285E-08	0,1123929	0,0351665	0,0411258	5,426E-07	0,1439241
-95%CL	-5,798439	0,2466362	0,0636764	-1,705493	2,329801	0,2260786
+95%CL	-2,854404	2,342791	1,761363	0,0351932	5,277556	1,54729
Chi-kwadrat	33,32633	2,528103	4,458461	4,189938	25,69451	2,141421
P	7,864E-09	0,1118444	0,0347365	0,0406727	4,022E-07	0,1433788
Iloraz szans	0,0132148	2,852162	2,49059	0,4188078	44,86591	1,935964
-95%CL	0,0030323	0,7814249	1,065747	0,1816827	10,27589	0,7976554
+95%CL	0,0575901	10,41025	5,820365	0,9654189	195,8905	4,698719
Iloraz szans		2,852162	2,49059	0,4188078	44,86591	1,935964
-95%CL		0,7814249	1,065747	0,1816827	10,27589	0,7976554
+95%CL		10,41025	5,820365	0,9654189	195,8905	4,698719

Duże powikłania krwotoczne występujące w pierwszych 30 dniach (brak takich zdarzeń w okresie od 30 dnia do 12 miesiąca), nadal znamienne wpływały na 12-miesięczne ryzyko zgonu w zaprezentowanym modelu regresji, zwiększając je aż 45-krotnie. Istotny wpływ miał także czas całkowitego niedokrwienia mięśnia sercowego przekraczający przyjętą wartość odcinającą 200 minut ($T_3 > 200$ min). U tych chorych ryzyko zgonu wzrastało 2,5 razy. Przyjęcie dla T_3 wartości odcięcia 200 minut było konsekwencją wcześniej dokonanych obliczeń w oparciu o krzywe ROC (rozdz. 6.10.1.), z których wynikało, że przekroczenie czasu T_3 powyżej 194 do 205 minut w badanych grupach zwiększało znacząco 12-miesięczne ryzyko zgonu. Ponowny zawał serca nieistotnie zwiększał ryzyko zgonu niemal 3-krotnie, a cukrzyca prawie 2-krotnie (tab. XXV, ryc. 20).

Rycina 20. Analiza przyczyn zgonów w obserwacji od 0 do 12 miesięcy na podstawie wieloczynnikowej regresji logistycznej



Poza przynależnością do grupy PPCI-Po i HF-SK, duże powikłania krwotoczne i całkowity czas niedokrwienia (TIT) przekraczający 200 minut, odgrywały najistotniejszą rolę wśród czynników zwiększających 12-miesięczne ryzyko zgonu. Natomiast zastosowanie dużej nasycającej dawki 600 mg kłopidogrelu podczas FMC zmniejszało to ryzyko o prawie 60%.

6.12. Ponowny zawał serca

Częstość występowania ponownego zawału serca oszacowano w obserwacji od 0 do 30 dnia, od 30 dnia do 12 miesięcy oraz od 0 do 12 miesięcy.

W obserwacji 30 dniowej ponowny zawał serca najczęściej występował wśród chorych transportowanych na leczenie inwazyjne do Poznania (PPCI-Po) – 4,6 %, a najrzadziej wśród leczonych inwazyjnie w Gnieźnie (PPCI-Gn) – 1,1 %. Rzadziej także, w porównaniu z grupą PPCI-Po, występował u chorych leczonych fibrynolitycznie (ryc. 20 i 20 a, tab. XXVI). Różnice nie były istotne statystycznie.

Rycina 20. Ponowny zawał serca w obserwacji do 30 dni

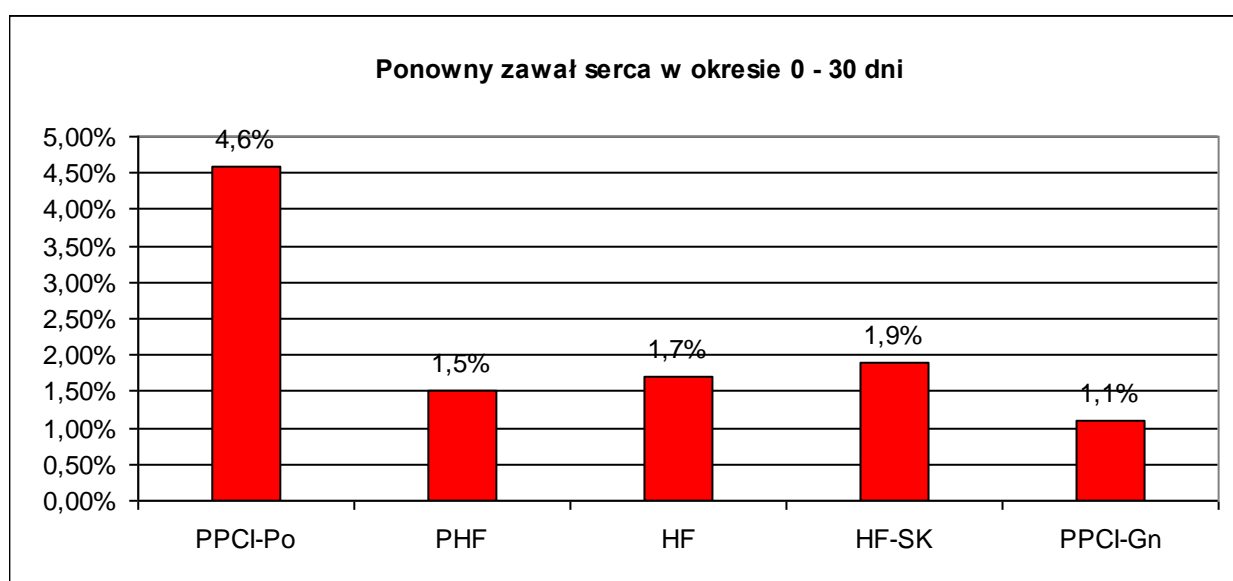
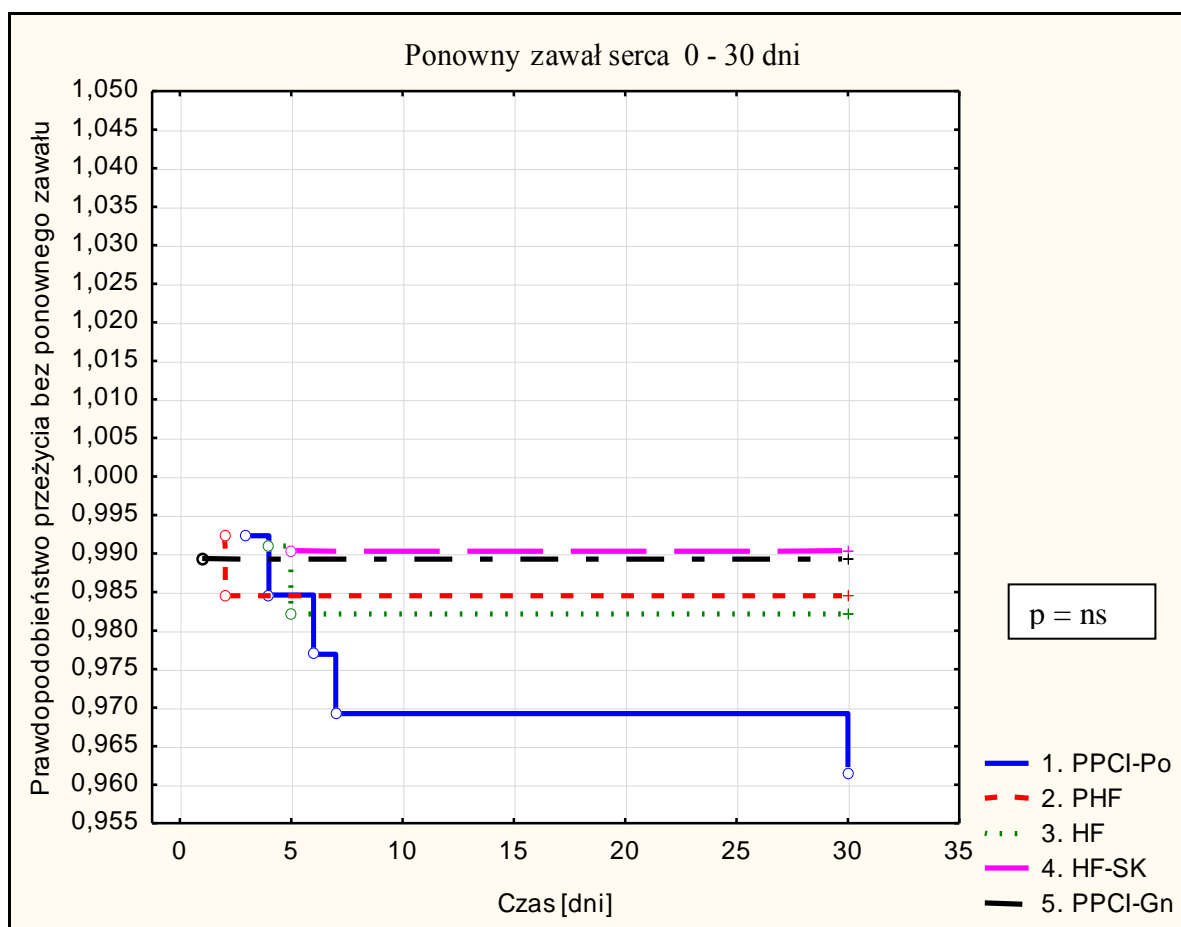


Tabela XXVI. Ponowny zawał serca w obserwacji do 30 dni

	1. PPCI-Po n=130	2. PHF n=129	3. HF n=114	4. HF-SK n=105	5. PPCI-Gn n=94
Ponowny zawał serca n(%)	6 (4,6%)	2 (1,5%)	2 (1,7%)	2 (1,9%)	1 (1,1%)
zakończony zgonem	1	0	0	1	0
nie zakończony zgonem	5	2	2	1	1

Rycina 20 a. Ponowny zawał serca w obserwacji do 30 dni. Krzywe Kaplana-Meyera



U zdecydowanej większości chorych był to zawał z uniesieniem odcinka ST. Jego przyczyną u 5 chorych w grupie PPCI-Po i 1 chorego w grupie PPCI-Gn była ostra zakrzepica w stencie. Wśród 6 chorych z ponownym zawałem serca w grupach PHF, HF i HF-SK, aż u 5 z nich, kierowanych na ratunkową lub pilną PCI, przyczyną była także ostra zakrzepica w stencie. W każdym przypadku rozpoznanie zakrzepicy stawiano na podstawie koronarografii. Ponowny zawał serca zakończył się zgonem u 1 chorego z grupy PPCI-Po w 4 dobie, oraz u 1 chorego z grupy HF-SK w 13 dobie.

Spośród wszystkich chorych objętych rejestrem, ponowny zawał serca wystąpił łącznie u 13 chorych (2,3%), w tym u 7 leczonych PPCI i u 6 leczonych fibrynolitycznie (tab. XXVI). Wśród tych 13 chorych aż 12 miało wykonaną przezskórną interwencję wieńcową (PCI) w

ostrym okresie pierwszego zawału serca. U prawie połowy chorych (46 %, n=6) stwierdziłem chorobę wielonaczyniową (MVD), u 23% chorych (n=3) chorobę jednego naczynia (SVD).

Nie stwierdziłem istotnej statystycznie różnicy co do częstości występowania ponownego zawału serca pomiędzy grupami ($p=0,48$). Podobnie nie było istotnych różnic w szczegółowej analizie zawału zakończonych i nie zakończonych zgonem (tab. XXVI).

W obserwacji od 30 dnia do 12 miesiąca ponowny zawał serca najczęściej występował w grupie HF-SK i dotyczył 9,0% chorych (n=8) oraz 6,5% chorych (n=9) kierowanych na pierwotną angioplastykę do Poznania (PPCI-Po) (ryc.22, tab. XXVII). Obie grupy nie różniły się istotnie pomiędzy sobą (ryc. 22 a, tabela XXVII a). Wśród chorych leczonych pierwotną angioplastyką w Gnieźnie (PPCI-Gn) ponowny zawał serca w tym okresie nie wystąpił, co istotnie odróżniało tę grupę od chorych kierowanych do Poznania na PPCI i na granicy istotności od chorych leczonych streptokinazą.

Ponowny zawał serca, w całej objętej rejestracją grupie, wystąpił w tym okresie u 22 chorych (3,8%). Spośród 18 chorych, u których wykonano koronarografię, chorobę wielonaczyniową (MVD) stwierdzono u 16 chorych (73%) i tylko u 2 chorych (9%) chorobę jednego naczynia (SVD). Koronarografii nie miało wykonanej 4 chorych (18%). Byli to chorzy leczeni w ostrej fazie zawału serca streptokinazą, głównie do 2004 roku (HF-SK).

W porównaniu z okresem wcześniejszym (0 – 30 dni), u 27% chorych rozpoznano zawał serca bez uniesienia odcinka ST (n=6). Późna zakrzepica w stencie została rozpoznana na podstawie koronarografii u jednego chorego (n=1). Zgon z powodu ponownego zawału serca wystąpił u 2 chorych (1 w grupie PPCI-Po i 1 w grupie HF). Przyczyną zgonu było nagłe zatrzymanie krążenia (n=1) i wstrząs kardiogeny (n=1).

Rycina 22. Ponowny zawał serca w obserwacji od 30 dnia do 12 miesiąca

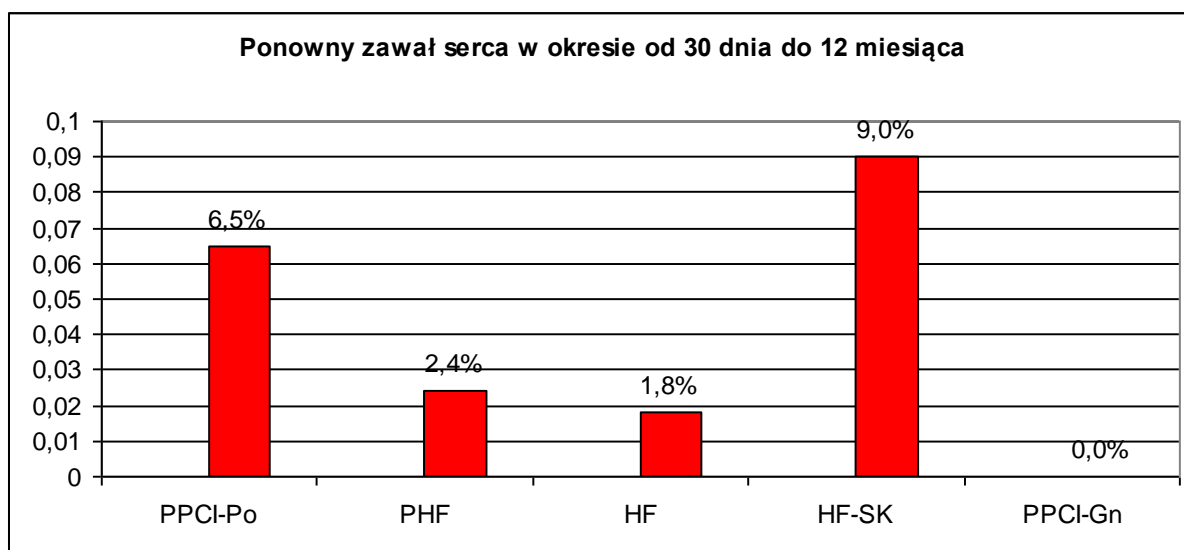


Tabela XXVII. Ponowny zawał serca w obserwacji od 30 dnia do 12 miesiąca.

	1. PPCI-Po n=124	2. PHF n=127	3. HF n=112	4. HF-SK n=100	5. PPCI-Gn n=93
Ponowny zawał serca n (%)	8 (6,5%)	3 (2,4%)	2 (1,8%)	9 (9,0%)	0 (0%)
- zakończony zgonem	1	0	1	2	0
- nie zakończony zgonem	7	3	1	7	0

Rycina 22 a. Ponowny zawał serca w obserwacji od 30 dnia do 12 miesiąca. Krzywe Kaplana-Meyera

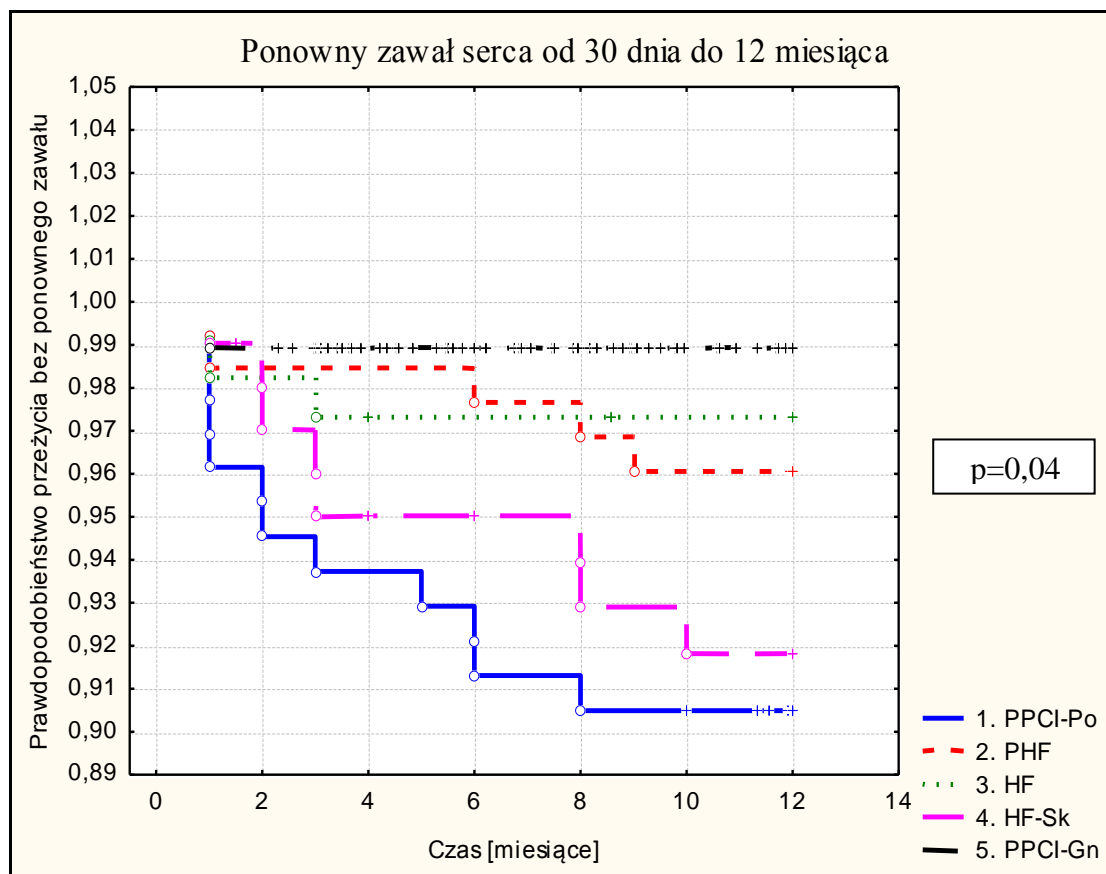


Tabela XXVII a. Ponowny zawał serca w obserwacji od 30 dnia do 12 miesiąca.

Porównanie krzywych Kaplana-Meyera. Test Gehana-Wilcoxona. Wartość p

Ponowny zawał serca od 30 dnia do 12 miesiąca					
	1	2	3	4	5
1		0,06963	0,03508	0,61851	0,02076
2			0,62491	0,18837	0,39004
3				0,09730	0,42554
4					0,06513

Ponowny zawał serca w obserwacji od 0 do 12 miesięcy jest sumą zdarzeń powyżej omawianych. Pomiędzy grupami wystąpiły znamienne różnice (tab. XXVIII a). Najczęściej ponowny zawał serca obserwowano w grupie PPCI-Po i HF-SK. Obie grupy charakteryzowały się bardzo zbliżoną częstością zdarzeń - 10,7% vs 10,5%. Najrzadziej ponowny zawał serca występował w grupie PPCI-Gn oraz wśród chorych leczonych fibryno-specyficznymi lekami (PHF i HF) (ryc. 23 i 23 a, tab. XXVIII). Pomiędzy tymi grupami nie było istotnej statystycznie różnicy (tab. XXVIII a).

Rycina 23. Ponowny zawał serca w obserwacji 0 - 12 miesięcy

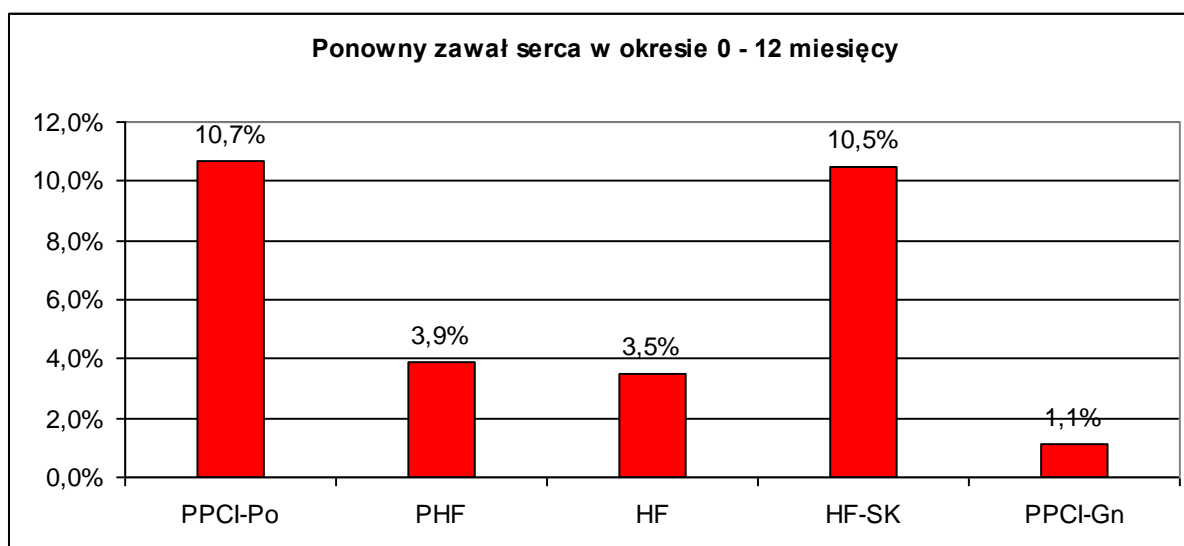


Tabela XXVIII. Ponowny zawał serca w obserwacji 0 - 12 miesięcy.

	1. PPCI-Po n=130	2. PHF n=129	3. HF n=114	4. HF-SK n=105	5. PPCI-Gn n=94
Ponowny zawał serca n(%)	14 (10,7%)	5 (3,9%)	4 (3,5%)	11 (10,5%)	1 (1,1%)
- zakończony zgonem	2	0	1	3	0
- nie zakończony zgonem	12	5	3	8	1

Rycina 23 a. Ponowny zawał serca w obserwacji od 0 do 12 miesięcy. Krzywe Kaplana-Meyera.

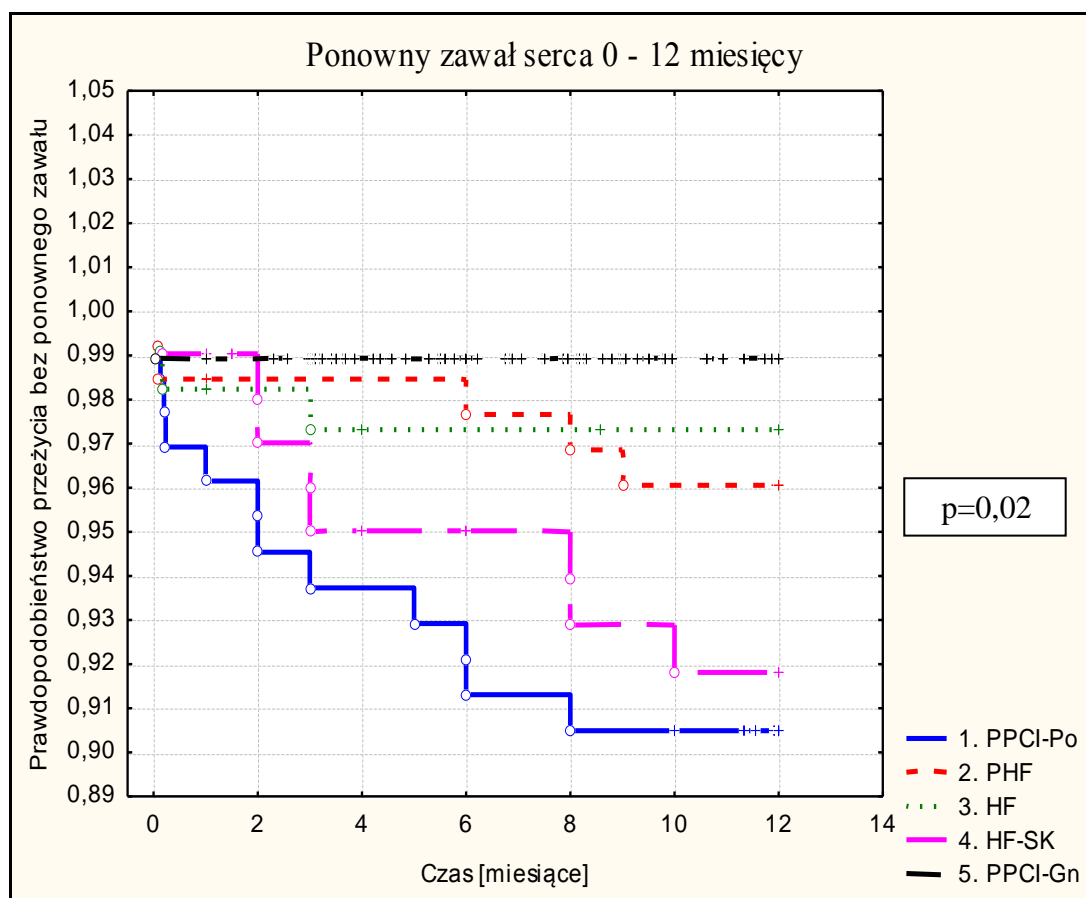


Tabela XXVIII a. Ponowny zawał serca w obserwacji od 0 do 12 miesięcy. Porównanie krzywych Kaplana-Meyera. Test Gehana-Wilcoxona. Wartość p

Ponowny zawał serca w okresie od 0 do 12 miesięcy					
	1	2	3	4	5
1		0,058	0,024	0,70	0,008
2			0,59	0,14	0,20
3				0,06	0,40
4					0,02

Ponowny zawał serca i zgon sercowo-naczyniowy, występowały z podobnym rozkładem częstości zdarzeń w poszczególnych grupach.

6.13. Nawrót dławicy wymagający hospitalizacji

W obserwacji 30 dniowej objawy dławicowe występowały znamienne częściej wśród chorych leczonych fibrynolitycznie (6,3%). Nie obserwowano ich w tym okresie u chorych leczonych pierwotną angioplastyką w grupach PPCI-Po i PPCI-Gn (0%) (tab. XXIX).

Tabela XXIX. Nawrót dławicy wśród chorych leczonych fibrynolitycznie (FT) i pierwotną angioplastyką (PPCI) w okresie 0 – 30 dni

	PPCI (n=224)	FT (n=348)	p
Nawrót dławicy w okresie 0 – 30 dni n(%)	0 (0%)	22 (6,3%)	0,001

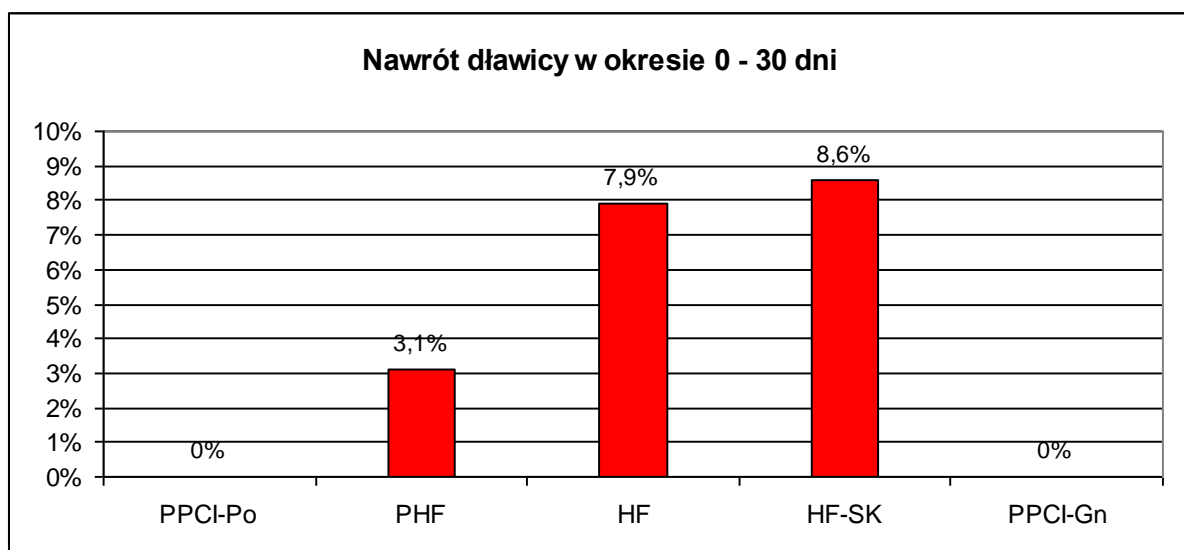
Najczęściej nawrót dolegliwości dławicowych występował w grupie HF-SK, a także w grupie HF (tab. XXIX a, ryc. 24). Obie grupy nie różniły się istotnie pomiędzy sobą (tab. XXIX b).

W grupie PHF nawroty dławicy występowały rzadziej, z graniczną istotnością wobec grup HF-SK i HF.

Tabela XXIX a. Nawrót dławicy w okresie 0 – 30 dni

	1. PPCI-Po n=130	2. PHF n=129	3. HF n=114	4. HF-SK n=105	5. PPCI-Gn n=94
Nawrót dławicy do 30 dni	0 (0%)	4 (3,1%)	9 (7,9%)	9 (8,6%)	0 (0%)

Rycina 24. Nawrót dolegliwości dławicowych w okresie od 0 do 30 dni



Przy braku zdarzeń wśród chorych leczonych PPCI, chorzy leczeni w grupach fibrynolitycznych zaprezentowali wynik znamienne gorszy wobec grup PPCI-Po i PPCI-Gn (XXIX b). Częstość nawrotów dławicy w grupach fibrynolizy szpitalnej (HF i HF-SK) była bardzo porównywalna i wynosiła odpowiednio 7,89% w grupie HF i 8,57% w grupie HF-SK (tab. XXIX a, ryc. 24).

Liczba zdarzeń w grupie PHF, była o ponad połowę mniejsza niż w dwóch pozostałych grupach fibrynolitycznych (różnica nieistotna statystycznie – tab. XXIX b)

Częstość nawrotów dławicy w okresie 0 – 30 dni, przedstawiono poniżej w postaci krzywych Kaplana-Meyera (ryc. 24 a).

Rycina 24 a. Nawrót dolegliwości dławicowych w okresie 0 - 30 dni.

Krzywe Kaplana – Meyera

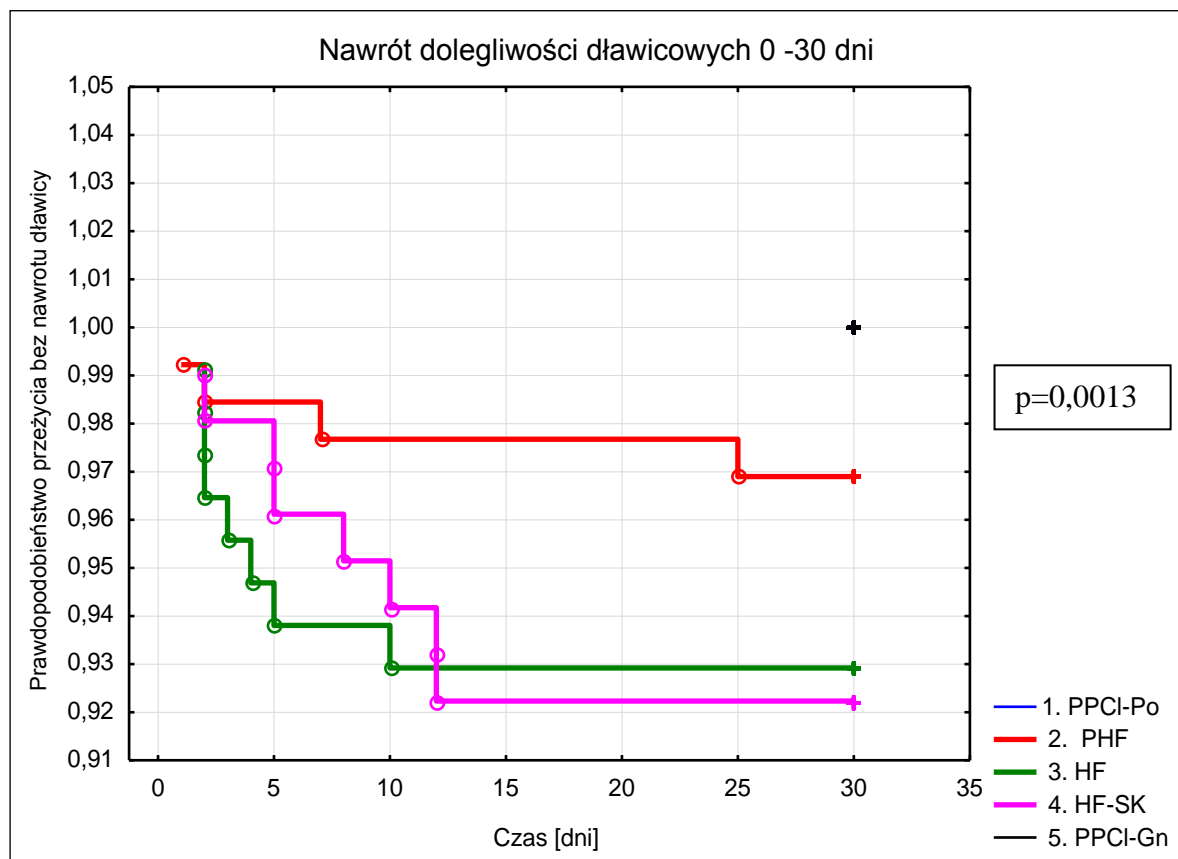


Tabela XXIX b. Nawrót dławicy w okresie 0 – 30 dni. Porównania krzywych Kaplana – Meyera. Test Ghana - Wilcoxon. Wartość p

Nawrót dławicy okresie 0 – 30 dni					
	1	2	3	4	5
1		0,04364	0,00209	0,00126	ns
2			0,15484	0,11557	0,08606
3				0,90732	0,00873
4					0,00598

Szczegółowo analizując omawianą grupę chorych, z nawrotem niestabilności wieńcowej w okresie 0 - 30 dni (n=22), nawrót dolegliwości wystąpił u 21 chorych w okresie 2 tygodni, przed wypisaniem chorego do domu (95%), w tym u 10 chorych w pierwszych 2 - 3 dniach po zawale serca (45%). Tylko w jednym przypadku (n=1) niestabilność wieńcowa ujawniła się w okresie poszpitalnym. Wszyscy ci chorzy byli kierowani na pilną koronarografię i zabieg PCI. W całej omawianej grupie u 50% chorych (n=11) był zachowany przepływ TIMI 3, a 27% (n=6) miało przepływ TIMI 2. Natomiast u 5-ciu chorych (23%) leczonych fibrynolitycznie, z nawrotem dolegliwości w 2-giej dobie, stwierdzono niedrożność tętnicy dozawałowej TIMI 1/0 (2 chorych z grupy HF i 3 chorych z grupy HF-SK). Jeden chory (n=1) w grupie HF-SK wymagał wykonania pilnego CABG. Wśród chorych z nawrotem dławicy u 59% (n=13) stwierdzono angiograficznie chorobę jednego naczynia (SVD) a u 41% (n=9) chorobę wielonaczyniową (MVD).

W obserwacji od 30-tego dnia do 12 miesiąca częstość nawrotów dolegliwości dławicowych w grupach leczonych fibrynolitycznie (6,3%) i pierwotną angioplastyką (5,4%) była zbliżona i nie różniła się znamienne (p = 0,65). Najrzadziej obserwowalem nawrót dławicy w grupie chorych HF (3,6%), najczęściej dotyczył chorych z grupy HF-SK (11,0%) (ryc. 25 i 25a, tab. XXX). Różnica pomiędzy tymi grupami była znamienna statystycznie (tab. XXX b).

Wśród chorych leczonych PPCI nawrót dławicy występował z podobną statystycznie częstością 4,8% w grupie PPCI-Po i 6,5% w grupie PPCI-Gn (XXX b).

Chorzy z grupy PHF, HF, PPCI-Po, PPCI-Gn nie różnili się istotnie pomiędzy sobą. (ryc. 25 i 25a, tab. XXX b).

Rycina 25. Nawrót dławicy w okresie od 30 dni do 12 miesięcy

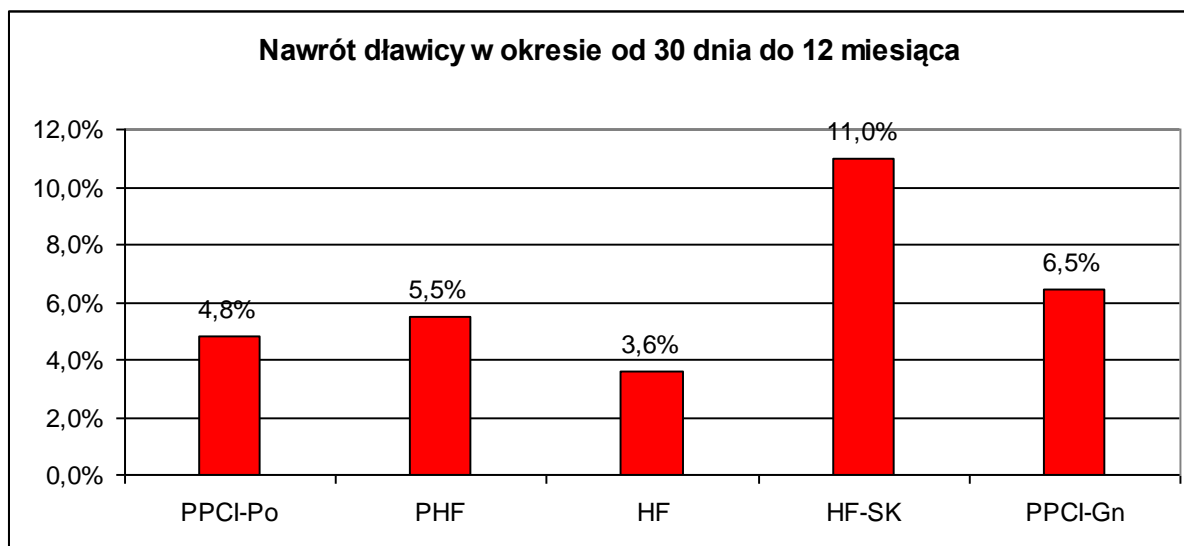


Tabela XXX. Nawrót dławicy w okresie od 30 dni do 12 miesięcy

	1. PPCI-Po n=124	2. PHF n=127	3. HF n=112	4. HF-SK n=100	5. PPCI-Gn n=93
Nawrót dławicy 30 dni - 12 m	6 (4,83 %)	7 (5,51 %)	4 (3,57 %)	11 (11,0%)	6 (6,45 %)

Częstość nawrotów dławicy w analizowanym okresie przedstawiona została na rycinie 25a, w postaci krzywych Kaplana-Meyera

Rycina 25 a. Nawrót dławicy w okresie od 30 dnia do 12 miesiąca. Krzywe Kaplana-Meyera

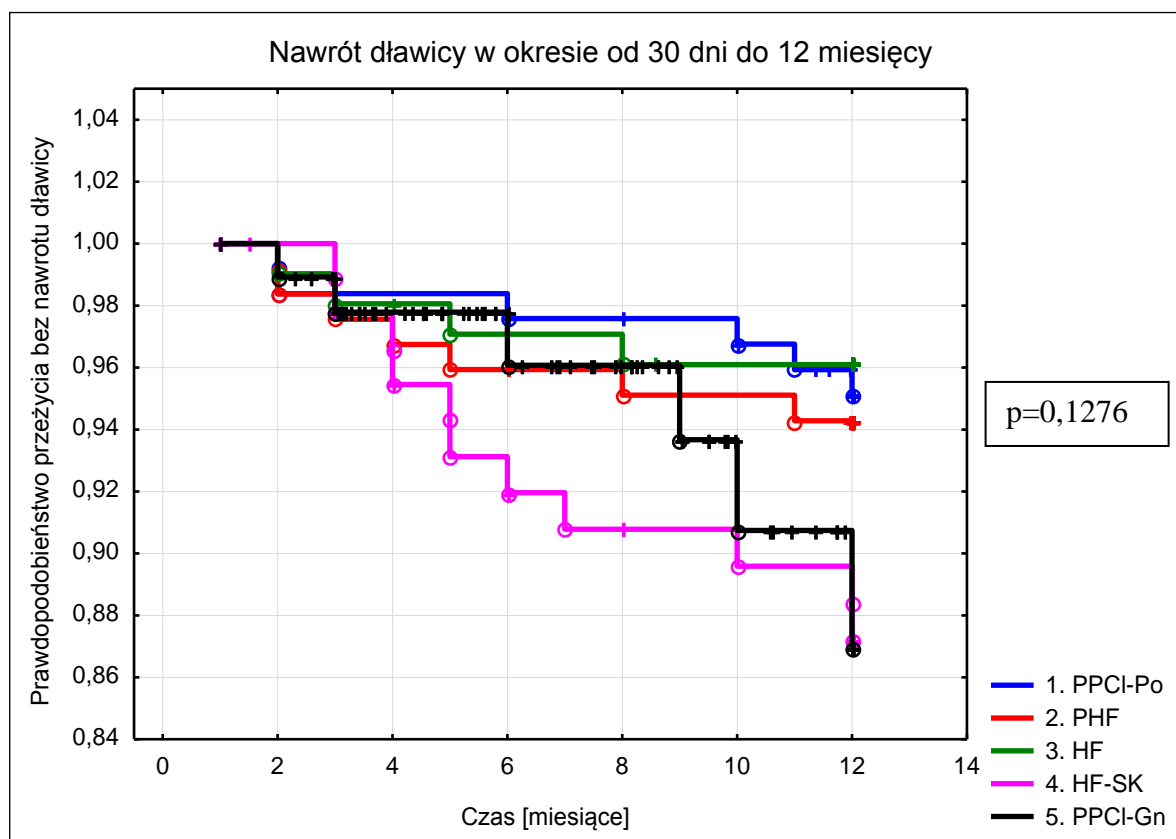


Tabela XXX b. Nawrót dławicy w okresie od 30 dnia do 12 miesiąca. Porównania krzywych Kaplana - Meyera. Test Gehana-Wilcoxona. Wartość p

Nawrót dławicy w okresie od 30 dnia do 12 miesiąca					
	1	2	3	4	5
1		ns	ns	0,07	ns
2			ns	0,09	ns
3				0,03	ns
4					ns

W obserwacji 0 – 12 miesięcy najmniejszą częstość nawrotów zaobserwowałem wśród chorych leczonych pierwotną angioplastykę (PPCI), natomiast wśród chorych leczonych fibrynolitycznie (FT) ponad dwukrotnie większą (5,4% vs 12,6%) (tab. XXXI).

Tabela XXXI. Nawrót dławicy w grupach chorych leczonych fibrynolitycznie i pierwotną angioplastyką w okresie 0 – 12 miesięcy.

	PPCI n=224	FT n=348	p
Nawrót dławicy 0 – 12 m n (%)	12 (5,4%)	44 (12,6%)	0,0048

Najczęściej nawrót dławicy występował w grupie HF-SK (19,4%) (ryc.26). Różnica z grupami PPCI-Po, PPCI-Gn i PHF była istotna statystycznie (tab. XXXI b). Grupy HF i HF-SK nie różniły się znamienne od siebie. Nie było także różnicy pomiędzy grupami PPCI-Po i PPCI-Gn.

Rycina 26. Nawrót dławicy w okresie 0 - 12 miesięcy

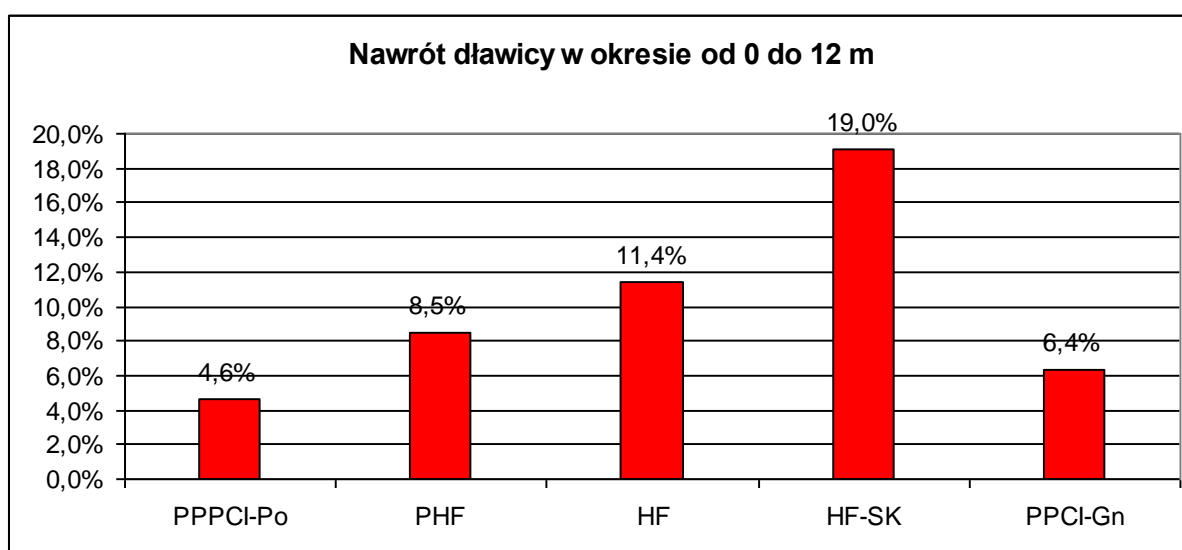


Tabela XXXI a. Nawrót dławicy w okresie 0 – 12 miesięcy

	1. PPCI-Po n=130	2. PHF n=129	3. HF n=114	4. HF-SK n=105	5. PPCI-Gn n=94
Nawrót dławicy 0 – 12 m	6 (4,61 %)	11 (8,53 %)	13 (11,40 %)	20 (19,04%)	6 (6,38 %)

Rozkład zdarzeń w okresie obserwacji rocznej od 0 - 12 miesięcy przedstawiony został na krzywych Kaplana-Meyera (ryc.26 a).

Rycina 26 a. Nawrót dławicy w okresie 0 – 12 miesięcy. Krzywe Kaplana-Mayera

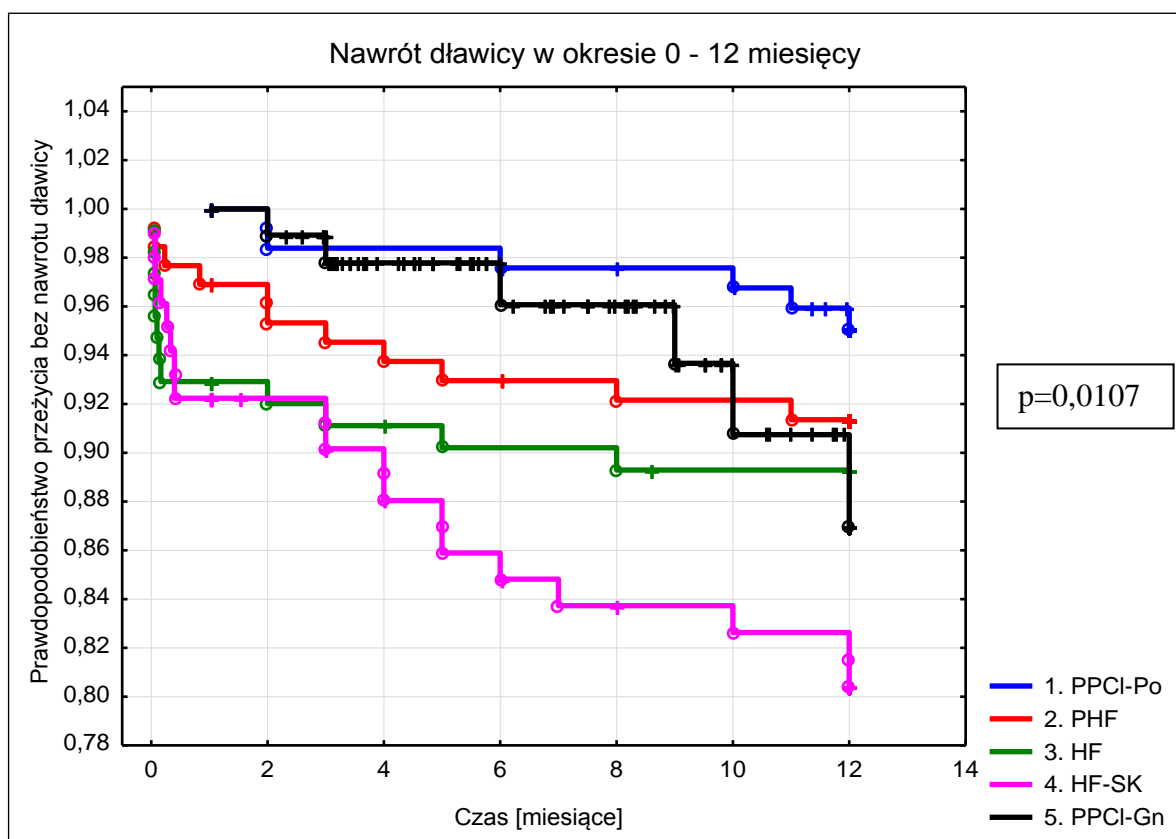


Tabela XXXI a. Nawrót dławicy w okresie 0 – 12 miesięcy. Porównanie krzywych Kaplana – Meyera. Test Gehana – Wilcoxona. Wartość p

Nawrót dławicy w okresie od 0 do 12 miesięcy					
	1	2	3	4	5
1		0,18627	0,05466	0,00033	0,1956
2			0,51240	0,02126	0,6887
3				0,13841	0,2453
4					0,0227

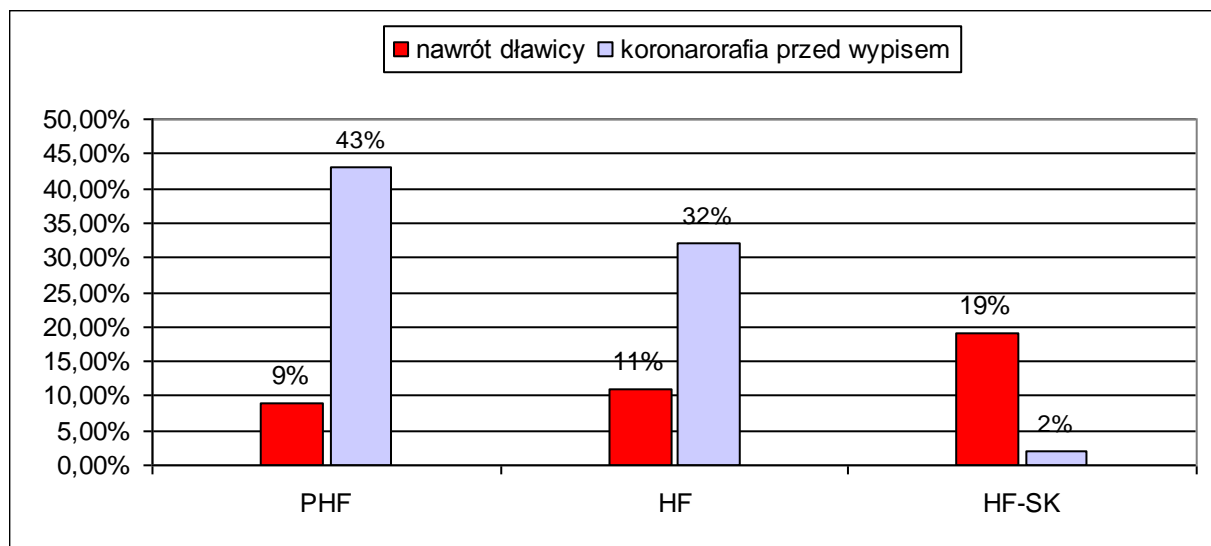
W grupie chorych leczonych fibrynolitycznie trombolitykami II-giej i III-ciej generacji (PHF i HF) częstość nawrotów dławicy wynosiła 9,9% i znacznie więcej 19,9% w grupie HF-SK ($p=0,01$).

W całym okresie rocznej obserwacji, po uwzględnieniu różnych wskazań do koronarografii (ratunkowa, pilna, planowa wczesna i późna), zabieg ten wykonano u 68% chorych w grupie HF-SK, 87% w grupie HF i 93% w grupie PHF. Natomiast przed wypisem, w okresie do 2 tygodni od zawału, koronarografię wykonano odpowiednio u 28% chorych z grupy HF-SK, 67% w grupie HF i 78% w grupie PHF (rozd. 6.7).

Na rycinach 27 i 28 przedstawiłem relacje pomiędzy częstością wykonywania koronarografii przed wypisem i po wypisie a częstością nawrotów dławicy.

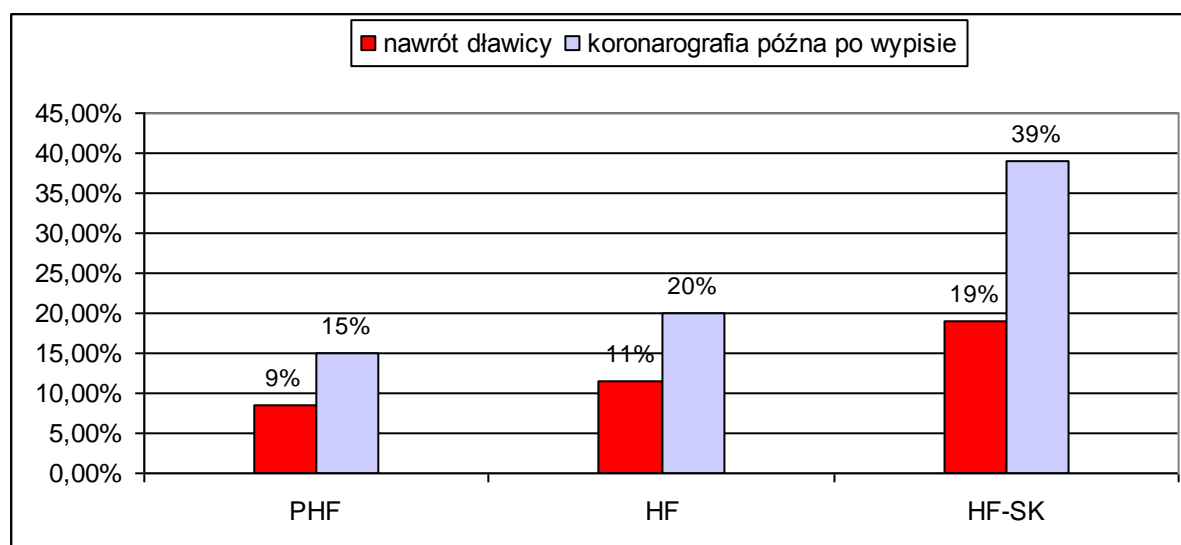
Rycina 27. Nawrót dławicy w okresie 0 – 12 m i częstość wykonywania planowej

koronarografii po skutecznej fibrynolizie przed wypisem ze szpitala



Rycina 28. Nawrót dławicy w okresie 0 – 12 m i częstość wykonywania planowej później,

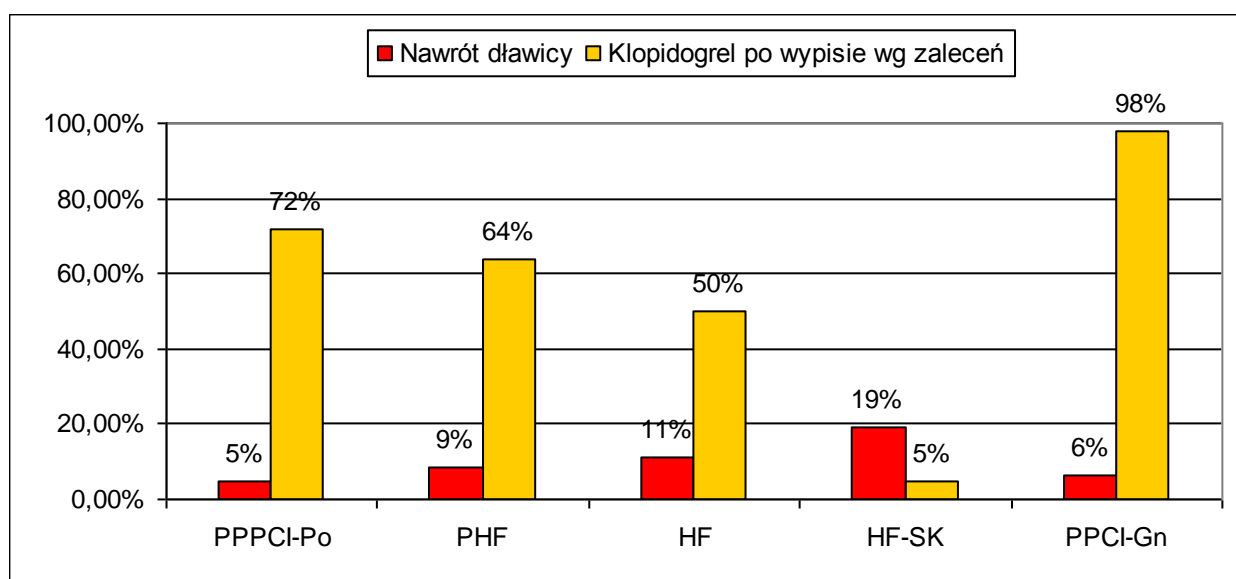
po wypisie ze szpitala koronarografii po skutecznej fibrynolizie



Zwraca uwagę odwrotna zależność pomiędzy częstością występowania nawrotów dławicy i częstością wykonywania wczesnej planowej koronarografii (przed wypisem z szpitala w okresie 1 do 14 dni, średnio- 4,7 dnia). Im częściej w obserwowanej grupie wykonywano wczesny planowy zabieg koronarografii i PCI, tym rzadziej w tej grupie chorych występował nawrót dławicy. Koronarografie planowe późne, po wypisie chorego ze szpitala, wykonywane zwykle w okresie od kilku tygodni (PHF i HF) do kilku miesięcy (HF-SK) nie miały podobnie korzystnego wpływu na nawrót dławicy i pozostawały w proporcjonalnej zależności liniowej z większą częstością występowania dławicy.

Leczenie kłopidogrelem mogło również mieć wpływ na częstość nawrotów dławicy nie tylko wśród chorych leczonych inwazyjnie ale także w grupach leczonych fibrynolitycznie. Chorzy z grupy HF-SK w najmniejszym stopniu korzystali w okresie szpitalnym i poszpitalnym z przewlekłego leczenia kłopidogrelem w połączeniu z ASA (5%), istotnie rzadziej niż w pozostałych grupach (ryc. 29).

Rycina 29. Nawrót dławicy w okresie 0 – 12 m i stosowanie kłopidogrelu wg zaleceń po wypisie ze szpitala



W podsumowaniu chciałbym podkreślić, że nawrót dławicy w obserwacji 30-dniowej jak i 12-miesięcznej znamienne częściej dotyczył chorych leczonych fibrynolitycznie, niż leczonych pierwotną angioplastyką. Najczęściej występowało to zdarzenie w grupie chorych leczonych streptokinazą (HF-SK), praktycznie bez wsparcia drugim lekiem przeciwplatekowanym kłopidogrelem, z istotnie rzadziej względem innych grup wykonywaną koronarografią. Zdarzenia występujące w tej grupie znamienne wpłynęły na znaczną różnicę pomiędzy grupami leczonymi fibrynolitycznie i pierwotną angioplastyką, stanowiły one 2/3 wszystkich zdarzeń w grupach fibrynolitycznych (HF-SK 19,9% vs 9,9% PHF + HF, $p=0,01$). Po wyłączeniu grupy HF-SK z analizy, porównanie grup leczonych PPCI (5,4%) vs. PHF + HF (9,9%) traci już istotną przewagę ($p=0,07$), a leczenie z zastosowaniem strategii zastosowanych w grupach PHF i HF można ocenić, w zakresie częstości nawrotu dławicy wymagającej hospitalizacji, jako nie gorsze.

6.14. Hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca

Konieczność hospitalizowania chorych z powodu nasilonych objawów niewydolności serca sporadycznie występowała **w pierwszych 30 dniach obserwacji**. Konieczność taka zaistniała tylko u jednego chorego (lat 41) w grupie HF z zawałem ściany przedniej, długim czasem od początku objawów do FMC (210 min), długim całkowitym czasem niedokrwienia (TIT=240 min) i z niewydolnością krążenia w II-giej klasie Kilipa-Kimballa. Choremu w ostrym okresie zawału, po nieskutecznym leczeniu trombolitycznym, udrożniono LAD z przepływem TIMI 3 (r-PCI). W angiografii stwierdzono zmiany wielonaczyniowe (MVD), a w badaniu echokardiograficznym niską frakcję wyrzutową $EF_1 = 25\%$.

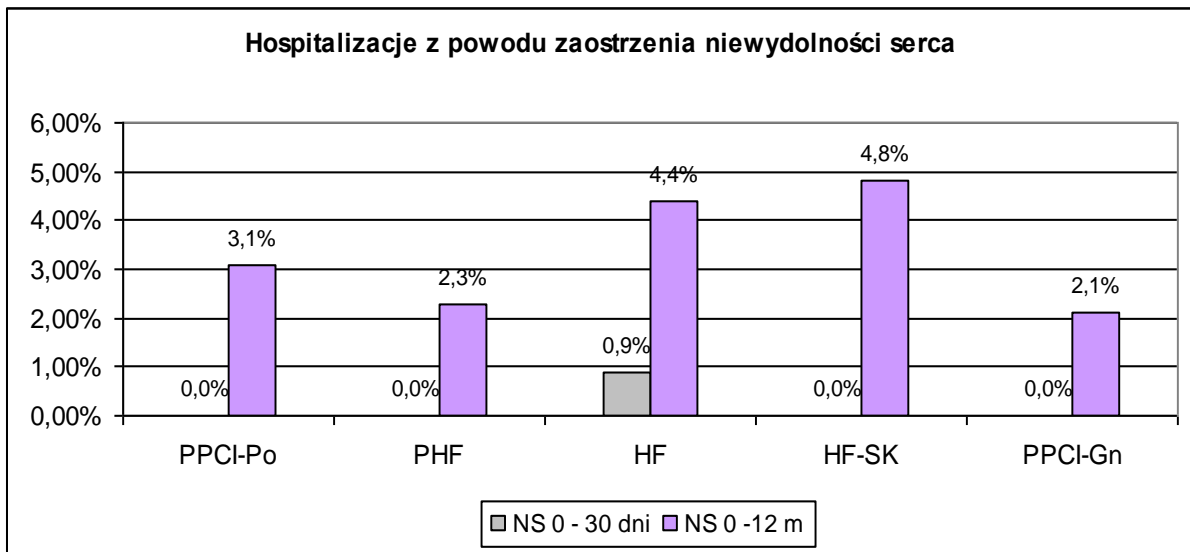
Obserwacja od 30 dni do 12 miesięcy była niemal identyczna z obserwacją 0 – 12 miesięcy (wobec tylko jednego, wcześniej omówionego przypadku chorego z obserwacji 30-dniowej), dlatego omówienie będzie dotyczyło całorocznej obserwacji do 12 miesięcy.

W obserwacji 0 – 12 miesięcy konieczność hospitalizacji z powodu niewydolności serca wystąpiła w całej obserwowanej grupie (n=572) u dziewiętnastu chorych (n=19), co stanowiło 3,3%. Najrzadziej hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca wymagali chorzy w grupie PPCI-Gn (2,1%) oraz w grupie PHF (2,3%), a najczęściej chorzy w grupie HF-SK (4,8%) i HF (4,4%). Chorzy z grupy PPCI-Po byli hospitalizowani z tego powodu z pośrednią częstością (3,1%) (tab. XXXII, ryc. 30 i 30 a). Nie stwierdziłem istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi grupami w częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca (tab. XXXII a). W badanej grupie zgon wystąpił u jednego chorego (n=1) w wieku 41 lat z zawałem ściany przedniej, z krótkim czasem do FMC (45 min) i średnio-krótkim czasem całkowitego niedokrwienia (TIT = 154 min). Wcześniej chory przeżył zawał serca i udar mózgu. W ostrym okresie zawału, był leczony pierwotną angioplastyką (PPCI-Po) z udrożnieniem LAD. W badaniu echokardiograficznym EF 1 = 30% wymagał w ciągu 12 miesięcy 4-krotnie hospitalizacji z powodu nasilonych objawów niewydolności serca (NYHA IV). Implantowano ICD z kwalifikacją do transplantacji serca. Zgon nastąpił w 12 miesiącu z powodu kolejnego zaostrzenia ciężkiej niewydolności serca.

Tabela XXXII. Hospitalizacje z powodu niewydolności serca (NS).

	1. PPCI-Po n=130	2. PHF n=129	3. HF n=114	4. HF-SK n=105	5. PPCI-Gn n=94	p
NS 0 - 30 dni	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,9 %)	0 (0%)	0 (0%)	ns
NS 0 - 12 m	4 (3,1%)	3 (2,3%)	4 (3,5%)	5 (4,8%)	2 (2,1%)	ns

Rycina 30. Hospitalizacje z powodu zaostrzenia niewydolności serca (NS)



Rycina 30 a. Częstość hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca w obserwacji

0 – 12 miesięcy. Krzywe Kaplana-Meyera.

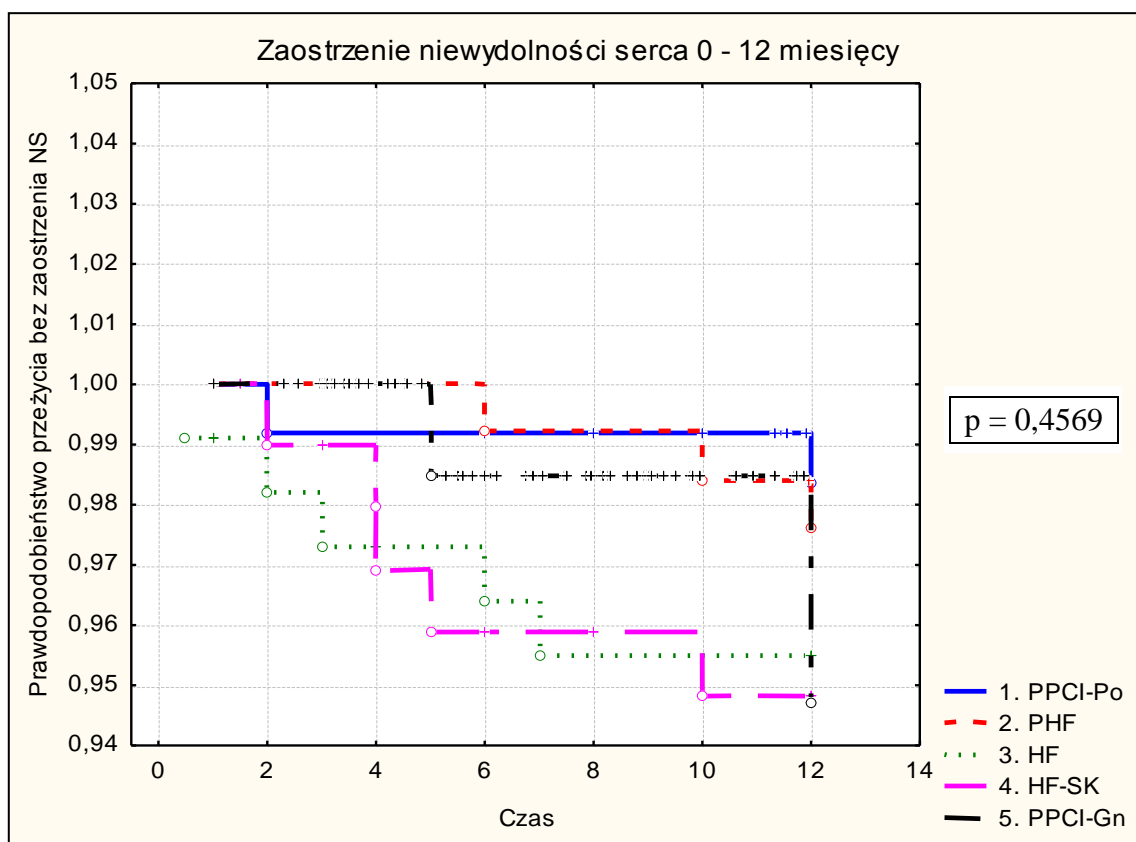


Tabela XXXII a. Częstość hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca w obserwacji 0 – 12 miesięcy. Porównania krzywych Kaplana-Meyera.

Test Gehana – Wilcoxona. Wartość p

Hospitalizacja z powodu niewydolności serca 0 – 12 m					
	1	2	3	4	5
1		0,68	0,18	0,14	0,48
2			0,34	0,24	0,47
3				0,87	0,46
4					0,44

Częstość hospitalizacji z powodu NS pomiędzy chorymi leczonymi trombolitycznie (n=348) a chorymi leczonymi pierwotną angioplastyką (n=224) także nie różniła się istotnie (p=0,63).

Wśród hospitalizowanych z powodu NS 68,4% chorych stanowili mężczyźni (n=13), a 31,6% kobiety (n= 6). Rozkład płci był zbliżony do całej grupy objętej rejestrem.

Średni wiek chorych z niewydolnością serca wynosił 62 lata (41 – 76 lat) i nie różnił się istotnie od średniej dla całej badanej populacji 58 lat (30 – 83 lat).

W grupie chorych z NS częściej stwierdzano uprzednią niewydolności serca (15,8% vs 2,4%, p<0,001) i przebyty zawał serca (36,3% vs 20,3%; p=0,09). U tych chorych nieco częściej stwierdzano cukrzycę (26,3% vs 20,1%; p=0,5). Całkowity średni czas niedokrwienia mięśnia sercowego od początku bólu do wdrożenia leczenia reperfuzyjnego (TIT) wyniósł 179 minut (52 – 300 min) i nie różnił się istotnie od średniego czasu całkowitego niedokrwienia (TIT) dla całej badanej populacji 183 min (41 – 610 min).

Wśród chorych z NS leczonych w ostrym okresie zawału fibrynolitycznie, 54% (n=7) wymagało wówczas pilnego leczenia ratunkowego (r-PCI) z transportem do Poznania, co znacznie wydłużyło ostateczny czas całkowitego niedokrwienia mięśnia sercowego.

W dniu przyjęcia u zdecydowanej większości chorych rozpoznano 1 klasę Killipa-Kimballa (n=16) i tylko u trzech chorych (n=3) 2 klasę (84% vs 16%).

W ostrym okresie zawału średnia EF1 wynosiła 38,8% (25% - 50%), a w kontrolnym badaniu po 12 miesiącach była nieistotnie niższa o ok. 5% i wyniosła 33,7% (15% - 55%). Obie te wartości były istotnie niższe od analogicznych w całej objętej rejestrem grupie (EF1 38,8% vs. 47,2%, $p < 0,001$ i w obserwacji odległej EF2 33,7% vs. 49%, $p < 0,00001$).

Nie stwierdzono istotnej różnicy w lokalizacji zawału serca.

Niedrożność LAD jako przyczynę zawału zdiagnozowano u 47% chorych (n=8), niedrożność prawej tętnicy (RCA) u 35,3% (n=6), a tętnicy okalającej (LCX) u 11,8% (n=2). Chorobę pnia lewej tętnicy wieńcowej (LMA), współistniejącą z istotnymi zmianami w innych tętnicach, rozpoznano u jednego chorego (n=1) kwalifikując go do CABG.

W badaniu angiograficznym przeprowadzonym u 17 chorych (89,5%) wielonaczyniowa choroba tętnic wieńcowych (MVD) występowała u 58,8% chorych (n=10), natomiast chorobę jednonaczyniową (SVD) stwierdzono u 41,2% chorych (n=7). MVD występowała nieistotnie częściej niż w całej obserwowanej grupie (58,8% vs 51,3%, $p=0,54$).

Podsumowując powyższe wyniki chciałbym podkreślić, że występująca przed zawałem serca niewydolność serca (bez względu na jej przyczynę), oraz dysfunkcja skurczowa lewej komory (oceniana badaniem EF1 i EF2) miały najistotniejszy wpływ na częstość hospitalizacji z powodu NS. Przebyty wcześniej zawał serca miał również wpływ na wzrost częstości hospitalizacji z powodu niewydolności krążenia.

6.15. Konieczność wykonania pilnej rewaskularyzacji po zawale serca

Wskazaniem do pilnej rewaskularyzacji było zaostrenie dolegliwości o charakterze wieńcowym, które definiowano jako ponowny zawał serca lub nawrót dławicy po zawale serca (OZW). Z reguły powyższe sytuacje wymuszały wykonanie pilnej koronarografii z angioplastyką tętnicy wieńcowej (PCI). Do tej grupy włączono także wszystkie operacje bezpośredniej rewaskularyzacji mięśnia sercowego (CABG), do których kwalifikowano chorych na podstawie koronarografii w trakcie zawału serca (n=22), bądź koronarografii wykonanej po zawale serca (n=7), zazwyczaj związanej z kolejnym epizodem OZW.

Łącznie w okresie rocznej obserwacji, wśród wszystkich chorych (n=572), wystąpiła konieczność wykonania 88 pilnych zabiegów rewaskularyzacji (15,4%), w tym 59 zabiegów PCI (10,3%) oraz 29 zabiegów CABG (5,1%).

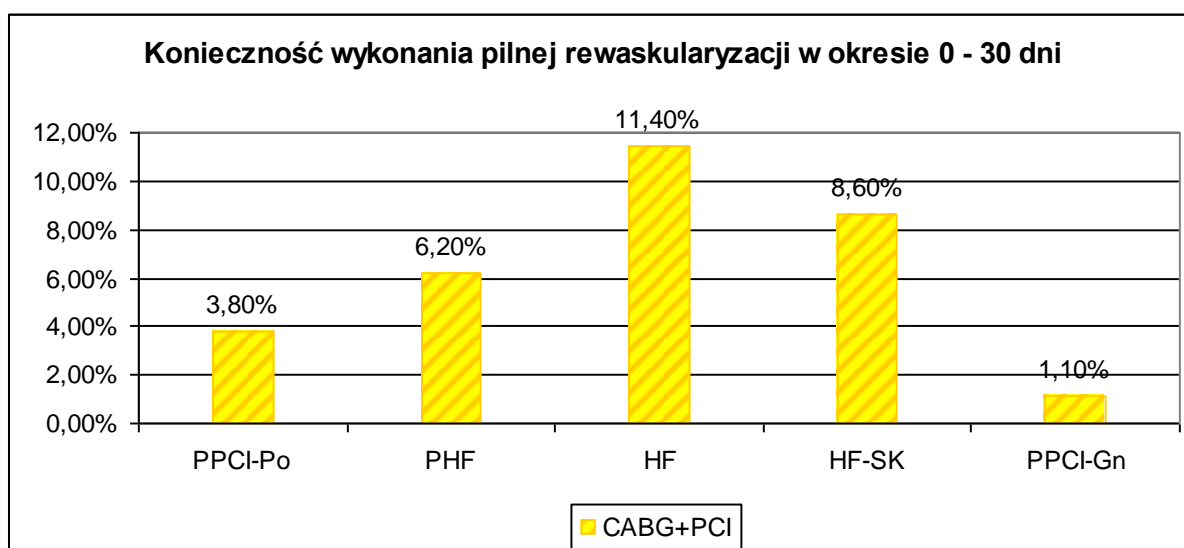
Tabela XXXIII. Częstość wykonywania pilnych zabiegów rewaskularyzacji po zawale serca

	1. PPCI-Po n=130	2. PHF n=129	3. HF n=114	4. HF-SK n=105	5. PPCI-Gn n=94
CABG + PCI					
0 – 30 dni	5 (3,8%)	8 (6,2%)	13 (11,4%)	9 (8,6%)	1 (1,1%)
od 30 dni do 12 m *	14 (11,3%)	8 (6,3%)	5 (4,5%)	18 (18,0%)	7 (7,5%)
0 – 12 m	19 (14,6%)	16 (12,4%)	18 (15,8%)	27 (25,7%)	8 (8,5%)
Pilne PCI					
0 – 30 dni	4 (3,1%)	7 (5,4%)	11 (9,6%)	8 (7,6%)	1 (1,1%)
od 30 dni do 12 m *	10 (8,1%)	4 (3,1%)	2 (1,8%)	8 (8,0%)	4 (4,3%)
0 – 12 m	14 (10,8%)	11 (8,5%)	13 (11,4%)	16 (15,2%)	5 (5,3%)
CABG					
0 – 30 dni	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (1,8%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)
od 30 dni do 12 m *	4 (3,2%)	4 (3,1%)	3 (2,7%)	10 (10,0%)	3 (3,2%)
0 – 12 m	5 (3,8%)	5 (3,9%)	5 (4,4%)	11 (10,5%)	3 (3,2%)

* wartości n we wskazanym okresie wynosiły dla kolejnych grup odpowiednio: 124, 127, 112, 100, 93

W obserwacji 0 – 30 dni najczęściej do pilnej rewaskularyzacji byli kwalifikowani chorzy z grupy HF (11,4%) i HF-SK (8,6%) (tab. XXXIII, ryc. 31). Najrzadziej potrzebę pilnej rewaskularyzacji obserwowano w grupie PPCI-Gn i dotyczyło to zaledwie jednego chorego poddanego zabiegowi PCI z powodu ponownego zawału serca, spowodowanego ostrą zakrzepicą w stencie w kilka godzin po pierwotnej angioplastyce. Ta grupa istotnie odróżniała się od grup chorych leczonych fibrynolitycznie PHF, HF i HF-SK i nie różniła się znacząco od chorych z grupy PPCI-Po (tab. XXXIII a).

Rycina 31. Konieczność wykonania pilnej rewaskularyzacji w obserwacji 0 – 30 dni



Krzywe Kaplana-Meyera zaprezentowane na rycinie 31a przedstawiają przeżycie bez konieczności wykonywania pilnych interwencji naczyniowych w okresie 0 – 30 dni.

Rycina 31 a. Konieczności wykonania pilnej rewaskularyzacji po zawale serca w obserwacji 0 – 30 dni. Krzywe Kaplana-Meyera.

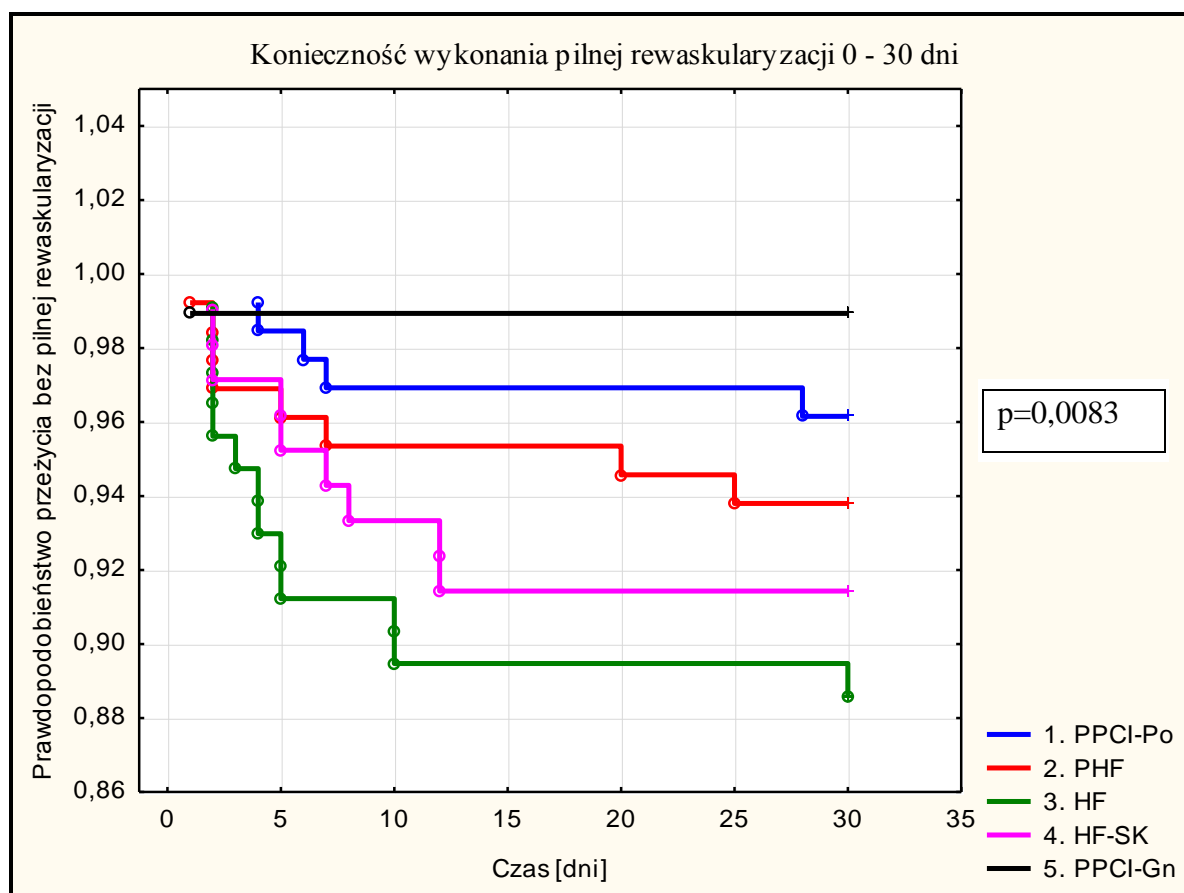


Tabela XXXIII a. Pilna rewaskularyzacja w obserwacji 0 - 30 dni. Porównania krzywych Kaplana-Meyera. Test Gehana-Wilcoxon. Wartość p

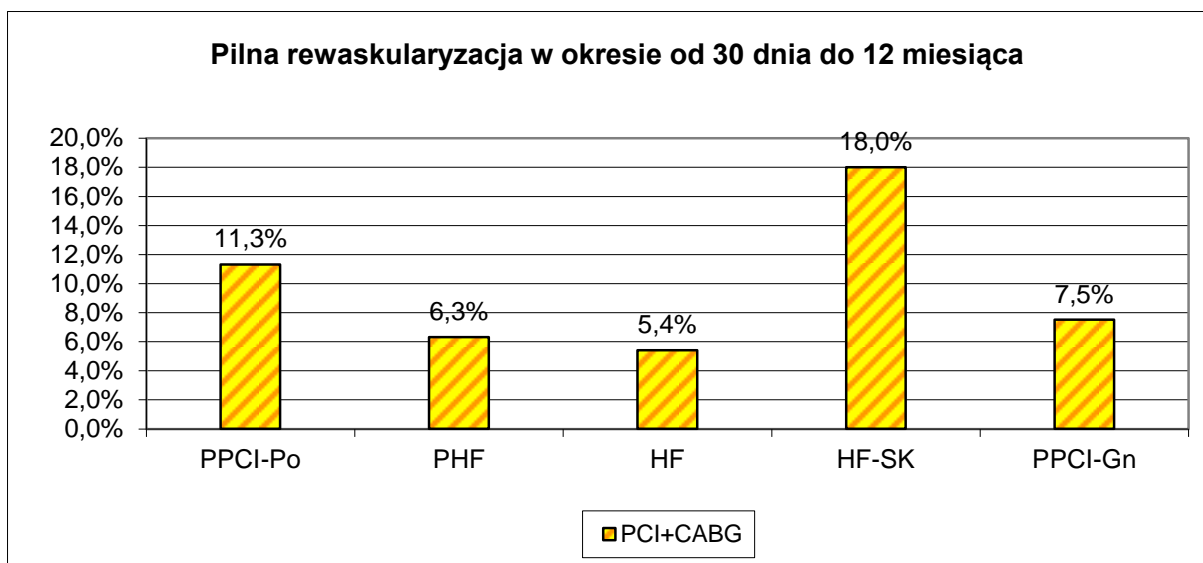
Pilna rewaskularyzacja w okresie 0 – 30 dni					
	1	2	3	4	5
1		0,37165	0,02147	0,12596	0,21156
2			0,15305	0,50018	0,05781
3				0,46070	0,00354
4					0,01721

W objętej rejestrem grupie chorych (n=572) w okresie do 30 dni, konieczność wykonania pilnego zabiegu rewaskularyzacji (PCI + CABG) zaistniała u 36 chorych (6,3%). Wykonano 31 pilnych zabiegów PCI i 5 pilnych operacji CABG. Nie było znamienych różnic pomiędzy poszczególnymi grupami w częstości wykonywania CABG (p=0,75). Różnice natomiast uwidoczniły się w przeprowadzanych pilnych zabiegach PCI.

Liczba wykonywanych pilnych rewaskularyzacji w grupach chorych leczonych pierwotną angioplastyką (n=224) wyniosła 2,7%, a wśród chorych leczonych fibrynolitycznie (n=348) 8,6% (p=0,005). Były one najczęściej związane z OZW.

W obserwacji od 30 dni do 12 miesięcy najczęściej pilnej rewaskularyzacji poddawani byli chorzy w grupie HF-SK, najrzadziej w grupie HF i PHF (tab. XXXIII, ryc. 32, 32 a). Częstość jej wykonywania w grupie HF-SK była istotnie większa niż w grupach PHF, HF i PPCI-Gn i nie różniła się istotnie względem chorych z grupy PPCI-Po (tab. XXXIII b). Chorzy leczeni nową generacją trombolitykami w grupach PHF i HF istotnie rzadziej byli kwalifikowani do pilnych zabiegów rewaskularyzacji niż chorzy leczeni streptokinazą.

Rycina 32. Konieczność wykonania pilnej rewaskularyzacji w obserwacji od 30 dni do 12 miesięcy



Rycina 32a. Konieczność wykonania pilnej rewaskularyzacji w obserwacji od 30 dni do 12 miesięcy. Krzywe Kaplana-Meyera.

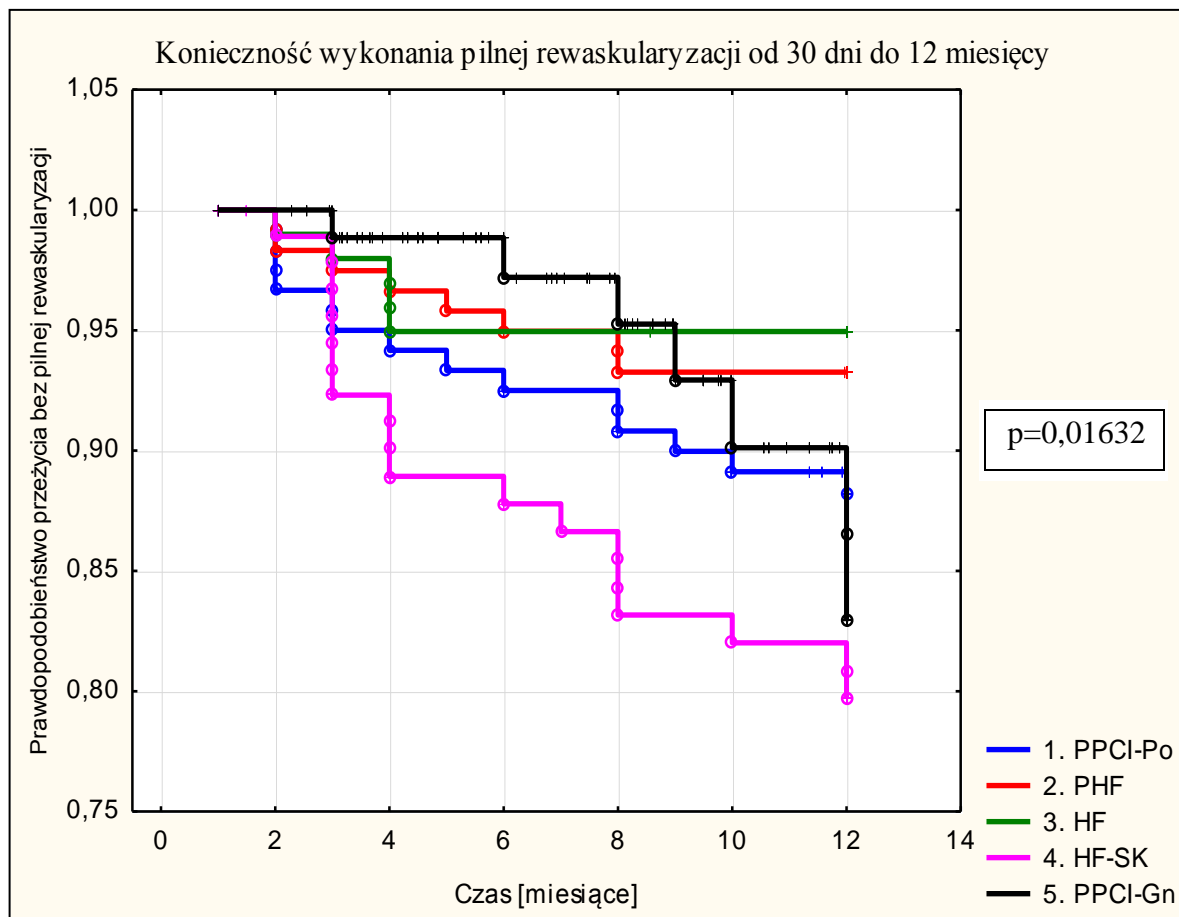


Tabela XXXIII b. Pilne rewaskularyzacje w obserwacji od 30 dnia do 12 miesiąca.

Porównanie krzywych Kaplana-Meyera. Test Gehana – Wilcoxon. Wartość p

Pilna rewaskularyzacja w okresie od 30 dni do 12 m.					
	1	2	3	4	5
1		0,19441	0,09143	0,10741	0,62764
2			0,62764	0,00467	0,52960
3				0,00221	0,34598
4					0,06487

W okresie od 30 dnia do 12 miesiąca pilną rewaskularyzację wykonano u 52 chorych co stanowiło 9,1% objętych rejestrem pacjentów. W porównaniu z okresem 0 – 30 dni konieczność taka wystąpiła nieznacznie częściej (9,1% vs 6,3%, $p= 0,11$). Wzrosła w tym okresie także częstość wykonywanych zabiegów CABG ($n=24$). Zdecydowana większość tych zabiegów była wykonywana u chorych kwalifikowanych zaraz po zawale serca i oczekujących w kolejce na jego wykonanie ($n=20$), w mniejszym stopniu były to zabiegi po kolejnym epizodzie OZW ($n=4$). Częstość wykonywania pilnego PCI w tym okresie ($n=28$) była zbliżona do częstości wykonywania CABG ($n=24$). Nie stwierdziłem istotnych różnic pomiędzy grupami w częstości wykonywania zabiegu CABG lub PCI.

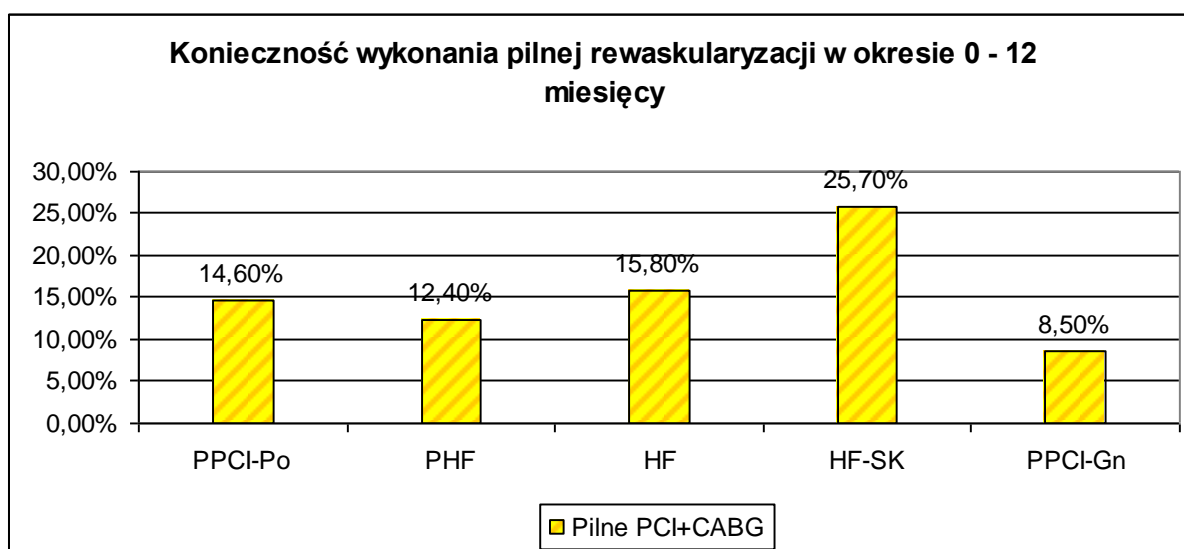
Chorzy leczeni fibrynolitycznie ($n=348$) lub pierwotną angioplastyką ($n=224$) mieli zbliżoną częstość wykonywanych pilnych rewaskularyzacji (9,0% vs 9,4%, $p = 0,87$), w tym zbliżoną częstość wykonywania pilnych PCI (6,3% vs 6,3%, $p=0,99$) i CABG (4,9% vs 3,1%, $p=0,29$).

Po wyłączeniu z porównań chorych leczonych streptokinazą, nieco rzadziej wykonywano rewaskularyzację u chorych leczonych nowymi trombolitykami niż u chorych leczonych pierwotną angioplastyką (5,3% vs 9,4%, $p= 0,09$).

W obserwacji 0 – 12 miesięcy, będącej podsumowaniem omawianych zdarzeń, najczęściej pilnej rewaskularyzacji wymagali chorzy z grupy HF-SK, leczeni streptokinazą (tab. XXXIII, ryc.33, 33 a). Ta grupa istotnie różniła się od chorych z grupy PHF i leczonych PPCI (Po i Gn), w których obserwowano najmniej interwencji. Nie było pomiędzy nimi znamiennej różnicy (tab. XXXIII c). Częstość pilnych rewaskularyzacji w grupie HF zajmowała miejsce pośrednie pomiędzy grupą HF-SK a pozostałymi grupami (PPCI-Gn, PPCI-Po i PHF) i była bardzo zbliżona do grupy PPCI-Po.

Wśród chorych leczonych streptokinazą (HF-SK) co czwarty chory wymagał pilnej rewaskularyzacji, która była wykonywana niemal 3-krotnie częściej niż u chorych leczonych pierwotną angioplastyką w Gnieźnie (PPCI-Gn) i 2-krotnie częściej względem chorych leczonych fibrynolitycznie w fazie przedszpitalnej (PHF). Ze zbliżonych, pod względem farmakoterapii, grupach PHF i HF częstość wykonywanych pilnych rewaskularyzacji była nieco mniejsza wśród chorych leczonych w fazie przedszpitalnej ($p=0,37$) (XXXIII c).

Rycina 33. Konieczność wykonania pilnej rewaskularyzacji w obserwacji 0 – 12 miesięcy



Prawdopodobieństwo przeżycia bez konieczności wykonywania pilnej rewaskularyzacji po zawale serca, w okresie 0 – 12 miesięcy, przedstawiono w postaci krzywych Kaplana-Meyera na rycinie 33 a. Analizę różnic pomiędzy krzywymi przedstawia tabela XXXIII c.

Rycina 33 a. Konieczność wykonania pilnej rewaskularyzacji w obserwacji 0 - 12 miesięcy.

Krzywe Kaplana-Meyera.

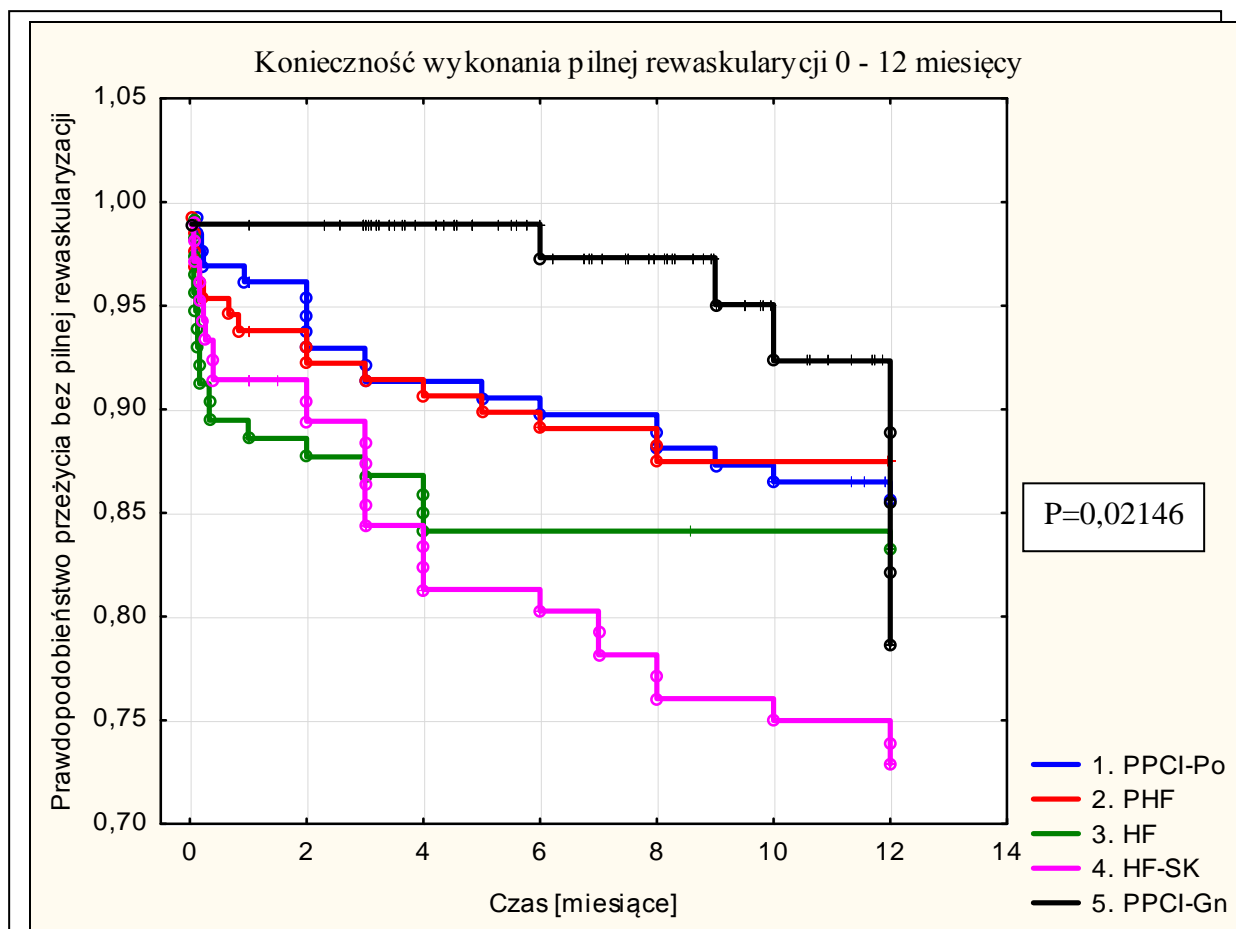


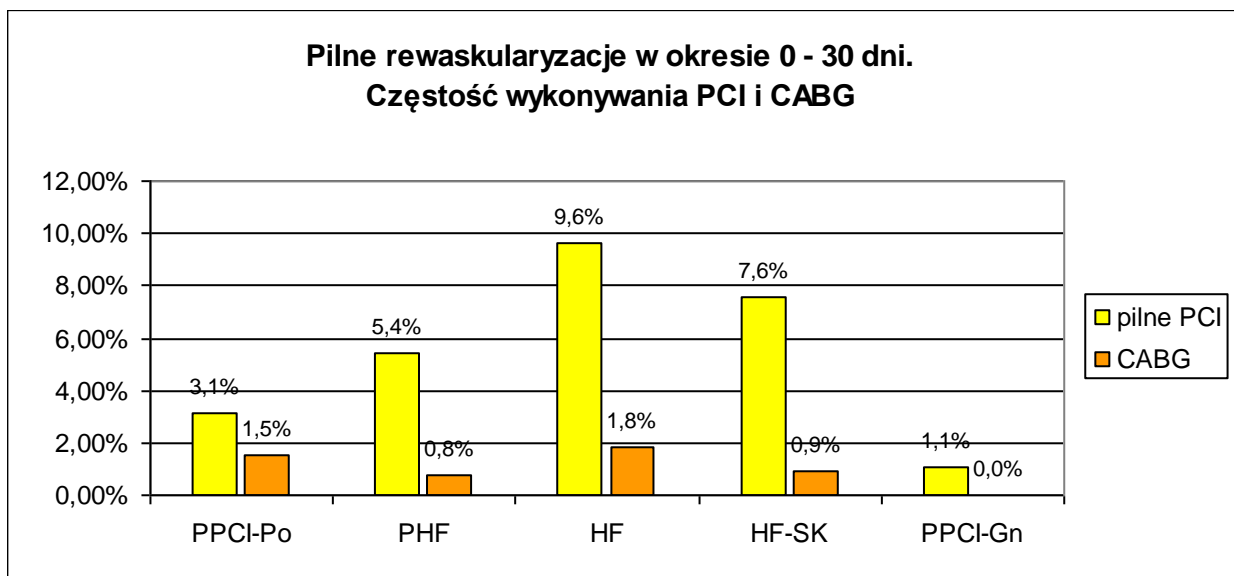
Tabela XXXIII c. Pilne rewaskularyzacje w obserwacji 0 – 12 miesięcy. Porównanie

krzywych Kaplana-Meyera. Test Gehana – Wilcoxon. Wartość p

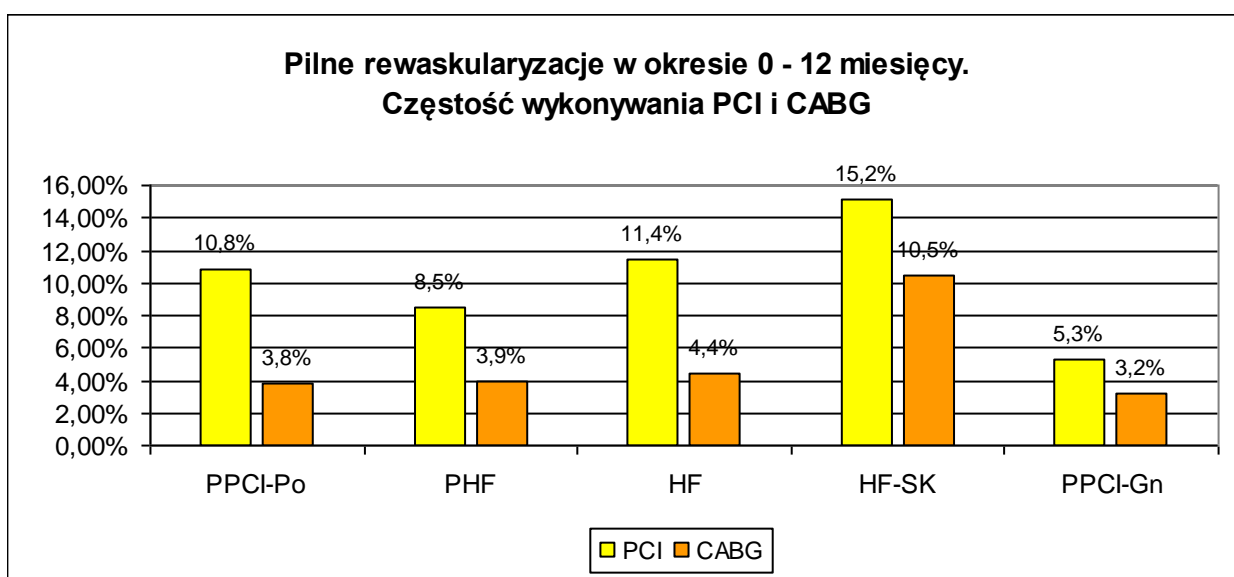
Pilna rewaskularyzacja w okresie 0 - 12 miesięcy.					
	1	2	3	4	5
1		0,67168	0,60030	0,02867	0,25421
2			0,37604	0,01153	0,37113
3				0,06478	0,14009
4					0,00319

W każdym okresie obserwacji najczęściej wykonywano zabiegi PCI (tab XXXIII, ryc. 34, 35). Najczęściej PCI i CABG wykonywano w grupach HF-SK i HF, najrzadziej w grupie PPCI-Gn.

Rycina 34. Częstość wykonywania PCI lub CABG wśród chorych poddanych pilnej rewaskularyzacji w okresie 0 – 30 dni

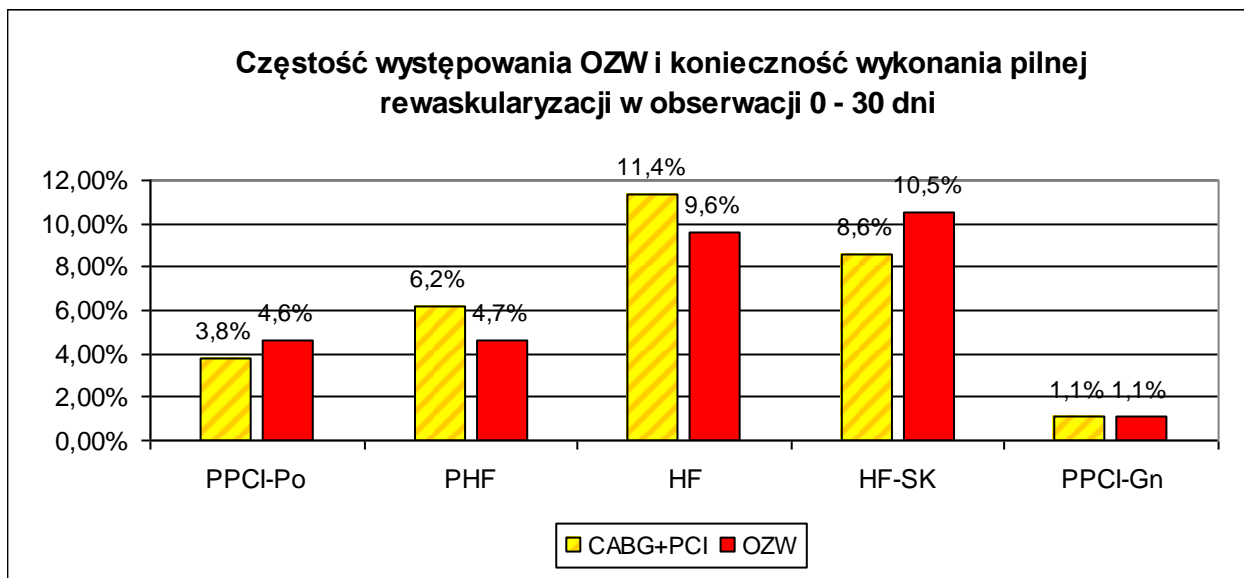


Rycina 35. Częstość wykonywania PCI lub CABG wśród chorych poddanych pilnej rewaskularyzacji w okresie 0 – 12 miesięcy

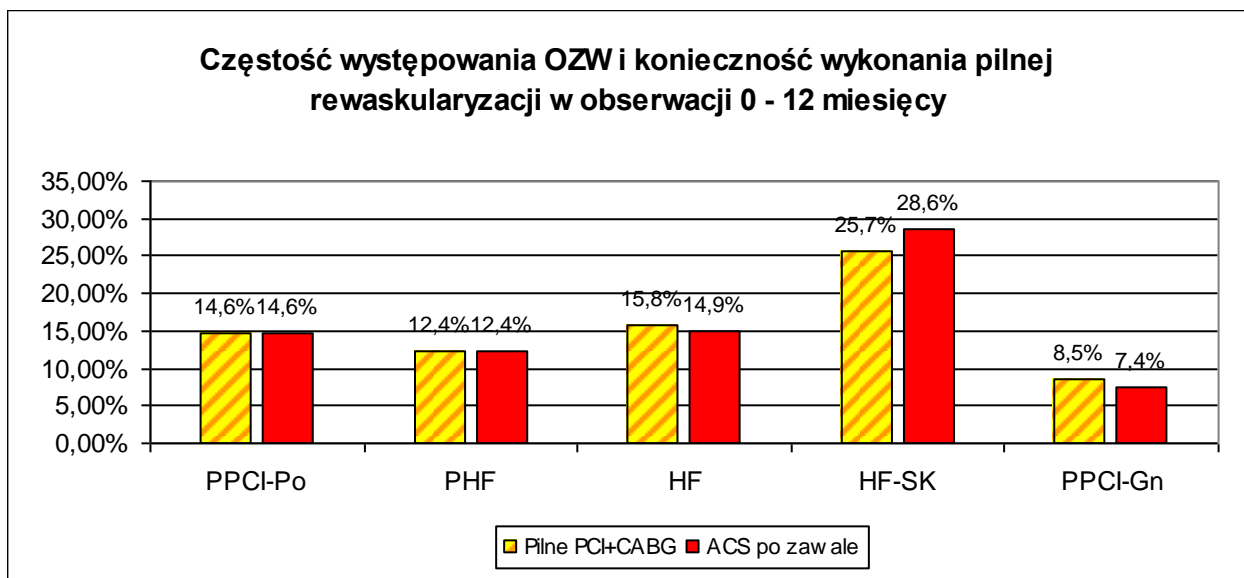


Częstość pilnych rewaskularyzacji była ściśle związana z występowaniem ponownego ostrego zespołu wieńcowego. Zależności te zostały przedstawione na rycinach 36 i 37.

Rycina 36. Częstość występowania ostrego zespołu wieńcowego i konieczność pilnej rewaskularyzacji w obserwacji 0 – 30 dni



Rycina 37. Częstość występowania ostrego zespołu wieńcowego i konieczność pilnej rewaskularyzacji w obserwacji 0 – 12 miesięcy



Chorzy leczeni pierwotną angioplastyką (n=224) i leczeni trombolitykami nowej generacji (n=243) mieli bardzo zbliżoną częstość pilnych rewaskularyzacji (12,1% vs 14,0%; p = 0,55). Leczeni streptokinazą istotnie częściej wymagali pilnych zabiegów względem chorych leczonych nowymi trombolitykami (25,7% vs 14%, p<0,01). Znaczna liczba tych interwencji w grupie HF-SK zdecydowała, że w łącznej analizie, wszyscy leczeni fibrynolitycznie (n=348) mieli częściej potrzebę wykonania pilnej rewaskularyzacji w porównaniu z chorymi leczonymi pierwotną angioplastyką (PPCI vs FT p = 0,08).

Chorzy leczeni fibrynolitycznie w fazie przedszpitalnej (PHF) nie różnili się istotnie od chorych leczonych pierwotną angioplastyką (PPCI-Po + PPCI-Gn) zarówno pod względem konieczności wykonania pilnych zabiegów rewaskularyzacji (12,4% vs 12,1%), jak również częstości występowania epizodów OZW (12,4% vs 12,5%).

6.16. Powikłania krwotoczne

Ocenę powikłań krwotocznych przyjęto jako kryterium bezpieczeństwa stosowanej terapii.

Tabela XXXIV. Powikłania krwotoczne w grupach o odmiennej strategii leczenia

	1. PPCI-Po n=130	2. PHF n=129	3. HF n=114	4. HF-SK n=105	5. PPCI-Gn n=94	P
Udar mózgu	1 0,8%	3 2,3%	2 1,7%	1 0,9%	0 0%	ns
-nie zakończony zgonem	0	2	1	0	0	ns
-zakończony zgonem	1	1	1	1	0	ns
Krwawienie do przewodu pokarmowego	1 0,8%	0 0%	1 0,8%	0 0%	0 0%	ns
Powikłania krwotoczne razem	2 1,6%	3 2,3%	3 2,5%	1 0,9%	0 0%	ns

W rejestrze uwzględniono istotne klinicznie krwawienia do przewodu pokarmowego oraz każdy udar mózgu, nie różnicując na udar krwotoczny lub niedokrwienny. Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, zarówno w analizie uwzględniającej wszystkie powikłania łącznie, jak i w odrębnej analizie uwzględniającej tylko udar mózgu (tab. XXXIV). Średni wiek chorych u których wystąpił udar mózgu wyniósł 60 lat (45 - 72).

W całej objętej rejestrzem grupie udar wystąpił z częstością 1,2%. Wśród chorych leczonych fibrynolitycznie zaobserwowano go u 1,7%, w tym u 2% leczonych fibryno-specyficznymi lekami (PHF i HF). W grupie pierwotnej angioplastyki (PPCI-Po i PPCI-Gn) udar wystąpił u 1 chorego, co stanowiło 0,4% leczonych PPCI (tab. XXXV). Nie wystąpiła istotna różnica pomiędzy omawianymi grupami chorych (tab. XXXV a).

Tabela XXXV. Częstość występowania udaru mózgu u chorych leczonych fibrynolitycznie i pierwotną angioplastyką

	1. Cała grupa n=572	2. PPCI (Po +Gn) n=224	3. PHF+HF+HF-SK n=348	4. PHF + HF n=243	5. HF-SK n=105
Udar mózgu	7 1,2%	1 0,4%	6 1,7%	5 2%	1 0,9%

Tabela XXXVa. Porównanie częstości występowania udaru mózgu u chorych leczonych fibrynolitycznie i pierwotną angioplastyką. Test Gaussa

PCI-(Po + Gn)	vs.	PHF+HF+ HF-SK	p = 0,16
PCI-(Po + Gn)	vs.	PHF+ HF	p = 0,11
PCI-(Po + Gn)	vs.	HF-SK	p = 0,57

Podobną analizę obejmującą udar mózgu i krwotok do przewodu pokarmowego przedstawiono w tabeli XXXVI i XXXVIa.

Tabela XXXVI. Częstość występowania udaru mózgu i krwotoku do przewodu pokarmowego u chorych leczonych fibrynolitycznie i pierwotną angioplastyką

	1. Cała grupa n=572	2. PCI (Po + Gn) n=224	3. PHF+HF+HF-SK n=348	4. PHF+ HF n=243	5. HF-SK n=105
Duże powikłania krwotoczne	1,6% (n=9)	0,9% (n=2)	2% (n=7)	2,5% (n=6)	0,9% (n=1)

Tabela XXXVIa. Porównanie częstości występowania udaru mózgu i krwotoku do przewodu pokarmowego u chorych leczonych fibrynolitycznie i pierwotną angioplastyką. Test Gaussa

PCI (Po + Gn)	vs.	PHF+HF+ HF-SK	P = 0,30
PCI (Po + Gn)	vs.	PHF+ HF	P = 0,06
PCI (Po + Gn)	vs.	HF-SK	P = 0,42

Przeanalizowano także wpływ uderzeniowej dawki 600 mg kłopidogrelu na powikłania krwotoczne. Nie wykazano istotnego jej wpływu na wystąpienie udaru mózgu, jak również dużych powikłań krwotocznych łącznie (udar mózgu oraz krwotok do przewodu pokarmowego) (tab. XXXVII i XXXVIII). W całej objętej rejestrem grupie (n = 572) kłopidogrel w uderzeniowej dawce 600 mg otrzymało 363 chorych a 200 chorych było leczonych reperfuzyjnie bez poprzedzającej takiej dawki.

W pierwszej grupie udar wystąpił u 4-ch chorych, w drugiej u 3-ch chorych. Duże powikłania krwotoczne odpowiednio u 5-ciu i 4-ch chorych. W obydwu przypadkach różnice oceniane testem Chi 2 Pearsona nie były istotne statystycznie (tabela XXXVII).

Tabela XXXVII. Uderzeniowa dawka kłopidogrelu 600 mg a powikłania krwotoczne w całej grupie objętej rejestrem (n=572). Test Chi 2 Pearsona. *(Z porównania wykluczono 9 chorych, którzy otrzymali dawkę nasycającą 300 mg Kłopidogrelu)*

	Kłopidogrel 600 mg (+) n=363	Kłopidogrel 600 mg (-) n=200	p
Udar mózgu	n=4 (1,1%)	n=3 (1,5%)	0,68
Udar mózgu + krwotok do p. p.	n=5 (1,4%)	n=4 (2,0%)	0,64

Podobna analiza, zawężona do chorych leczonych fibryno-specyficznymi lekami (tPA i tPA-TNK) w grupach PHF i HF , również nie wykazała istotnego wpływu dużej, nasycającej dawki kłopidogrelu 600 mg na występowanie powikłań krwotocznych (tab. XXXVIII).

Tabela XXXVIII. Wysoka uderzeniowa dawka kłopidogrelu 600 mg a powikłania krwotoczne w grupie leków fibryno-specyficznych (PHF + HF). Test Chi 2 Pearsona.

(Z porównania wykluczono 3 chorych, którzy otrzymali dawkę nasycającą 300 mg kłopidogrelu)

	Kłopidogrel 600 mg (+) n=158	Kłopidogrel 600 mg (-) n=82	p
Udar mózgu	n=3 (1,9%)	n=2 (2,4%)	0,75
Udar mózgu + krwotok do p. p.	n=4 (2,5%)	n=2 (2,4%)	0,95

Pomimo łącznie niewielkiej liczby udarów i dużych krwawień do przewodu pokarmowego w całym rejestrze, oraz braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi grupami, miały one istotny wpływ na śmiertelność sercowo-naczyniową. Wykazano tę zależność w rozdziale 6.11.1. w wieloczynnikowej analizie przyczyn zgonów.

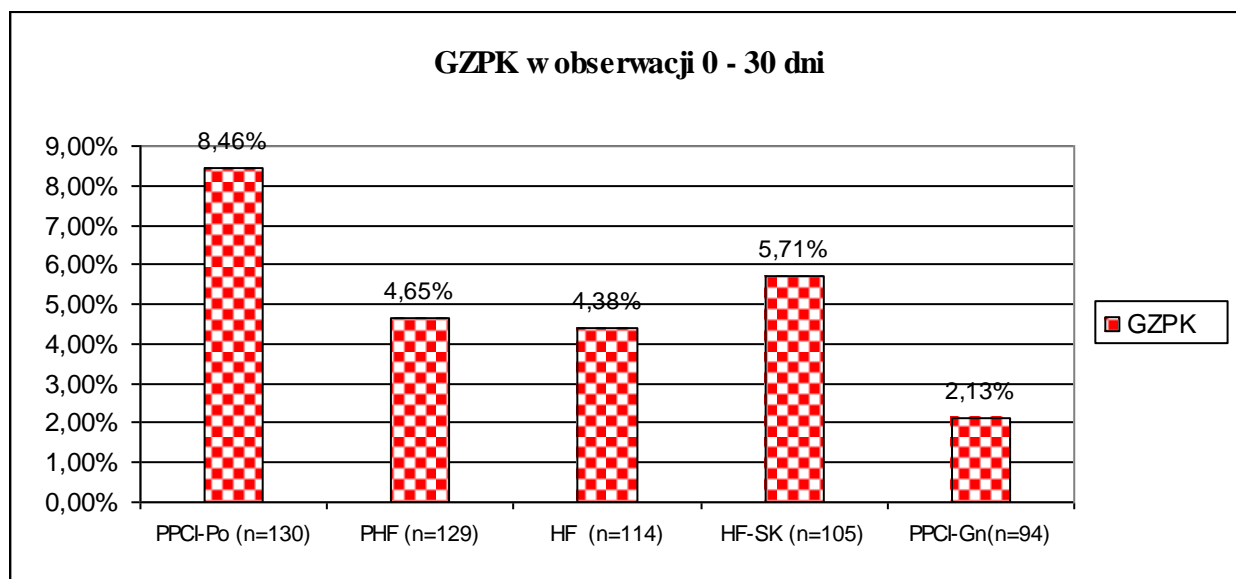
6.17. Główny złożony punkt końcowy (GZPK)

Główny złożony punkt końcowy (GZPK) stanowił sumę poważnych zdarzeń niepożądanych (MACE) takich jak: śmiertelność sercowo naczyniowa, zawał serca nie zakończony zgonem i udar mózgu nie zakończony zgonem. Oceny dokonywano w obserwacji 30-dniowej i 12-miesięcznej. Zdarzenia przedstawiono hierarchicznie – „jedno zdarzenie u jednego chorego”. Uwzględnienie udaru mózgu najgroźniejszego powikłania leczenia trombolitycznego, pozwala na obiektywną ocenę tej strategii leczenia.

Tabela XXXIX. GZPK w obserwacji od 0 – 30 dni.

GZPK	PPCI-Po n=130	PHF n=129	HF n=114	HF-SK n=105	PPCI-Gn n=94	P
częstość zdarzeń w okresie 0 - 30 dni	11 (8,46%)	6 (4,65%)	5 (4,38%)	6 (5,71%)	2 (2,13%)	0,32

Rycina 38. GZPK w obserwacji od 0 do 30 dni.



Rycina 38 a. GZPK w obserwacji 0 – 30 dni. Krzywe Kaplana-Meyera

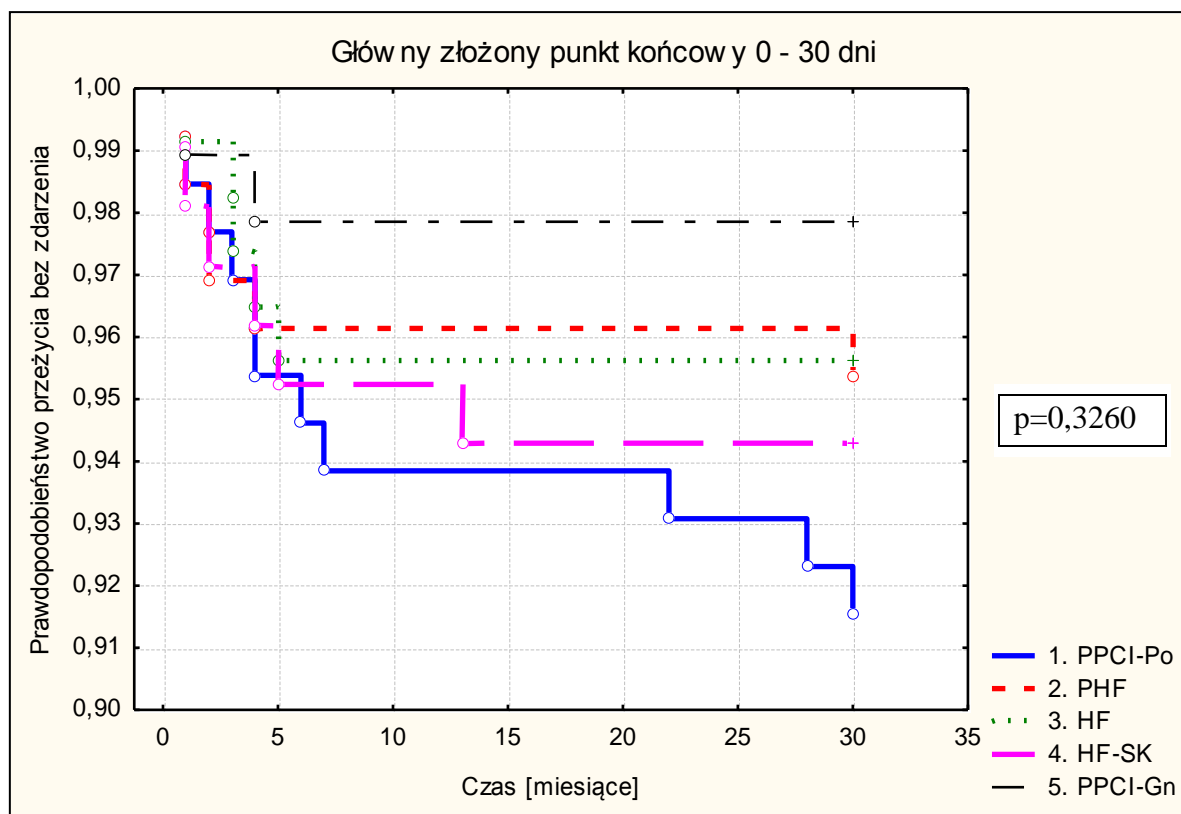


Tabela XXXIX a. GZPK w obserwacji 0 – 30 dni. Porównanie krzywych Kaplana-Meyera.

Test Gehana-Wilcoxon. Wartość p

GZPK. Obserwacja 0 – 30 dni					
	1	2	3	4	5
1		0,23278	0,21405	0,44493	0,04905
2			0,90805	0,72119	0,32059
3				0,65488	0,56407
4					0,20421

GZPK w obserwacji do 30 dni najrzadziej występował w grupie PPCI-Gn (2,1%), najczęściej w PPCI-Po (8,5%), następnie grupie HF-SK (5,7%) (tab. XXXIX). Przebieg krzywych Kaplana-Meyera dla grupy HF-SK i PPCI-Po jest do siebie zbliżony (ryc. 38a).

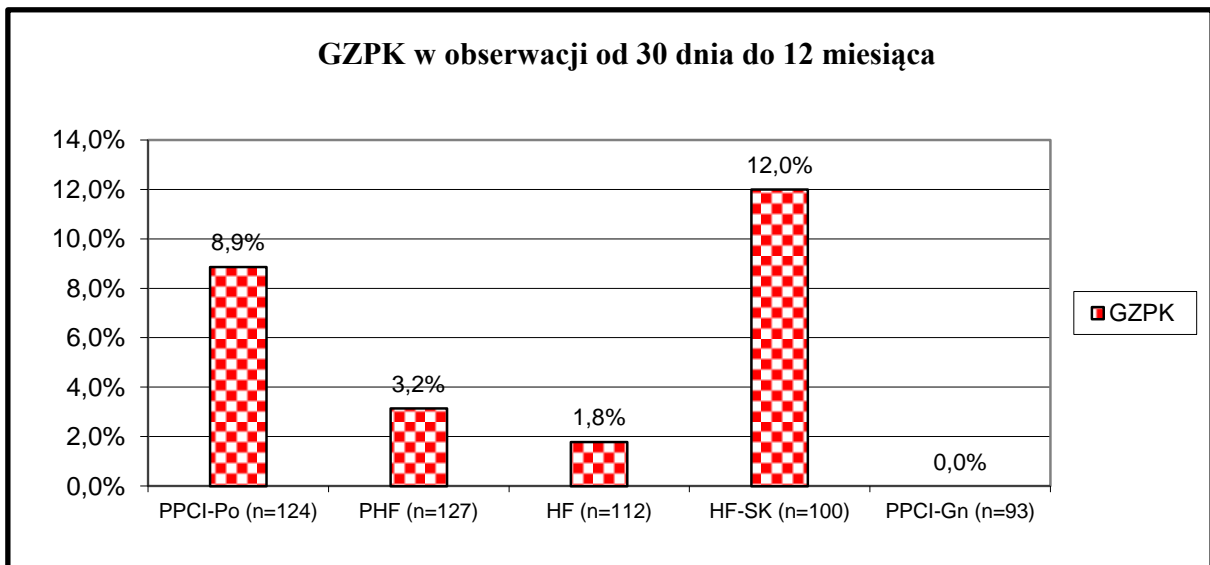
Grupy PPCI-Po i PPCI-Gn różniły się istotnie pomiędzy sobą. Nie było istotnych różnic pomiędzy pozostałymi grupami (tab. XXXIX, ryc. 38 i 38 a, tab. XXXIX a).

W obserwacji od 30 dni do 12 miesięcy różnice pomiędzy grupami w zakresie GZPK osiągają poziom istotności. W tym okresie nie wystąpił u żadnego chorego udar mózgu a więc wpływ na wynik GZPK miała częstość występowania zgonu sercowo-naczyniowego i ponownego zawału serca nie zakończonych zgonem. Wzrost obu tych zdarzeń spowodował wysokie odsetki GZPK w grupach HF-SK i PPCI-Po. Wśród chorych leczonych PPCI w Gnieźnie nie wystąpiło w tym okresie żadne z analizowanych zdarzeń - GZPK 0%. (tab. XL, ryc. 39 i 39 a).

Tabela XL. GZPK. Częstość zdarzeń w obserwacji od 30 dnia do 12 miesiąca.

GZPK	PPCI-Po n=124	PHF n=127	HF n=112	HF-SK n=100	PPCI-Gn n=93	P
częstość zdarzeń w okresie 30 dni -12 m	11 (8,87%)	4 (3,15%)	2 (1,79%)	12 (12,00%)	0 (0%)	0,004

Rycina 39. GZPK. Częstość zdarzeń w okresie od 30 dnia do 12 miesiąca.



Rycina 39 a. GZPK w obserwacji od 30 dnia do 12 miesiąca. Krzywe Kaplana-Meyera

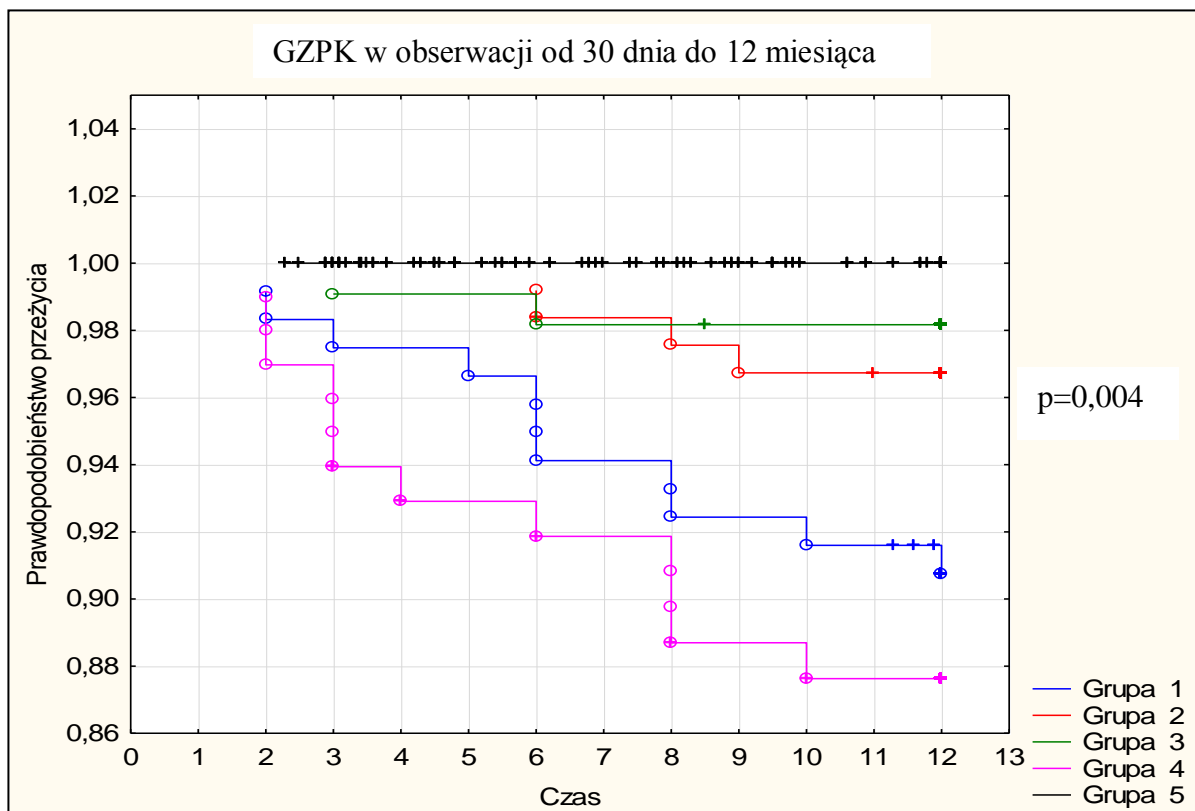


Tabela XL a. GZPK w obserwacji od 30 dnia do 12 miesiąca. Porównanie krzywych Kaplana-Meyera. Test Gehana-Wilcoxona. Wartość p

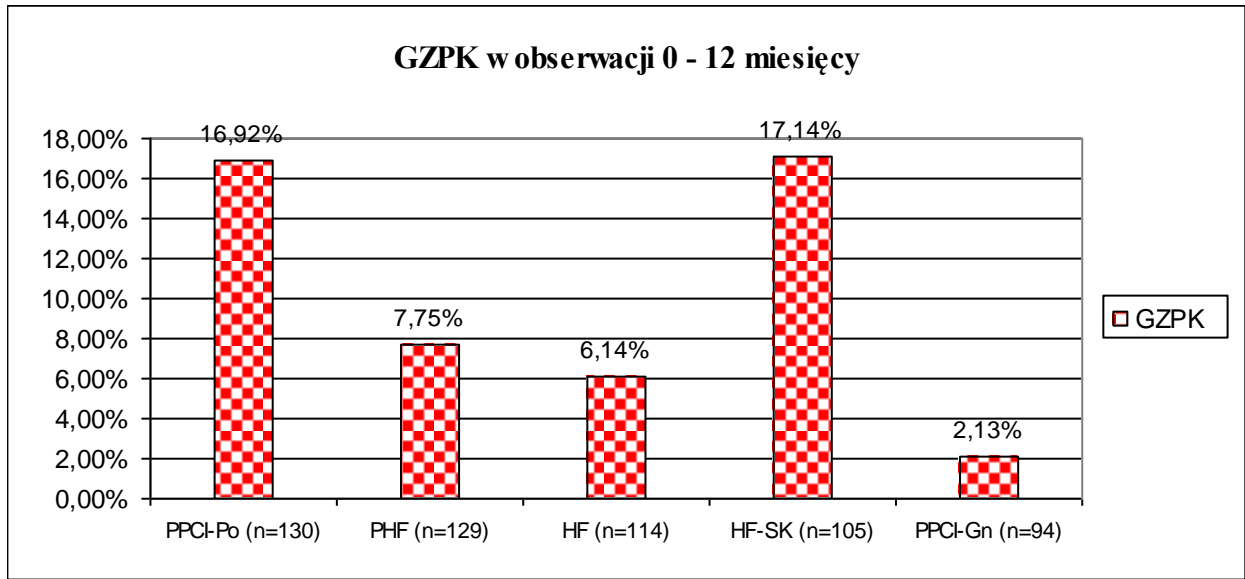
GZPK. Obserwacja 30 dni-12 m.					
	1	2	3	4	5
1		0,05154	0,01703	0,41728	0,02161
2			0,51448	0,00822	0,22895
3				0,00290	0,25868
4					0,00289

Wyniki w okresie od 0 do 12 miesięcy najkorzystniejsze wyniki leczenia uzyskują chorzy w grupach PPCI-Gn, PHF i HF (tab. XLI, ryc. 40 i 40 a). Nie było znamienych różnic pomiędzy nimi (tab. XLI a). Leczenie fibrynolityczne z zastosowaniem streptokinazy (HF-SK) oraz leczenie pierwotną angioplastyką z transportem do Poznania (PPCI-Po) wypadają bardzo porównywalnie wobec siebie i istotnie gorzej wobec pozostałych grup w ocenie GZPK (ryc.40 i 40 a, tab. XLI a).

Tabela XLI. GZPK w obserwacji od 0 do 12 miesięcy.

GZPK	PPCI-Po n=130	PHF n=129	HF n=114	HF-SK n=105	PPCI-Gn n=94	P
częstość zdarzeń w okresie od 0 do 12 m	22 (16,92%)	10 (7,75%)	7 (6,14%)	18 (17,14%)	2 (2,13%)	0,001

Rycina 40. GZPK w obserwacji od 0 do 12 miesięcy



Rycina 40 a. GZPK w obserwacji od 0 do 12 miesięcy. Krzywe Kaplana-Meyera

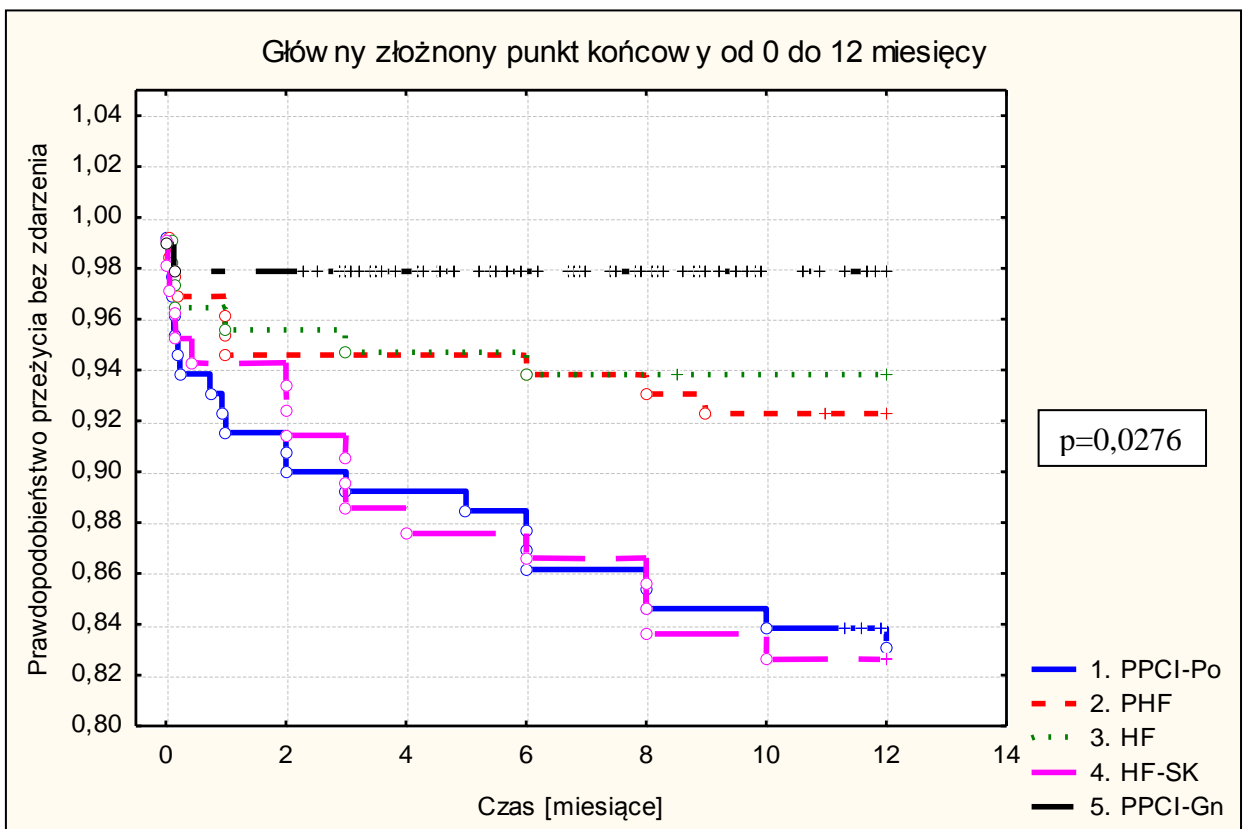


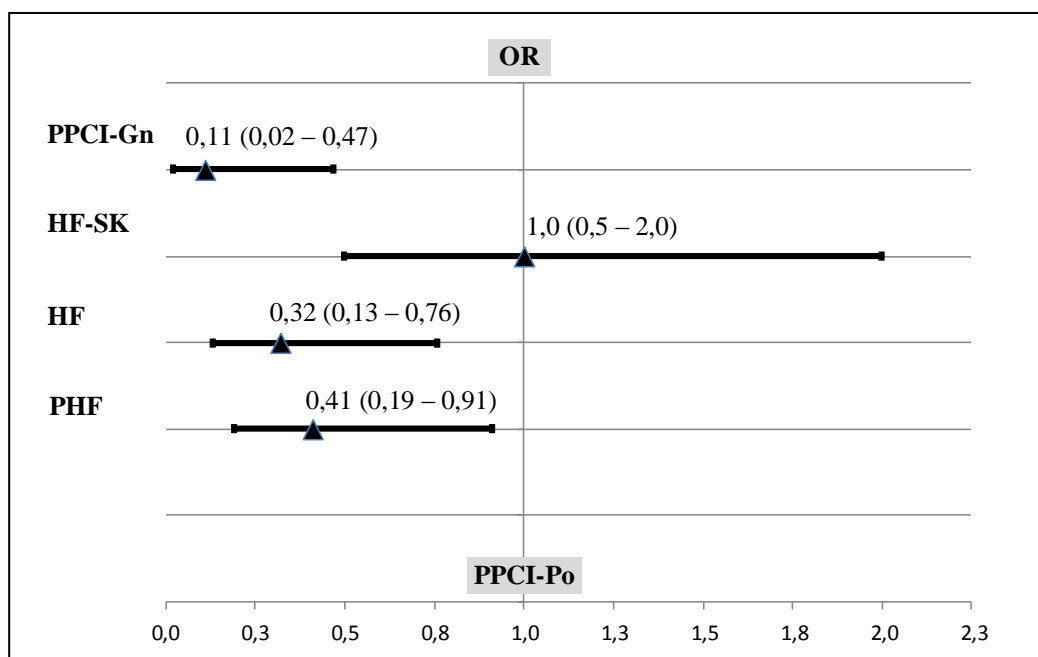
Tabela XLI a. GZPK w obserwacji od 0 do 12 miesięcy. Porównanie krzywych Kaplana-Meyera. Test Gehana-Wilcoxona. Wartość p

GZPK. Obserwacja 0 – 12 m					
	1	2	3	4	5
1		0,02768	0,01165	0,94738	0,00312
2			0,64225	0,02971	0,12976
3				0,01288	0,20146
4					0,00249

Zalecaną powszechnie strategią postępowania jest możliwie najszybszy transport chorych na PPCI do najbliższej pracowni hemodynamiki. Przez wiele lat transport chorych ze szpitala w Gnieźnie do Poznania na PPCI był jedynym rekomendowanym i jak się zdawało najskuteczniejszym sposobem leczenia STEMI, dlatego przeprowadzono dodatkowo ocenę ryzyka pozostałych strategii leczenia względem PPCI-Po.

W ocenie ryzyka względnego (OR) transport na PPCI do Poznania i leczenie streptokinazą w Szpitalu ZOZ w Gnieźnie dawało zbliżone ryzyko wystąpienia GZPK. Natomiast pozostałe trzy strategie zmniejszały to ryzyko istotnie (ryc.41).

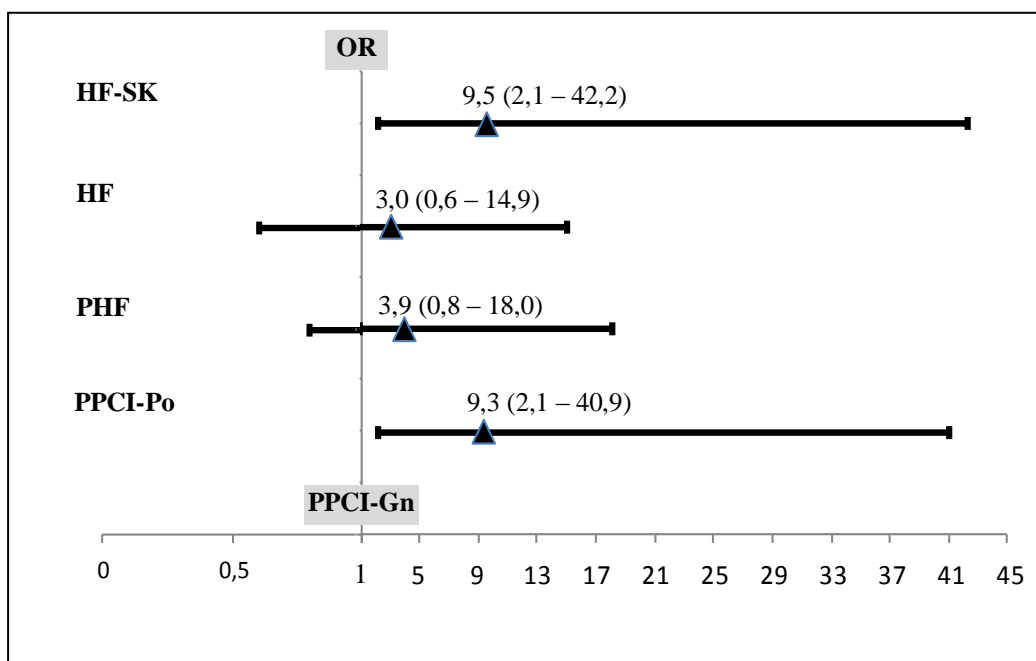
Rycina 41. Ryzyko wystąpienia GZPK przy zastosowaniu różnych strategii leczenia względem PPCI-Po



Przynależność chorego do grupy PPCI-Gn najskuteczniej, bo aż o 89% redukowało ryzyko wystąpienia GZPK. Leczenie fibrynolityczne z użyciem fibryno-specyficznych leków, także znamiennie zmniejszało je odpowiednio o 68% w grupie HF i 59% w grupie PHF.

Po uruchomieniu pracowni hemodynamiki w Gnieźnie standardem leczenia była pierwotna angioplastyka na miejscu. Podobne oszacowanie przeprowadziłem porównując pozostałe strategie leczenia z grupą PPCI- Gn. W tym porównaniu w grupach HF-SK i PPCI-Po, ryzyko GPZK wzrosło ponad dziewięciokrotnie w porównaniu z grupą PPCI-Gn. Porównywalne wyniki do PPCI w Gnieźnie osiągnięto w grupach fibrynolitycznych PHF i HF. (ryc.42).

Rycina 42. Ryzyko względne wystąpienia GZPK przy zastosowaniu różnych strategii reperfuzyjnych względem PPCI-Gn



We wszystkich badanych przedziałach czasowych leczenie PPCI w Gnieźnie było najskuteczniejszą i najbezpieczniejszą strategią leczenia.

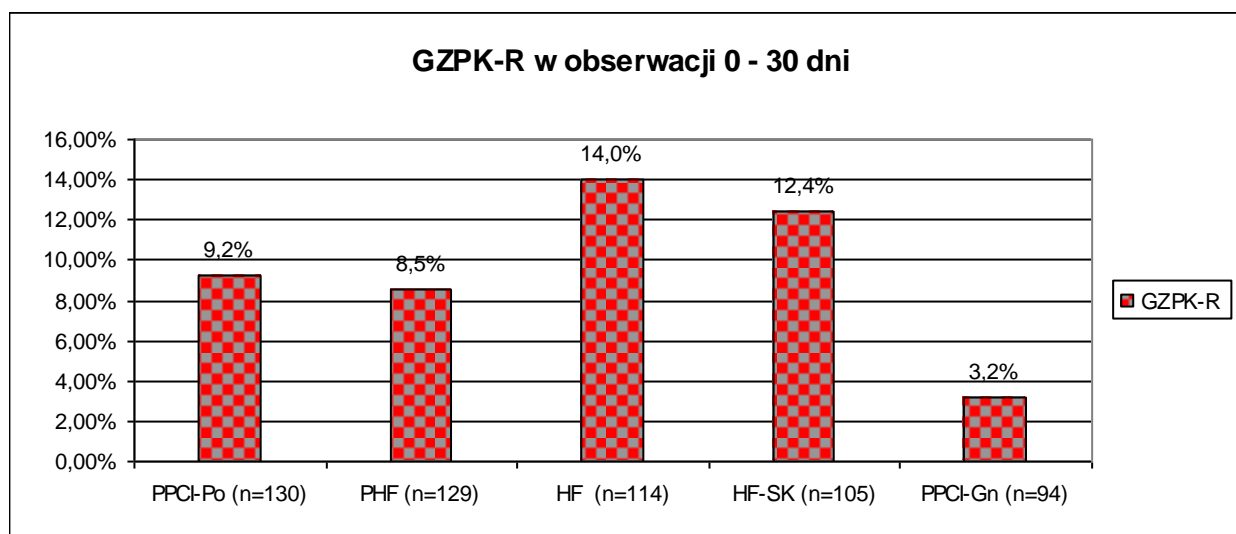
6.18. Główny złożony punkt końcowy rozszerzony o pilną rewaskularyzację (GZPK-R)

Poszerzony o pilne rewaskularyzacje GZPK wynikał z częstych nawrotów dławicy piersiowej i ponownych zawałów serca wymagających interwencji mechanicznej. Nadto pewien odsetek chorych w trybie pilnym zakwalifikowano do CABG. W okresie pierwszych 30 dni najwięcej zdarzeń wystąpiło w grupach o strategii fibrynolitycznej, a w szczególności w grupie HF i HF-SK, najmniej w grupie PPCI-Gn (tab. XLII, ryc. 43). Ta ostatnia różniła się istotnie od wszystkich pozostałych grup, pomiędzy którymi nie było znamiennej różnic (tab. XLII a).

Tabela XLII. GZPK-R. Częstość występowania zdarzeń w obserwacji 0 – 30 dni

GZPK-R	PPCI-Po n=130	PHF n=129	HF n=114	HF-SK n=105	PPCI-Gn n=94
częstość zdarzeń w okresie 0 - 30 dni	12 (9,2%)	11 (8,5%)	16 (14%)	13 (12,4%)	3 (3,2%)

Rycina 43. GZPK-R. Częstość występowania zdarzeń w obserwacji 0 – 30 dni



Rycina 43 a. GZPK-R. Krzywe Kaplana-Meyera w obserwacji od 0 do 30 dni.

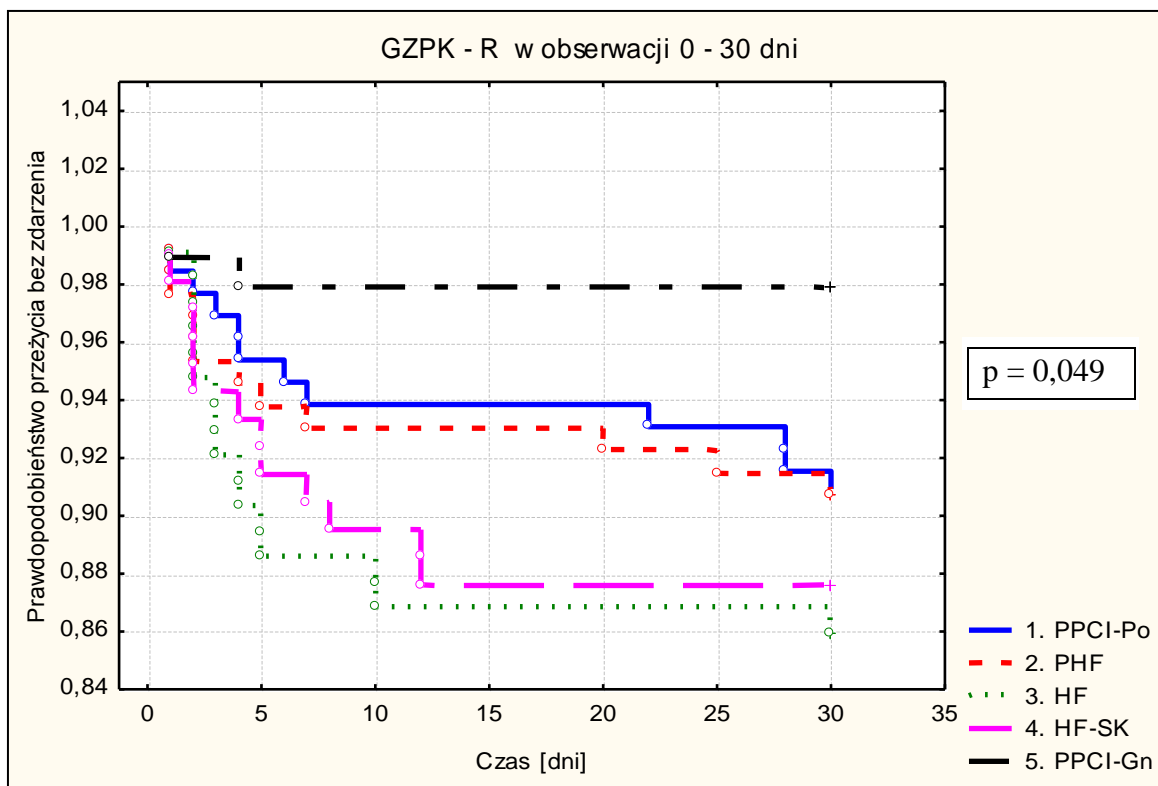


Tabela XLII a. GZPK-R w obserwacji 0 – 30 dni. Analiza porównawcza krzywych Kaplana-Meyera. Test Gehana-Wilcoxon. Wartość p

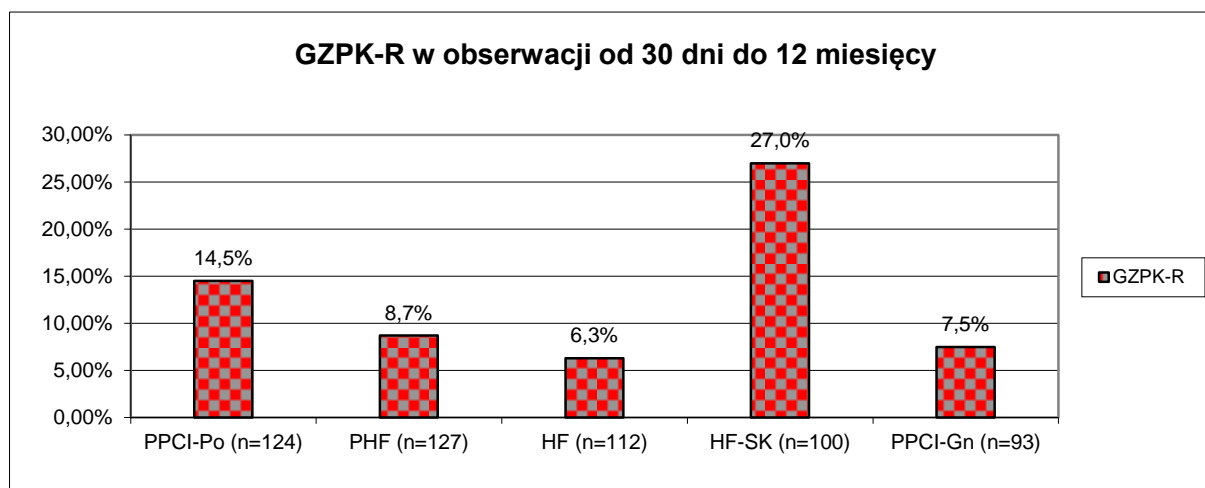
GZPK-R. Obserwacja 0 – 30 dni					
	1	2	3	4	5
1		0,94675	0,21402	0,40224	0,03318
2			0,25613	0,45075	0,03128
3				0,71770	0,00269
4					0,00705

W obserwacji od 30 dnia do 12 miesiąca GZPK-R najczęściej obserwowano u chorych leczonych streptokinazą w grupie HF-SK (istotna różnica względem pozostałych grup). Grupy PHF, HF i PPCI-Gn miały bardzo zbliżoną częstość zdarzeń (tabela XLIII a, rycina 44, 44 a).

Tabela XLIII. GZPK-R. Częstość zdarzeń w okresie od 30 dnia do 12 miesiąca.

GZPK-R	PPCI-Po n=124	PHF n=127	HF n=112	HF-SK n=100	PPCI-Gn n=93
częstość zdarzeń w okresie 30 dni-12 miesięcy	18 (14,5%)	11 (8,7%)	7 (6,3%)	27 (27,0%)	7 (7,5%)

Rycina 44. GZPK-R. Częstość zdarzeń w okresie od 30 dnia do 12 miesiąca.



Rycina 44 a. GZPK-R. Krzywe Kaplana-Meyera. Obserwacja od 30 dnia do 12 miesiąca.

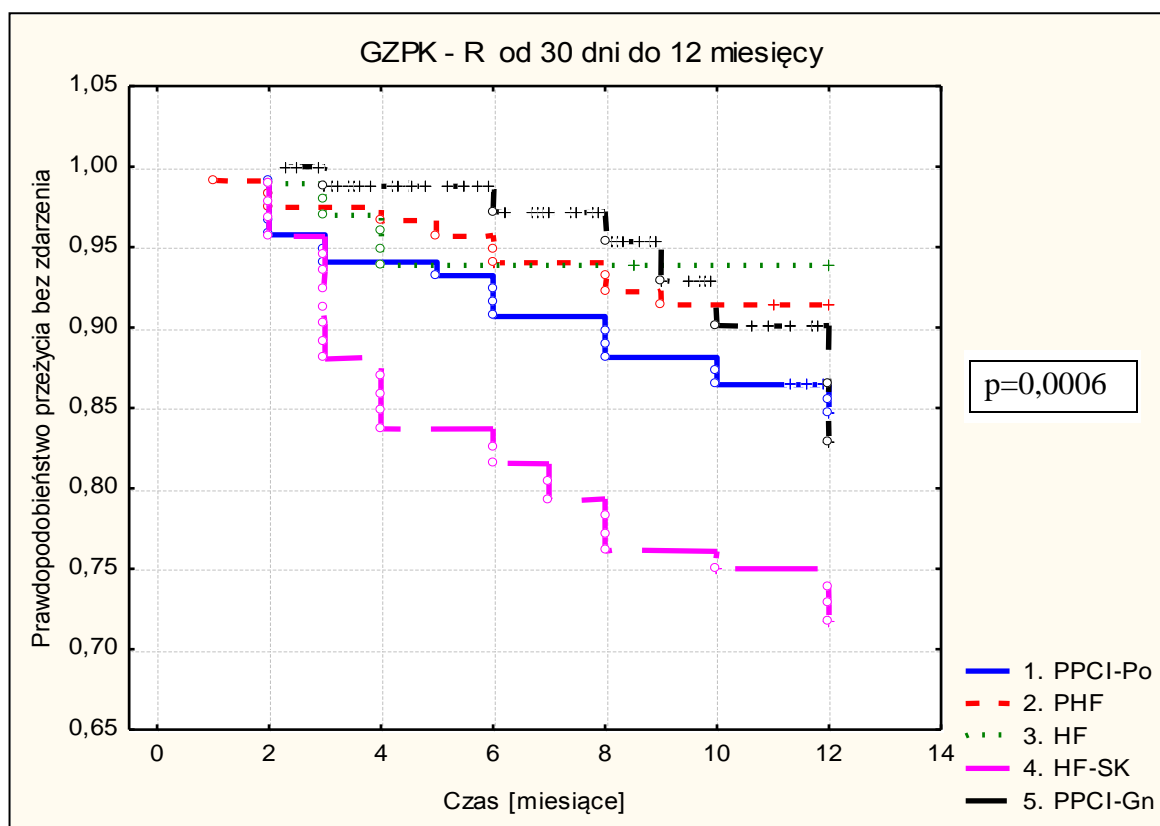


Tabela XLIII a. GZPK-R. Obserwacja 30 dni do 12 miesięcy. Porównanie krzywych Kaplana-Meyera. Test Gehana-Wilcoxon. Wartość p

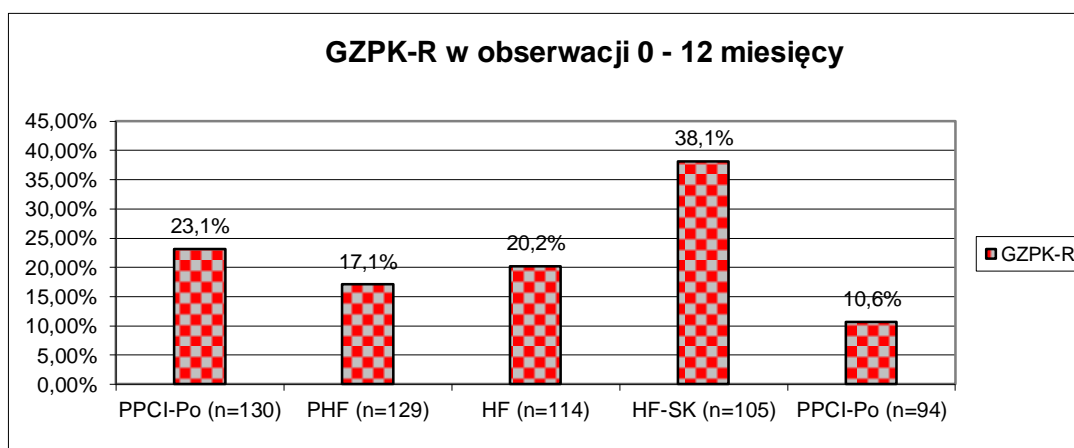
GZPK-R. Obserwacja 30 dni - 12 m					
	1	2	3	4	5
1		0,17198	0,09780	0,01528	0,35471
2			0,72636	0,00022	0,81561
3				0,00017	0,65016
4					0,00258

W okresie całorocznej obserwacji 0 – 12 miesięcy GZPK-R również najczęściej obserwowano u chorych z grupy HF-SK. Chorzy z tej grupy różnili się istotnie od wszystkich pozostałych grup. Najmniej zdarzeń występowało w grupie PPCI-Gn, która różniła się znamienne od grupy PPCI-Po, HF i HF-SK. Nie było istotnej różnicy względem grupy PHF (tab. XLIV i XLIV a, ryc. 45 i 45 a).

Tabela XLIV. GZPK-R. Częstość zdarzeń w okresie 0 – 12 miesięcy

GZPK-R	PPCI-Po n=130	PHF n=129	HF n=114	HF-SK n=105	PPCI-Gn n=94
częstość zdarzeń w okresie 0 - 12 miesięcy	30 (23,1%)	22 (17,1%)	23 (20,2%)	40 (38,1%)	10 (10,6%)

Rycina 45. GZPK-R. Częstość zdarzeń w okresie 0 – 12 miesięcy



Rycina 45 a. GZPK-R. Obserwacja w okresie 0 – 12 miesięcy. Krzywe kaplana-Meyera.

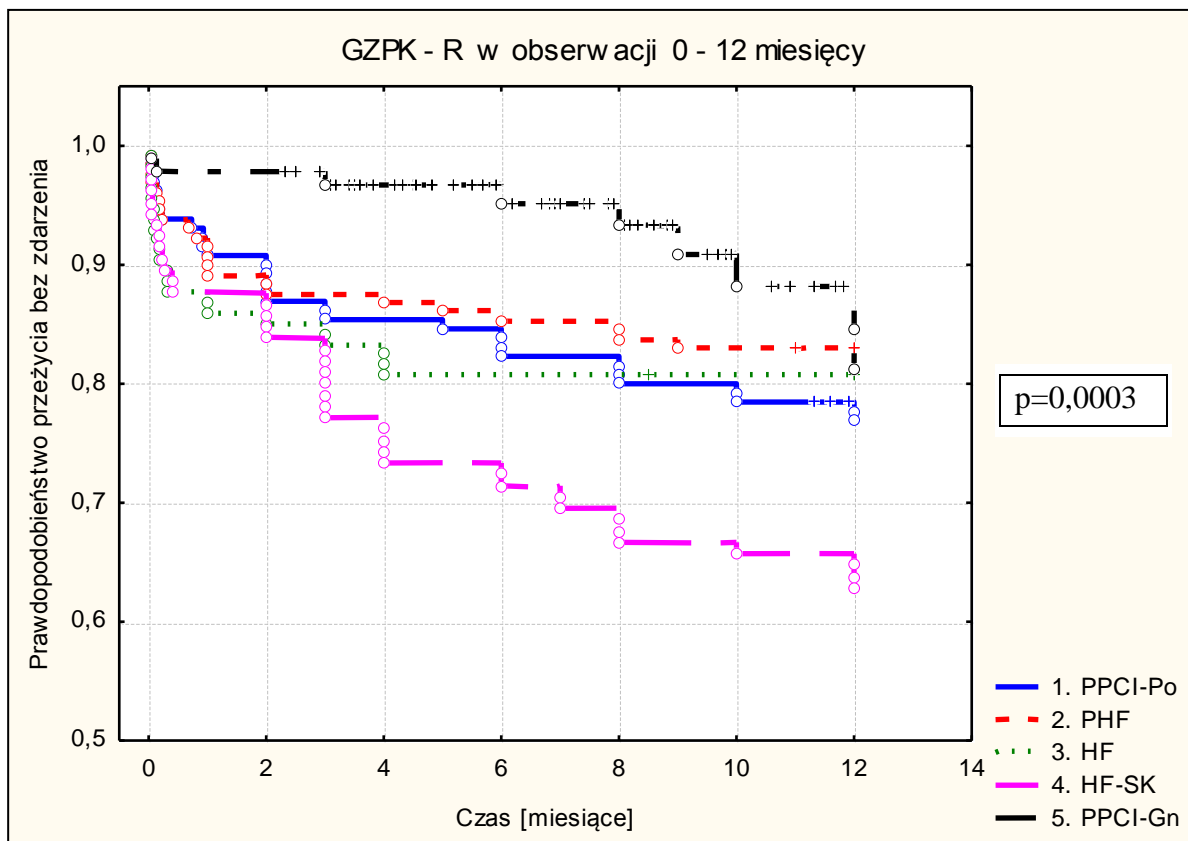


Tabela XXIa. GZPK-R. Obserwacja w okresie 0 – 12 miesięcy. Porównanie krzywych Kaplana-Meyera. Test Gehana-Wilcoxon. Wartość p

GZPK-R. Obserwacja 0 -12 m					
	1	2	3	4	5
1		0,37007	0,91451	0,01766	0,03138
2			0,45720	0,00145	0,12953
3				0,02134	0,02713
4					0,00005

Rozszerzenie GZPK o pilne rewaskularyzacje zmniejszyło różnice pomiędzy poszczególnymi grupami. Było to konsekwencją wzrostu ilości pilnych zabiegów w grupach o strategii fibrynolitycznej. Częstość zdarzeń w grupach PPCI-Po, PHF i HF była porównywalna. Fibrynoлиза przedszpitalna (PHF) w zakresie GZPK-R wypadła nie gorzej niż najlepsza strategia leczenia - PPCI-Gn i równocześnie lepiej niż pierwotna angioplastyka z pośrednim transportem do pracowni hemodynamicznych w Poznaniu (PPCI-Po).

7. Omówienie wyników

7.1. Wprowadzenie

Przewaga pierwotnej angioplastyki w leczeniu zawału serca pozostaje bezsporna. Pomimo wielu badań jednoznacznie nie określono dopuszczalnego czasu opóźnienia PCI względem leczenia fibrynolitycznego we wczesnym okresie zawału serca z uniesieniem odcinka ST. Pozostaje zatem nadal otwarte pytanie o miejsce fibrynolizy w terapii reperfuzyjnej. Historię tych badań opisałem we wstępnym rozdziale (rozd. 1.2). W obecnej pracy prezentuję wyniki różnych metod leczenia reperfuzyjnego STEMI stosowanych w typowym dla naszego kraju szpitalu powiatowym. Do badania włączano tylko chorych z rozpoznaniem STEMI do 4 godzin od początku bólu. Wybór był nieprzypadkowy, bowiem u chorych z wczesną prezentacją zawału serca skuteczność fibrynolizy jest najwyższa. Pozwoliło mi to określić jej rzeczywiste znaczenie w przypadku znacznego opóźnienia leczenia inwazyjnego (transport chorych do pracowni hemodynamicznej). Wykluczono chorych powyżej 75 roku życia i/lub wstrząsem kardiogennym. W leczeniu wstrząsu przewaga PCI została potwierdzona w wielu badaniach, a u ludzi w podeszłym wieku fibrynoliza znacznie zwiększała odsetek powikłań krwotocznych do CUN.

Badanie nie było randomizowane, natomiast było rejestrem monitorującym zmieniające się strategie leczenia reperfuzyjnego zawału serca w okresie 10 lat w jednym ośrodku.

7.2. Charakterystyka demograficzna i kliniczna

Zaprezentowane wyniki dotyczą niejednorodnej populacji chorych, wynikającej z właściwości samego rejestru. We wszystkich grupach około $\frac{3}{4}$ chorych stanowili mężczyźni. Średni wiek w całej badanej populacji wyniósł 58 lat. Porównywane grupy nie różniły się znamiennej pomiędzy sobą w zakresie płci, lokalizacji zawału, klasy Killipa-

Kimballa. Natomiast ujawniły się różnice w zakresie wieku (rozd. 6.2, tab. III), występowania niektórych czynników ryzyka i chorób współistniejących (rozd. 6.3, tab. V), topografii istotnych zmian w tętnicach wieńcowych (rozd. 6.5, tab. IX), a także leczenia wspomagającego terapię reperfuzyjną w ostrym okresie zawału serca (rozd. 6.6, tab. X, XI i XI a). Wymienione różnice pomiędzy grupami, mogły więc mieć pewien wpływ na porównywalność wyników. Nie mniej jednak dane z rejestru stwarzają możliwość dokonania analizy zmieniających się metod leczenia wczesnego okresu zawału serca w szpitalu powiatowym (*real world*).

7.3. Obserwacja 30-dniowa.

Głównym punktem ocenianym w badaniu był złożony punkt końcowy obejmujący zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca i udar mózgu nie zakończone zgonem (GZPK), dodatkowo ocenianym punktem było jego rozszerzenie o pilne rewaskularyzacje (GZPK-R).

Najkorzystniejszy wynik w zakresie głównego punktu końcowego osiągnęli chorzy leczeni pierwotną angioplastyką w Gnieźnie (2,1%), a istotnie od nich gorszy – transportowani do pracowni hemodynamicznej w Poznaniu (8,5%). Chorzy leczeni fibrynolitycznie, dla których wartość GZPK wyniosła odpowiednio: PHF - 4,6%, HF - 4,4%, HF-SK - 5,7%. – prezentowali wartości pośrednie (rozd. 6.17, ryc. 38 i 38 a, tab. XXXIX a).

W Wielkopolskim Rejestrze Ostrych Zespołów Wieńcowych (WIRE), obejmującym chorych z powiatu poznańskiego transportowanych do pracowni hemodynamiki w Poznaniu, podobnie zdefiniowany GZPK wyniósł 7,0%. Uwzględniając szersze okno czasowe (do 12 godzin) dla chorych w WIRE, wyniki w obydwu rejestrach można uznać za zbliżone [1, 107].

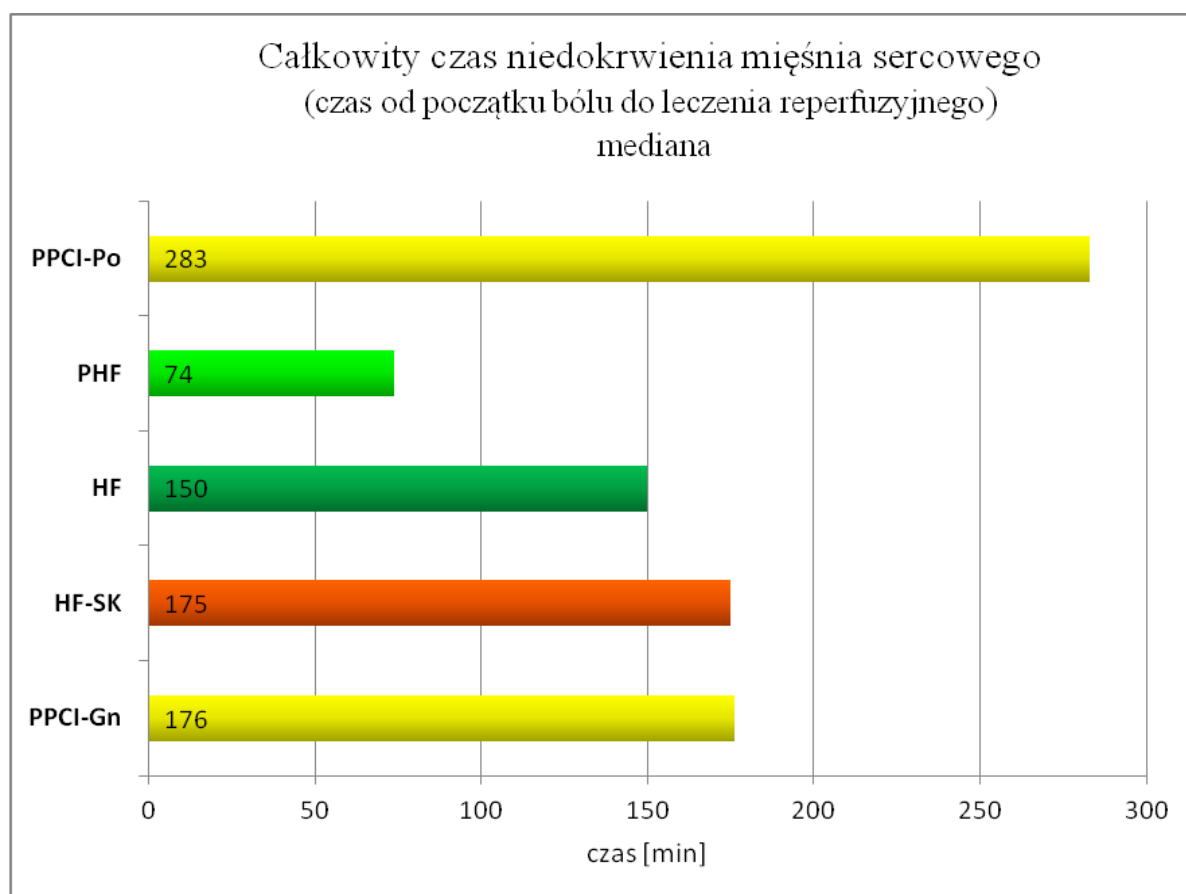
W europejskim rejestrze EHS-ACS III złożony punkt końcowy obejmujący chorych, z czasem bólu do 12 godzin, leczonych pierwotną angioplastyką i fibrynolizą (85% PPCI, 15% FT) był nieco wyższy i wyniósł 9,9% [115].

W powszechnie znanej metaanalizie 23 randomizowanych badań E.C. Keeley złożony 30-dniowy punkt końcowy dla chorych leczonych fibrynolitycznie, wyniósł 14% vs 8%, (chorzy leczeni PPCI) a w grupie streptokinazy różnica była jeszcze większa 18% vs 8% [22]. Szczegółowa analiza badań wchodzących w skład metaanalizy pozwala zauważyć kilka faktów mogących mieć wpływ na tak niekorzystne wyniki wśród chorych leczonych fibrynolitycznie. W badaniach uczestniczyli chorzy z objawami zawału do 12 godzin (13 badań), gdy wiadomo, że skuteczność fibrynolizy szybko spada powyżej 3 - 4-tej godziny. Włączono chorych w podeszłym wieku (tylko w 3 badaniach wyznaczono granicę poniżej 75 lat i w 3 poniżej 80 lat). W analizie znalazło się również badanie de Boer'a z chorymi powyżej 76 roku życia, w którym częstość udarów sięgnęła 7%. Obecnie wiemy, że fibrynoliza nie powinna być traktowana równoważnie z PPCI. Daje więcej powikłań krwotocznych i ma mniejszą skuteczność reperfuzyjną przy późnej prezentacji zawału. Powinna być rozważana w sytuacjach, w których opóźnienie PPCI jest na tyle duże, że istotnie osłabia jego przewagę (gdy DTBT przekracza 90 – 120 min). Dedykowana jest głównie chorym z małym ryzykiem powikłań krwotocznych, zwłaszcza udaru mózgu (chorzy poniżej 75 r.ż.) i wczesną prezentacją zawału serca do 2 – 3 godzin (jakkolwiek wytyczne z 2012 roku nadal dopuszczają jej stosowanie do 12 godzin) [62].

W 1996 roku E. Boersma w oparciu o dane z 22 badań i analizy 50 246 chorych leczonych fibrynolitycznie wykazał, że fibrynoliza jest najskuteczniejsza w pierwszych 2 godzinach i szybko ją traci po 4 - 6 godzinach [7]. Liczne badania udokumentowały te spostrzeżenia [42,43,44]. Badanie CAPTIM, w którym fibrynolizę stosowano w fazie przedszpitalnej, dowiodło jej nadzwyczajnej skuteczności, a nawet pewnej wyższości nad PPCI, gdy leczenie trombolityczne rozpoczynano do 2 godzin od początku objawów [42,43]. Wyniki badania CAPTIM uwiarygodniono w wielu innych badaniach i rejestrach [108]. W badaniu PRAGUE-2 skuteczność leczenia fibrynolitycznego była porównywalna do PPCI, gdy leczenie rozpoczynano we wczesnym okresie zawału do 3 godzin od początku bólu.

W prezentowanym gnieźnieńskim rejestrze krótki czas do FMC (*first medical contact*), wczesne rozpoczęcie leczenia reperfuzyjnego i w konsekwencji skrócenie czasu całkowitego niedokrwienia było jednym z najważniejszych czynników korzystnie wpływających na wynik leczenia w grupie PHF i HF. Do leczenia fibrynolitycznego, szczególnie w fazie przedszpitalnej, kwalifikowano chorych z bardzo wczesną prezentacją zawału i w konsekwencji najkrótszym czasem do FMC (mediana 60 min). W fibrynolizie przedszpitalnej (PHF) uzyskaliśmy znaczne skrócenie mediany czasu całkowitego niedokrwienia do 74 min. Był on krótszy od chorych leczonych streptokinazą w szpitalu o 101 min (rozd. 6.10, tab. XX). Najdłuższy czas, wynoszący 283 min mieli chorzy transportowani na PPCI do Poznania (ryc. 46).

Rycina 46. Czas całkowitego niedokrwienia (mediana) w grupach o różnej strategii reperfuzyjnej



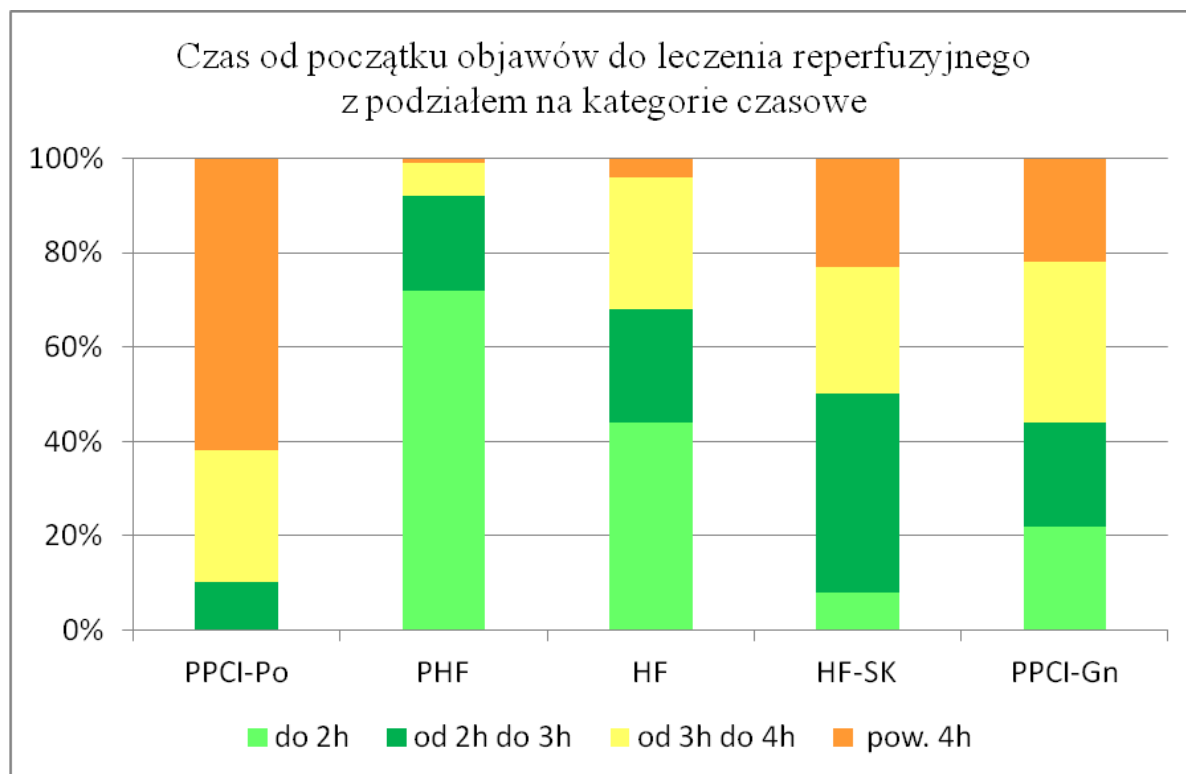
W licznych badaniach i analizach wykazano, że im szybciej zostanie udrożniona tętnica dozawałowa, tym jest mniejsze uszkodzenie mikrokążenia i mięśnia sercowego – tym samym lepsze rokowanie. G. de Luca wykazał, że czas od początku bólu do otwarcia naczynia pozostaje w istotnej zależności z obszarem uszkodzenia serca, wielkością wypływu enzymatycznego i perfuzją mięśnia sercowego określaną stopniem MBG [29]. W innym badaniu M. Francone wykonując MRI serca po skutecznej angioplastyce w STEMI wykazał, że czas do reperfuzji poniżej 90 minut jest wyznacznikiem istotnej ochrony mięśnia sercowego przed martwicą, zapobiega trwałemu uszkodzeniu śródbłonek i obstrukcji mikrokążenia [113].

W moim rejestrze tylko chorzy leczeni fibrynolitycznie w fazie przedszpitalnej mogli otrzymać leczenie reperfuzyjne w czasie nie przekraczającym 90 min (mediana TIT w grupie PHF wynosiła 74 min) W tej grupie 72% chorych otrzymało leczenie reperfuzyjne w ciągu 2 godzin i 92% do 3 godzin (dla porównania w grupie HF odpowiednio 44% i 68%, a w HF-SK 8% i 50%).

W grupie PPCI-Po (transport pośredni do Poznania) żadnemu choremu nie udrożniono IRA w czasie do 2 godzin od początku objawów zawału i tylko 38% chorym otwarto naczynie do 4 godzin. Zdecydowanie więcej chorych skorzystało z wczesnej reperfuzji w grupie PPCI-Gn (transport bezpośredni). Tętnicę dozawałową udrożniono do 2 godzin u 22% chorych i u 76% do 4 godzin (ryc. 47).

Skuteczną reperfuzję obserwowaliśmy u ponad 70% chorych leczonych fibrynolitycznie (rozd. 6.7, tab. XII). Natomiast około 25 - 30% chorych wymagało przetransportowania na r-PCI. W wykonanej u nich koronarografii u połowy z nich stwierdzono drożną tętnicę z przepływem TIMI 2/3 (rozd. 6.7, tab. XIII).

Rycina 47. Udział chorych we wczesnym leczeniu reperfuzyjnym



Chorym po skutecznym leczeniu trombolitycznym wykonywano koronarografię w pierwszych dniach hospitalizacji, najdalej przed wypisem ze szpitala (planowa wczesna koronarografia). W końcowej fazie rejestru starano się ją wykonywać w ciągu 24 – 48 godzin. Wśród nich ponad 95% miała dobry przepływ TIMI 2/3, w tym 89% chorych w grupie PHF i 86% w HF miała przepływ TIMI 3 (rozd. 6.7, tab. XV).

W grupach chorych leczonych fibryno-specyficznymi lekami koronarografię wykonano u 90% chorych, z tego przed wypisem ze szpitala u 77% chorych z grupy PHF i 67% z HF (rozd. 6.7, tab. XVI). W historycznej już grupie HF-SK tylko 29% miało ją wykonaną w okresie szpitalnym, w tym 27% ze wskazań pilnych, wymuszonych objawami.

Początkowo stosowany w programie model planowego wykonywania koronarografii po leczeniu fibrynolitycznym, powoli ewaluował w kierunku niemal rutynowej strategii

farmako-inwazyjnej. Badania SIAM-3, GRACIA-1, CAPITAL-AMI, WEST, NORDISTEMI, TRASFER-AMI, w których wykonywano koronarografię po fibrynolizie z pewnym opóźnieniem (mediany wynosiły odpowiednio 3,5 - 16,7 - 1,5 - 4,9 - 2,7 - 3,9 godz.) potwierdzały skuteczność takiego postępowania [51,57,58,60,61,109,110,111].

Obecnie zalecanym postępowaniem jest natychmiastowy transport po leczeniu fibrynolitycznym do ośrodka PCI i wykonanie angiografii w oknie czasowym od 3 do 24 (48) godzin [62]. W badaniu STREAM, do którego włączano chorych z bólem do 3 godzin, zastosowano z dobrym efektem klasyczną strategię farmako-inwazyjną, która była identyczna z prowadzonym leczeniem w Gnieźnie od 2007 do 2010 roku (część chorych była włączona do badania STREAM). Śmiertelność 30-dniowa wyniosła 4,4%, a ponowny zawał wystąpił u 2,2% chorych [96]. Różnica dotyczyła stosowanych u chorych gnieźnieńskich większych inicjujących dawek kłopidogrelu.

Wczesne wykonywanie koronarografii (PCI) i stosowanie kłopidogrelu, najpierw w dawce uderzeniowej, a później podtrzymującej, najprawdopodobniej zmniejszyło ryzyko nawrotów OZW (rozd. 6.13, ryc. 27, 28, 29). Zaostrzenie dławicy najczęściej dotyczyło chorych w grupie HF-SK (w tej grupie sporadycznie stosowano kłopidogrel i rzadko we wczesnym okresie wykonywano koronarografię).

Uderzeniowe dawki kłopidogrelu, stosowano po 2005 roku niezależnie od wybranej metody reperfuzyjnej. Ich skuteczność wykazano między innymi w badaniach ARMYDA-2, ALBION, CLARITY- TIMI 28 [74,75,82]. W moim rejestrze dawkę uderzeniową 600 mg, podczas pierwszego kontaktu medycznego, otrzymało łącznie 363 chorych. Wśród chorych, którzy otrzymali dawkę 600 mg udar mózgu wystąpił z podobną częstością jak w grupie, która nie otrzymała takiej dawki (1,1% vs 1,5%) (rozd. 6.16, tab. XXXVII). Nie było istotnej różnicy w analogicznych grupach chorych leczonych lekami fibryno-specyficznymi (1,9% vs 2,4%, $p=0,75$) (rozd. 6.16, tab. XXXVIII).

Brak istotnych różnic dotyczył także dużych powikłań krwotocznych (krwotok do przewodu pokarmowego i każdy udar mózgu) (rozdz. 6.16, tab. XXXVII i XXXVIII).

W całym rejestrze udar mózgu występował z częstością 0,5% wśród chorych leczonych pierwotnie inwazyjnie i 1,7% wśród leczonych fibrynolitycznie (od 0,9% w grupie streptokinazy do 2,0% gdy stosowano leki fibryno-specyficzne).

W badaniu CLARITY-TIMI 28, dotyczącym chorych ze STEMI leczonych fibrynolitycznie wykazano, że dołączona do ASA dawka nasycająca 300 mg i podtrzymująca 75 mg/dobę przez 30 dni, redukowała znamienne złożony punkt końcowy (zgon, zawał serca nie zakończony zgonem i zamknięcie tętnicy dozawałowej). W grupie leczonej kłopidogrelem istotnie częściej była utrzymana drożność IRA po skutecznym leczeniu fibrynolitycznym [82,83]. Duże dawki kłopidogrelu i kontynuacja dawki podtrzymującej miały szczególne znaczenie ze względu na nadreaktywność płytek po leczeniu fibrynolitycznym i po implantacji stentu do tętnicy dozawałowej. Wysoka aktywność protrombotyczna płytek, pomimo skutecznie otwartego naczynia epikardialnego, może obniżać mikrowaskularny przepływ, jak również zwiększać ryzyko ponownej okluzji w IRA [112]. J. Zalewski ze wsp. wykazał, że nadmierna aktywacja płytek krwi podczas reperfuzji wiąże się z obecnością większej strefy uszkodzenia mikrokrażenia [117]. Wysoka uderzeniowa dawka kłopidogrelu 600 mg szybciej i skuteczniej blokowała ich aktywność, tym samym przeciwdziałała zaburzeniom mikrokrażenia i zmniejszyła obszar zawału serca [75, 99,118].

W obserwacji 30-dniowej nawrót dławicy i ponowny zawał serca miały decydujący wpływ na częstość pilnych rewaskularyzacji i na wynik GZPK-R. Częste zaostrzenia dławicy w grupie HF-14% i HF-SK-12,4%, spowodowały najwyższy odsetek skumulowanych zdarzeń wśród chorych w grupach fibrynolizy szpitalnej i tym samym wysoką u nich wartość GZPK-R (rozdz. 6.18, tab. XLII, ryc. 43). Fibrynoliza przedszpitalna (PHF) i chorzy transportowani do Poznania (PPCI-Po) osiągnęli wyniki bardzo zbliżone (8,5% i 9,2%). Najmniej wskazań do pilnych rewaskularyzacji mieli chorzy leczeni pierwotną angioplastyką w Gnieźnie. Ta grupa

chorych (PPCI-Gn) miała najniższą śmiertelność sercowo-naczyniową, częstość ponownych zawałów serca, nawrotów dławicy, pilnych rewaskularyzacji i osiągnęła najkorzystniejszy wynik w zakresie GZPK – 2,1% i GZPK-R – 3,2% (rozdz. 6.17, ryc. 38 i 38 a, rozdz. 6.18, ryc. 43 i 43 a). Dobre wyniki były konsekwencją inwazyjnej metody udrażniania tętnicy dozawałowej oraz krótkiego czasu całkowitego niedokrwienia mięśnia sercowego (transport bezpośredni). Ta sama strategia z transportem pośrednim i długim czasem niedokrwienia serca okazała się znacznie gorsza. Dobre wyniki fibrylizacji przedszpitalnej wynikały z dobrej farmakoterapii, wcześnie wykonywanej koronarografii (PCI) i bardzo krótkiego całkowitego czasu niedokrwienia serca – wykorzystania szansy „złotej godziny”

7.4. Obserwacja od 30 dnia do 12 miesiąca

Najgorsze wyniki w zakresie GZPK obserwowałem w grupach HF-SK (12,0%) i PPCI-Po (8,9%) – analogicznie jak we wcześniejszym okresie. Zwracają uwagę korzystne wyniki w grupach chorych leczonych „nowymi” lekami fibrynolitycznymi (PHF-3,2%, HF-1,8%) i chorych leczonych pierwotną angioplastyką w Gnieźnie (PPCI-Gn-0,0%) (rozdz. 6.17, tab. XL, ryc. 39 i 39 a). W tym okresie nie obserwowano u chorych udarów mózgu i krwawień do przewodu pokarmowego. Najsilniejszy wpływ na rokowanie chorych i wartość GZPK miały zgonu sercowo-naczyniowe i ponowne zawały serca. Najwyższa śmiertelność sercowo-naczyniowa występowała w grupie HF-SK – 5,0% i w grupie PPCI-Po – 3,2% (rozdz. 6.11, tab. XXII, ryc. 14). Nieco ponad połowa zgonów miała miejsce poza szpitalem z powodu nagłego zatrzymania krążenia. Najczęstszą potwierdzoną przyczyną zgonów był ponowny zawał serca, który występował wśród objętych rejestrem chorych z średnią częstością 3,8% i znacznie większą w grupie HF-SK – 9,0% i PPCI-Po – 6,5% (rozdz. 6.12, tab. XXVII, ryc. 22). Częściej występował wśród chorych z chorobą wielonaczyniową (rozdz. 6.12, str. 109), zwykle bez uniesienia odcinka ST. Późna zakrzepica w stencie była przyczyną

zawału tylko u 1 chorego, co stanowiło około 0,2% chorych poddanych koronarografii i PCI. Inne więc były przyczyny i inny charakter ponownych zawałów w tym okresie.

O ile w 30-dniowej obserwacji ponowny zawał był związany najczęściej z powikłaniami leczenia ostrego zawału serca i dotyczył tego samego naczynia wieńcowego, o tyle w tym okresie wynikał z zaawansowania zmian chorobowych w innych naczyniach wieńcowych.

Ważne znaczenie miało również przyjmowanie leków zgodnie z zaleceniami po wypisie ze szpitala. Długotrwale stosowane statyny, leki przeciwplatekcyjne, inhibitory konwertazy i betablokery redukowały ryzyko ponownych epizodów wieńcowych, zaburzeń rytmu serca i nagłych zgonów. Zdecydowana większość chorych stosowała te leki zgodnie z zaleceniami (rozdz. 6.8, tab. XVIII i XVIII a). Częstość przyjmowanych leków (wyjąwszy grupę streptokinazy) wynosiła dla statyn od 88 - 96%, inhibitorów konwertazy 80 - 87%, betablokerów 79 - 90% i była nieco wyższa od analogicznej populacji chorych w polskim rejestrze PL-ACS [119].

W zakresie GZPK-R najwięcej niekorzystnych zdarzeń wystąpiło wśród chorych leczonych streptokinazą (27,0%) (rozdz.6.18, tab. XLIII, ryc. 44 i 44 a). W tej grupie chorych śmiertelność, częstość ponownych zawałów serca i nawroty dławicy wymagające pilnych rewaskularyzacji były najwyższe względem pozostałych grup.

7.5. Obserwacja 12-miesięczna.

Najwięcej poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) wpływających na wynik złożonego punktu końcowego (GZPK) wystąpiło wśród chorych leczonych streptokinazą w grupie HF-SK (17,1%) i transportowanych na pierwotną angioplastykę do Poznania w grupie PPCI-Po (16,9%). Wyniki można było przewidzieć albowiem w obydwu grupach była największa częstość MACE, zarówno w obserwacji 30-dniowej jak i późniejszej. Najkorzystniejsze wyniki obserwowałem wśród chorych leczonych pierwotną angioplastyką

w grupie PPCI-Gn (2,1%), a także wśród chorych leczonych fibryno-specyficznymi lekami w fazie szpitalnej (HF – 6,1%) i przedszpitalnej (PHF - 7,8%) (rozdz. 6.17, ryc. 40 i 40 a).

Te trzy reperfuzyjne strategie istotnie redukowały ryzyko wystąpienia GZPK odpowiednio o 89%, 68% i 59% względem chorych transportowanych do Poznania (rozdz. 6.17, ryc. 41).

Poszerzenie zdarzeń o pilne rewaskularyzacje w GZPK-R spowodowało utratę istotnej przewagi leczenia fibrynolitycznego w grupach PHF (17,1%) i HF (20,2%) w stosunku do PPCI-Po (23,1%). Znamienna różnica utrzymywała się nadal wobec chorych leczonych streptokinazą (HF-SK - 38,1%) (rozdz. 6.18, ryc. 45, 45 a, tab. XXI i XXI a).

W obserwacji 12-miesięcznej najkorzystniejsze wyniki w odniesieniu do GZPK i GZPK-R osiągnęli chorzy leczeni PPCI w Gnieźnie, a leczeni fibrynolitycznie w fazie przedszpitalnej uzyskali wyniki względem nich statystycznie porównywalne („nie gorsze”).

Śmiertelność sercowo-naczyniowa była najwyższa wśród chorych leczonych streptokinazą w szpitalu (9,5%) i leczonych pierwotną angioplastyką w grupie w Poznaniu (7,7%). Najniższą śmiertelność osiągnęli chorzy leczeni pierwotną angioplastyką w Gnieźnie (1,1%) oraz „nowymi” lekami fibrynolitycznymi w grupach PHF (2,3%) i HF (2,6%) (rozdz. 6.11, XXIII, ryc. 15 i 15 b).

Względnie niska 1-rocza śmiertelność sercowo-naczyniowa wśród chorych leczonych fibrynolitycznie w fazie przedszpitalnej (2,3%) i szpitalnej (2,6%) w gnieźnieńskim rejestrze dobrze koreluje z 3% śmiertelnością w badaniu CAPTIM [43]. Dla porównania w rejestrze FAST - MI, wśród chorych leczonych fibrynoлизą do 2 godzin od początku objawów, śmiertelność 1-rocza wyniosła 6% [120], a w rejestrze RIKS-HIA 8% [49,114].

W wielkopolskim rejestrze WIRE w grupie chorych leczonych t-PA we wczesnym okresie zawału (do 4 godzin od początku bólu) wyniosła 9,4% [107]. Z pewnością na tak dobre gnieźnieńskie wyniki wpływ miały kryteria włączenia do rejestru: czas, wiek, klasa Killipa (rozdz. 3.6).

W jednej z analiz **względego ryzyka zgonu (OR)** uwzględniono stosowane strategie leczenia. Przyjęto jako wzorcowy model i punkt odniesienia, transport chorych na PPCI do najbliższego szpitala, przygotowanego do inwazyjnego leczenia chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi (szpitale w Poznaniu). Jest to strategia zalecana w wytycznych PTK/ESC.

Ta rekomendowana strategia, w praktyce związana z istotnym opóźnieniem leczenia, zmniejszyła jedynie o 30% ryzyko zgonu chorych transportowanych na PPCI do Poznania (transport pośredni), wobec chorych leczonych streptokinazą w szpitalu w Gnieźnie. Znaczną redukcję ryzyka zgonu o 70% uzyskali chorzy leczeni „nowymi” lekami fibrynolitycznymi (rozd. 6.11.1, ryc. 16 i 17). Natomiast przeprowadzana PPCI w szpitalu w Gnieźnie redukowała względne ryzyko aż o 87%. (rozd. 6.11.1, ryc. 18).

W innej analizie względnego ryzyka zgonu, przyjęto jako punkt odniesienia pierwotną angioplastykę przeprowadzaną w Gnieźnie (PPCI-Gn). Porównywane z tą strategią leczenie fibrynolityczne w grupie HF-SK zwiększało ryzyko zgonu aż 9,8 razy ($p < 0,02$), a transport chorych do Poznania zwiększał je 7,7 razy ($p < 0,01$). Tymczasem wśród chorych leczonych fibrynolitycznie (PHF i HF) nie było ono istotnie większe (2,4 razy; $p = ns$) (rozd. 6.11.1, rycina 18).

W obydwu analizach zwraca uwagę istotna korzyść z leczenia fibrynolitycznego w grupach PHF i HF względem rekomendowanego transportu na PPCI do Poznania. Z tą strategią, związane były znaczne opóźnienia, wydłużające całkowity czas niedokrwienia serca do prawie 5 godzin (mediana 283 min). W przypadku chorych leczonych pierwotną angioplastyką w Gnieźnie opóźnienia były niewielkie, a mediana czasu całkowitego niedokrwienia wynosiła poniżej 3 godzin (176 min). Zaistniałe różnice w czasie trwania niedokrwienia, pomimo zastosowania takiej samej metody leczenia, musiały mieć wpływ na śmiertelność w obydwu grupach (7,7% PPCI-Po vs 1,1% PPCI-Gn) (rozd. 6.11, tab. XXIII, ryc. 15 i 15 b). G. de Luca w badaniu ZWOLLE dowiódł, że czas niedokrwienia

powyżej 4 godzin, przy zastosowaniu angioplastyki wieńcowej, jest niezależnym predykatorem 1-roczonej śmiertelności [37,38].

W wieloczynnikowej regresji logistycznej (rozdz. 6.11.2, tab. XXV, ryc. 20) uwzględniającej inne czynniki niż przynależność do określonej strategii reperfuzyjnej, najsilniejszy wpływ na ryzyko zgonu miały duże powikłania krwotoczne i wydłużony średni czas całkowitego niedokrwienia powyżej 200 min (TIT). Duże powikłania krwotoczne, zdefiniowane jako udar mózgu i krwotok z przewodu pokarmowego, zwiększały 44 razy roczne ryzyko zgonu i jako jedyny czynnik w okresie 30-dniowym 55 razy.

Z analizy krzywych ROC oszacowanych dla wszystkich chorych rejestru wynika, że przekroczenie czasu całkowitego niedokrwienia powyżej 194 min istotnie wpływało na roczne ryzyko zgonu, zaś czas dłuższy od 205 min zwiększał ryzyko zgonu i ponownego zawału serca, (rozdz. 6.10.1, ryc. 11 i 12). Obydwa punkty krytyczne zostały przekroczone wśród chorych transportowanych na PPCI do Poznania. W tej grupie odnotowano wyraźnie wyższą śmiertelność (7,7%) i najczęściej występujący ponowny zawał serca (10,7%).

W przeciwieństwie do nich, chorzy leczeni PPCI w Gnieźnie, mieli najniższą śmiertelność (1,1%) i najrzadziej u nich występował ponowny zawał serca (1,1%). Zbliżone wyniki do grupy PPCI-Gn mieli chorzy leczeni fibrynolitycznie w grupach PHF (2,3% i 3,9%) i HF (2,6% i 3,5%) (rozdz. 6.11, ryc. 13 i 13 a, rozdz. 6.12, ryc. 20 i 20 a).

W Polsce nadal problemem jest zbyt długi całkowity czas niedokrwienia u chorych z zawałem serca. Z rejestru PL-ACS wynika, że wynosił on w 2009 roku 254 min. Tymczasem w innych krajach Europy udało się go skrócić do 205 min we Włoszech i Austrii, 220 minut w Niemczech, Szwajcarii i Szwecji [116]. W badaniu STREAM wynosił w grupie chorych transportowanych bezpośrednio na PPCI 178 min [96].

Uwzględniony w tej samej wieloczynnikowej regresji logistycznej klopidoogrel (600 mg podczas FMC), był jedynym czynnikiem redukującym ryzyko zgonu. (rozdz. 6.11, tab. XXV, ryc. 20). Patti G. w badaniu ARMYDA-6 wykazał, że duże dawki klopidoogrelu (600 mg)

ograniczają strefę zawału serca hamując nadmierną aktywność płytek, odgrywających znaczącą rolę w poreperfuzyjnym uszkodzeniu mikrokrążenia [118].

Wśród chorych, z krótkim czasem niedokrwienia w ostrym zawale serca, obserwowałem po 12 miesiącach dobrą frakcję wyrzutową lewej komory (EF 2). W grupach chorych PPCI-Gn i PHF wartości EF 2 były najwyższe (rozd. 6.9, tab. XIX, ryc. 7). U nich obserwowana była także istotna poprawa EF 2 względem EF 1 (oznaczana w okresie okołozawałowym). Nie obserwowałem takiej poprawy u chorych w grupach HF-SK i PPCI-Po, u których wartości EF 2 były najniższe (rozd. 6.9, tab. XIX b, ryc. 8). Średnia wielkość EF 2 w poszczególnych grupach dość dobrze korelowała z częstością występowania zaostrzeń niewydolności serca w obserwacji 12 miesięcznej. Najniższy odsetek chorych z niewydolnością serca obserwowany był w grupach PPCI-Gn (2,1%) i PHF (2,3%). Najwyższą wartość GZPK-R osiągnęli chorzy leczeni streptokinazą. Częstość wykonywania pilnych rewaskularyzacji była w tej grupie największa (25,7%) i ściśle związana z częstością występowania ostrych zespołów wieńcowych (rozd. 6.15, ryc. 37). Najmniej skumulowanych zdarzeń niepożądanych (MACE), mających wpływ na GZPK-R mieli chorzy z grupy PPCI-Gn. Po wyłączeniu grupy streptokinazy, pozostałe nie różniły się istotnie pomiędzy sobą (rozd. 6.15, ryc. 33, 33 a, tab. XXXIII c)

Z analizy wyników GZPK i GZPK-R wynika, że najskuteczniejszą i najbezpieczniejszą strategią reperfuzyjną była pierwotna angioplastyka wieńcowa, której chorzy byli poddawani w szpitalu w Gnieźnie (PPCI-Gn). Fibrynoliza z zastosowaniem fibryno-specyficznych leków (t-PA i TNK), w połączeniu ze wspomagającą farmakoterapią, również przyniosła istotną korzyść chorym redukując śmiertelność, a także GZPK i GZPK-R. Transport chorych na PPCI do Poznania nie był metodą istotnie lepszą niż leczenie streptokinazą w szpitalu w Gnieźnie. Szpitalna fibrynoliza przy użyciu streptokinazy okazała się strategią dającą chorym najmniej korzyści (tab. XLV).

Tabela XLV. Występowania poważnych zdarzeń (MACE) w obserwacji 12- miesięcznej.

Czasy opóźnień leczenia reperfuzyjnego.

Obserwacja 0 – 12 m	1. PPCI-Po n=130	2. PHF n=129	3. HF n=114	4. HF-SK n=105	5. PPCI-Gn n=94
GZPK (%)	16,1	7,7	6,1	17,1	2,1
GZPK-R (%)	23,1	17,1	20,1	38,1	10,6
Śmiertelność s-n (%)	7,7	2,3	2,6	9,5	1,1
Śmiertelność całk. (%)	8,5	3,1	2,6	10,5	1,1
Pon. zawał serca (%)	10,7	3,9	3,5	10,5	1,1
Nawrót dławicy (%)	4,6	8,5	11,4	19,0	6,4
Niewydolność serca (%)	3,1	2,3	3,5	4,8	2,1
Każdy udar mózgu (%)	0,8	2,3	1,7	0,9	0,0
Czas T1= PD (min)	100	60	112	114	90
Czas T2= SD (min)	160	12	35	40	80
Czas T3= TIT (min)	283	74	150	175	176

Wnioski

1. Najskuteczniejszą metodą reperfuzyjnego leczenia chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST we wczesnym okresie do 4 godzin od początku objawów jest pierwotna angioplastyka z bezpośrednim transportem do szpitala dysponującego możliwością przeprowadzenia takiego leczenia. Chorzy leczeni tą metodą w grupie PPCI-Gn w każdym z omawianych okresów obserwacji uzyskiwali najkorzystniejsze wyniki, zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa.
2. Dobre wyniki osiągnęli chorzy leczeni „nowymi” lekami fibrynolitycznymi, szczególnie gdy leczenie rozpoczynano w fazie przedszpitalnej. Ta grupa chorych miała najkrótszy czas całkowitego niedokrwienia (mediana 74 min) i niemal wszyscy chorzy otrzymali leczenie reperfuzyjne w ciągu 2 godzin od początku objawów. Można zatem rozważyć to leczenie w okresie wczesnej prezentacji zawału (do 2 godzin), szczególnie gdy istnieje ryzyko znacznego opóźnienia wdrożenia leczenia PCI. Należy jednak uwzględnić zwiększone ryzyko udaru mózgu przy wyborze tej terapii.
3. Chorzy leczeni pierwotną angioplastyką z transportem pośrednim do oddalonego o 50 km Poznania, z bardzo znacznym opóźnieniem (mediana całkowitego czasu niedokrwienia 283 min) uzyskali wynik gorszy od farmakologicznego leczenia reperfuzyjnego z zastosowaniem fibryno-specyficznych leków (TNK, t-PA). Przy tej strategii leczenia, nieistotnie lepszy wynik uzyskano jedynie w porównaniu z chorymi leczonymi streptokinazą w szpitalu.

4. Chorzy leczeni „historyczną” streptokinazą mieli najgorsze wyniki, szczególnie w obserwacji 12-miesięcznej. Ta strategia leczenia nie powinna być współcześnie rekomendowana.
5. W okręgach administracyjnych nie dysponujących możliwościami całodobowego leczenia inwazyjnego ostrych zespołów wieńcowych, powinno się unikać transportu z domu chorego do miejscowego szpitala (transport pośredni). Chory powinien być transportowany bezpośrednio do najbliższej pracowni hemodynamicznej z 24 godzinnym dyżurem.
6. U chorych ze STEMI, zastosowanie wysokiej dawki kłopidogrelu (600mg) podczas pierwszego kontaktu medycznego (FMC) niezależnie od przyjętej strategii reperfuzyjnej nie zwiększa powikłań krwotocznych i istotnie redukuje śmiertelność sercowo-naczyniową.

8. Streszczenie

Najskuteczniejszą i powszechnie uznaną metodą leczenia zawału serca z uniesieniem odcinka ST jest pierwotna angioplastyka wieńcowa (PPCI). W szpitalu powiatowym w Gnieźnie, bez możliwości leczenia inwazyjnego do 2010 roku, konieczny był transport chorych do oddalonego o 50 km Poznania. Dostępność do PPCI do 2005 roku była znacznie utrudniona. Szybkie udrożnienie tętnicy dozawałowej we wczesnym okresie (early presentation) może istotnie ograniczyć obszar martwicy. Czas opóźnień leczenia reperfuzyjnego w Gnieźnie znacznie przekraczał rekomendowaną w wytycznych ESC/PTK granicę 30 minut dla szpitalnego leczenia fibrynolitycznego i 90 – 120 minut dla pierwotnej angioplastyki od pierwszego kontaktu medycznego. W celu skrócenia czasu opóźnień wdrożono fibrynolizę przedszpitalną. Rozpoczęto prowadzenie rejestru chorych ze STEMI z wczesną prezentacją zawału do 4 godzin. W okresie od 1 stycznia 2002 do 31 grudnia 2011 roku stosowano różne formy leczenia reperfuzyjnego, począwszy od klasycznego leczenia streptokinazą w szpitalu, poprzez fibrynolizę przedszpitalną, pośredni transport chorych do ośrodka z możliwością wykonania PCI i w końcu po uruchomieniu własnej pracowni hemodynamiki bezpośredni transport na pierwotną angioplastykę w Gnieźnie.

Celem badania było ustalenie optymalnego modelu leczenia zawału serca z uniesieniem odcinka ST u chorych poniżej 75 roku życia w jego wczesnym okresie do 4 godzin od początku objawów u chorych leczonych w szpitalu powiatowym w Gnieźnie.

W tym celu porównywano pięć różnych strategii stosowanych od 2002 do 2011 roku. Dodatkowo oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chorych przy zastosowaniu różnych strategii leczenia w obserwacji 30-dniowej i 12-miesięcznej.

Badanie ma charakter rejestru do którego włączono 572 chorych ze STEMI w wieku do 75 lat, bez wstrząsu kardiogenego, z czasem bólu do 4 godzin od pierwszych objawów zawału.

W zależności od zastosowanej reperfuzyjnej strategii leczenia chorych podzielono na pięć grup:

1. Pierwotna angioplastyka z transportem pośrednim do Poznania (PPCI-Po).
2. Fibrynoliza przedszpitalna z użyciem fibrynolityków II-giej i III-ciej generacji (PHF).
3. Fibrynoliza szpitalna z użyciem fibrynolityków II-giej i III-ciej generacji (HF).
4. Fibrynoliza szpitalna z użyciem streptokinazy (HF-SK).
5. Pierwotna angioplastyka z bezpośrednim transportem do Gniezna (PPCI-Gn).

Chorzy leczeni streptokinazą otrzymywali ASA i przy dodatkowych wskazaniach UFH.

W pozostałych grupach 300 mg ASA, heparynę niefrakcjonowaną (UFH) i 300 lub 600 mg kłopidogrelu podczas pierwszego kontaktu medycznego. W przypadku niepowodzenia leczenia fibrynolitycznego byli kierowani na ratunkową angioplastykę do Poznania (r-PCI).

Główny złożony punkt końcowy (zgon, ponowny zawał i udar nie zakończone zgonem) wystąpił w obserwacji 30-dniowej odpowiednio: PPCI-Po – 8,5% , PHF – 4,6%, HF – 4,4%, HF-SK – 5,7% i PPCI-Gn – 2,1%, a w obserwacji 12-miesięcznej odpowiednio: PPCI-Po – 16,9%, PHF – 7,7%, HF – 6,1%, HF-SK – 17,1% i PPCI-Gn – 2,1%.

Główny punkt końcowy rozszerzony o pilne rewaskularyzacje wystąpił w analogicznym 30-dniowym okresie obserwacji odpowiednio: PPCI-Po – 9,2%, PHF – 8,5%, HF – 14,0%, HF-SK – 12,4% i PPCI-Gn – 3,2%. W obserwacji 12-miesięcznej: PPCI-Po – 23,1%, PHF – 17,1%, HF – 20,2%, HF-SK – 38,1% i PPCI-Gn – 10,6%. Udar mózgu wystąpił z 2% częstością wśród chorych leczonych fibrynolitykami II-giej i III-ciej generacji.

Najlepszą metodą leczenia STEMI we wczesnym okresie do 4 godzin jest pierwotna angioplastyka z bezpośrednim transportem do szpitala w Gnieźnie (PPCI-Gn). Pierwotna angioplastyka z pośrednim transportem do Poznania (PPCI-Po) oferuje wynik gorszy od leczenia fibrynolitycznego, jeżeli zastosowano fibrynolityki nowej generacji, szczególnie w fazie przedszpitalnej (PHF). Najgorzej rokowali chorzy leczeni streptokinazą w szpitalu w Gnieźnie i ta metoda leczenia nie powinna być stosowana.

9. Abstract

The most effective and a commonly used method of treating the ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is the primary percutaneous coronary intervention (PPCI). Due to the fact that Gniezno District Hospital provided no PPCI treatment, until 2010 it was necessary to transport PPCI patients to Poznań, about 50 km from Gniezno. It should be noted that access to PPCI treatment in Gniezno was limited until 2005.

A quick infarct artery reperfusion in the early period (early presentation) may significantly reduce the area of necrosis. A delay in applying the reperfusion therapy in Gniezno considerably exceeded the recommended limits established by ESC/PTK, which are: 30 minutes for hospital fibrinolytic therapy, and 90-120 minutes for primary angioplasty from time of first medical contact. In order to shorten the delays, the pre-hospital fibrinolysis was provided. Moreover, a registry of STEMI patients with the early infarct presentation (up to 4 hours) was introduced.

Between 1 January 2002 and 31 December 2011 various forms of reperfusion treatment were applied, starting from a classical streptokinase treatment in hospital, followed by pre-hospital fibrinolysis, indirect transport of the patient to a medical center where PCI treatment was provided, and finally (after opening a cath lab) direct transport of patients for primary angioplasty to Gniezno.

The aim of the research was to establish an optimal model of the treatment in the early phase (up to 4 hours) of ST-segment–elevation myocardial infarction for patients under the age of 75 who were treated in Gniezno hospital. To this end, five different strategies of the treatment, used between 2002 and 2011, were compared. Additionally, the efficiency and safety of the therapy were estimated by applying different strategies in 30-day and 12-month follow ups. The research sample is a registry of 572 patients with STEMI, who were under 75 years old, without cardiogenic shock and presenting up to 4 hours from the symptom onset.

Depending on the usage of a reperfusion strategy, the patients were divided into 5 groups:

1. Primary angioplasty with an indirect transport to Poznań (PPCI-Po)
2. Prehospital fibrinolysis with usage of 2nd and 3rd generation of fibrinolytics (PHF)
3. Hospital fibrinolysis with usage of 2nd and 3rd generation of fibrinolytics (HF)
4. Hospital fibrinolysis with usage of streptokinase (HF-SK)
5. Primary angioplasty with direct transport to Gniezno (PPCI-Gn)

The patients who were treated with streptokinase also received ASA and, if necessary, UFH. In the other groups patients were given 300 mg ASA, unfractionated heparin (UFH) and 300 or 600 mg clopidogrel during the first medical contact. If the fibrinolytic therapy failed, the patients were transported to Poznań (r-PCI) for a rescue angioplasty. The primary composite endpoint (death, non-fatal re-infarction and stroke) occurred in the 30-day observational study respectively: PPCI-Po – 8,5% , PHF – 4,6%, HF – 4,4%, HF-SK – 5,7% and PPCI-Gn – 2,1%, and in the 12-month observational study respectively: PPCI-Po – 16,9%, PHF – 7,7%, HF – 6,1%, HF-SK – 17,1% and PPCI-Gn 2,1%. The primary composite endpoint extended with urgent revascularization in analogous 30-day observational studies occurred respectively: PPCI-Po – 9,2%, PHF – 8,5%, HF – 14,0%, HF-SK – 12,4% and PPCI-Gn – 3,2%; in the analogous 12-month observational study respectively: PPCI-Po – 23,1%, PHF – 17,1%, HF – 20,2%, HF-SK – 38,1% i PPCI-Gn – 10,6%. Stroke occurred with a 2% incidence among patients who were treated with 2nd and 3rd generation fibrinolytics.

The optimal method of STEMI treatment in the early phase (up to 4 hours) is a primary angioplasty with direct transport to the hospital in Gniezno (PPCI-Gn). The primary angioplasty with indirect transport to Poznań (PPCI-Po) showed worse results than fibrinolytic therapy, if the new-generation fibinolytics were used, particularly in the pre-hospital phase (PHF). The worst results were obtained among the patients who were treated with streptokinase in Gniezno hospital; consequently, this method should not be used.

10. Piśmiennictwo

1. Grajek S, Lesiak M, Araszkiwicz A, Pyda M, Skorupski W et al. Short- and long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with different therapeutic strategies. Results from Wielkopolska REgional 2002. Registry (WIRE Registry). *Kardiol Pol*, 2008; 66: 1-9.
2. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD et al. 1999 Update: ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation*, 1999; 100: 1016-1030
3. Topol E, Califf R, Van de Werf F, Armstrong PW et al on behalf of the GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Eng J Med*, 1993; 329: 673-682.
4. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute – myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet*, 1994; 343: 311-322.
5. Steering Committee: Hampton J, Wilcox R, Armstrong P, Aylward P, Bett N et al. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet*, 1993; 342: 759-766.
6. Mc Murray J, Rankin A. Postępy w kardiologii – część I: Leczenie zawału serca oraz stabilnej i niestabilnej choroby wieńcowej. *BMJ (wydanie polskie)*, 1995; 6: 33-54.
7. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*, 1996; 348: 771-775.
8. Van de Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. *Lancet*, 1999; 354: 716 – 722.
9. 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.

10. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction. *JAMA*, 2000; 283: 2686-2692.
11. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AAJ et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Trombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation*, 2003; 108: 135-142.
12. Wallentin L, Bergstrand L, Dellborg M, Fellenius C, Granger CB et al for the ASSENT PLUS Investigators. Low molecular weight heparin (dalteparin) compared to unfractionated heparin as an adjunct to rt-PA (alteplase) for improvement of coronary artery patency in acute myocardial infarction – the ASSENT Plus study. *Eur Heart J*, 2003; 24: 897-908.
13. Huber K, De Caterina R, Kristensen SD, Verheugt FWA, Mantalescot G et al. Pre-hospital reperfusion therapy: a strategy to improve therapeutic outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2005; 26: 2063-2074.
14. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction. A Report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*, 1996; 28: 1328-1428
15. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone W et al for the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Study Group. *N Engl J Med*, 1993; 328 (10): 673-679
16. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Eng J Med*, 1997; 336 (23): 1621-1628.
17. Every NR, Parsons LS, Hlatky M, Martin JS, Weaver WD et al for the Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators. A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Eng J Med*, 1996; 335: 1253-60.

18. Schomig A, Kastrati A, Mudra H, Blasini R, Schuehlen H et al. Four- year experience with Palmaz-Schatz stenting in coronary angioplasty complicated by dissection with threatened or present vessel closure. *Circulation*, 1994; 90: 2716-2724.
19. Suryapranata H, Van't Hof AWJ, Hoorntje JCA, de Boer MJ, Zijlstra F. Randomized Comparison of Coronary Stenting With Balloon Angioplasty in Selected Patients With Acute Myocardial infarction. *Circulation*, 1998; 97: 2502-2505.
20. Serruys PW, Kay IP. Benestent II, a remake of Benestent I? Or a step towards the era of stentoplasty? *Eur Heart J*, 1999; 20: 779-781.
21. Stone GW. Primary Stenting in Acute Myocardial Infarction: The Promise and the Proof. *Circulation*, 1998; 97: 2482-2485
22. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*, 2003; 361: 13-20.
23. Rogers WJ, Gcanto JG, Lambrew CT, Tiefenbrunn AJ. Becky Kinkaid et al. Temporal trends in the treatment of over 1,5 million patients with myocardial infarction in the U.S. from 1990 through 1999. The National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. Investigators in the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: 2056–2063
24. Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, Frenchl WJ, Gore JM, Rogers WJ et al. Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. A report from the second National Registry of Myocardial Infarction) NRMI-2; *J Am Coll Cardiol*, 1998; 31: 1240-1245.
25. Fox KAA, Goodman S, Anderson FA Jr., Granger CB, Moscucci M et al. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*, 2003; 24: 1414-1424.
26. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG for the GRACE Investigators. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome. *Eur Heart J*, 2002; 23: 1177-1189
27. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK et al. 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.

28. Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H et al. Decreasing hospital mortality between 1994 and 1998 in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty but not in patients treated with intravenous thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: 2064-2071.
29. De Luca G, van't Hof AWJ, de Boer MJ, Ottervanger JP, Hoorntje JCA et al. Time-to-treatment significantly affects the extent of ST-segment resolution and myocardial blush in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Eur Heart J*, 2004; 25: 1009–1013
30. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2003; 24: 28-66.
31. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction – executive summary. A report of the ACC/AHA. 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: 671–719.
32. Moscucci M, Eagle KA. Door-to-balloon time in primary percutaneous coronary intervention. Is the 90-minute gold standard an unreachable chimera? *Circulation*, 2006; 113: 1048-1050.
33. Eagle KA, Nallamothu BK, Mehta RH, Granger ChB, Steg PG et al for the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Investigators. Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go. *Eur Heart J*, 2008; 29: 609-617.
34. Boden WE, Eagle K, Granger CB. Reperfusion strategies in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 917-929.
35. McNamara RL, Wang Y, Herrin J, Curtis JP, Brandley EH 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.
36. Brodie BR, Hansen C, Stuckey TD, Richter S, Versteeg DS et al. Door-to-balloon time with primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction impacts late cardiac mortality in high-risk patients and patients presenting early after the onset of symptoms. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 289-295.

37. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van't Hof AWJ, Hoorntje JCA et al on behalf of the ZWOLLE Myocardial Infarction Study Group. 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.
38. De Luca G, van't Hof AWJ, de Boer MJ, Ottervanger JP, Hoorntje JCA et al. Time-to-treatment significantly affects the extent of ST-segment resolution and myocardial blush in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Eur Heart J*, 2004; 25: 1009-1013.
39. Boersma E and The Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis (PCAT)-2 Trialists' Collaborative 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.
40. Zijlstra F, Patel A, Jones M, Grines CL, Ellis S et al. Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2h), intermediate (2-4 h) and late (>4h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2002; 23: 550-557.
41. Gersh BJ, Stone GW, White HD, Holmes DR. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. Is the slope of the curve of the future? *JAMA*, 2005; 293: 979-986.
42. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY et al for the Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis In acute Myocardial infarction (CAPTIM) Investigators. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty. Data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation*, 2003; 9: 2851-2856.
43. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F et al for the CAPTIM investigators. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J*, 2009; 30: 1598-1606.
44. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M et al on behalf of the PRAGUE Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. *Eur Heart J*, 2003; 24: 94-104.

45. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H et al for the DANAMI-2 Investigators. A Comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2003; 349: 733-742.
46. Maeng M, Nielsen PH, Busk M, Mortensen LS, Kristensen SD et al on behalf of the DANAMI-2 Investigators. Time to treatment and three-year mortality after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction - a DANish Trial in Acute Myocardial Infarction-2 (DANAMI-2) Substudy. *Am J Cardiol*, 2010; 105: 1528 –1534.
47. Silber S, Albertsson P, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG et al. 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.
48. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction. Implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation*, 2006; 114: 2019-2025.
49. Danchin N, Durand E and Blanchard D. Pre-hospital thrombolysis in perspective. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2835-2842.
50. Mehta RH, Bufalino VJ, Pan W, Hernandez AF, Cannon CP et al on behalf of the American Heart Association Get With the Guidelines Investigators. Achieving rapid reperfusion with primary percutaneous coronary intervention remains a challenge: Insights from American Heart Association's Get With the Guidelines program. *Am Heart J*, 2008; 6: 1059-1067.
51. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, Davies RF, Turek M et al. Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention Versus Thrombolysis Alone in Acute Myocardial Infarction (CAPITAL AMI Study). *Am J Cardiol*, 2005; 46: 417-424.
52. Van de Werf F, Ross A, Armstrong P, Grandeur C. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomized trial. *Lancet*. 2006; 367: 569-578.
53. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet*, 2006; 367: 579-588.
54. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, Van Boven AJ, Widimsky P et al for the FINESSE Investigators. Facilitated PCI in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Eng J Med*, 2008; 358: 2205-2217.

55. Siudak Z, Rakowski T, Dziewierz A, Janzon M, Birkemeyer R et al. Early abciximab use in ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention improves long-term outcome. Data from EUROTRANSFER Registry. *Kardiol Pol*, 2010; 68 (5): 539–543.
56. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S et al on behalf of the CARESS-in-AMI (Combined Abciximab RE-teplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction) Investigators. 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.
57. Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C et al for the SIAM III Study Group. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 634-641.
58. Fernandez-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vázquez N, Blanco J et al on behalf of the GRACIA (Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda) Group. 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
59. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Pena G, Blanco J 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. *Eur Heart J*, 2007; 28: 949-960.
60. Armstrong PW, WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-Elevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur Heart J*, 2006; 27: 1530-1538.
61. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Heffernan M, Cohen EA et al. Rationale and design of the Trial of Routine ANgioplasty and Stenting After Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction (TRANSFER-AMI) *Am Heart J*, 2008; 155: 19-25.
62. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömsstrom-Lundqvist C et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of

- ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2012; 33: 2569–2619
63. De Luca G, Suryaprananata H, Stone GW, Antonucci D, Tcheng JE et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293: 1759-1765.
 64. De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2009; 30: 2705-2713.
 65. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, Frügel S, Nekolla SG et al for the Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation-3 (BRAVE-3) Study Investigators. Abciximab in patients with acute ST-segment–elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading a randomized double-blind trial. *Circulation*, 2009; 119: 1933-1940.
 66. Wöhrle JJ, Desaga M, Metzger C, Huber K, Suryapranata HG et al. Impact of transfer for primary percutaneous coronary intervention on survival and clinical outcomes (from the HORIZONS-AMI Trial). *Am J Cardiol*, 2010; 106: 1218-1224.
 67. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC et al on behalf of the 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
 68. De Luca G, Bellandi F, Huber K, Noc M, Petronio AS et al. Early glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in primary angioplasty-abciximab long-term results (EGYPT-ALT) cooperation: individual patient's data meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2011; 9: 2361-2370
 69. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, and Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001; 345: 494-502
 70. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ et al on behalf of the CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) Trial Investigators. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2003; 107: 966-972.

71. Mehta S, Yusuf S, Peters RJG, Bertrand ME, Levis BS et al for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 2001; 358: 527-533.
72. Steinhubl SR, Berger PB, Tift Mann J, Fry ET, De Lago A et al for the CREDO investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2002; 288: 2411-2420.
73. Muller I, Seyfarth M, Rudiger S, Wolf B, Pogatsa-Murray G et al. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart*, 2001; 85:92-93.
74. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention. Results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) Study. *Circulation*, 2005; 111: 2099-2106
75. Montalescot G, Sideris G, Meuleman G et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes the ALBION trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006: 931-938
76. Grajek S. Leczenie klopidogrelem chorych z wszczepionym stentem. Część I i II. *Post Kardiol Interw*, 2008; 4, 4 (14): 146-155
77. Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A et al. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel. Results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation*. 2005; 112: 2946-2950.
78. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*, 2010; 376: 1233-1243
79. Larson DM, Duval S, Sharkey SS, Solie Ch, Tschautscher C et al. Clopidogrel pretreatment in ST-elevation myocardial infarction patients transferred for percutaneous coronary Intervention. *Am Heart J*, 2010; 160: 202-207.

80. Vlaar PJ, Svilaas T, Damman TK, De Smet BJ, Tijssen JG. Impact of pretreatment with clopidogrel on initial patency and outcome in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. A systematic review. *Circulation*. 2008; 118: 1828-1836.
81. Koul S, Smith JG, Schersten F, James S, Lagerqvist B and Erling D. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2011; 32, 2989–2997
82. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson M, Lopez-Sendon JL, Montalescot G for the CLARITY–TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation; *N Engl J Med*, 2005; 352: 1179-1189
83. Sabatine MS. Clopidogrel in ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J, Supplements* 2006; 8 (Supplement G), G31–G34
84. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC et al for COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607–1621
85. Masoudi FA, Bonow RO, Brindis RG, Cannon CP, DeBuhr J et al. ACC/AHA 2008 statement on performance measurement and reperfusion therapy: a report of the ACC/AHA Task Force on Performance Measures (Work Group to Address the Challenges of Performance Measurement and Reperfusion Therapy). *Circulation*. 2008; 118: 2649 –2661.
86. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909–2945
87. Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, Weerakkody G, Morocutti G et al for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2473–2479

88. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Rużyłło W et al for the TRITON–TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2001-2015.
89. Neumann F-Z. Balancing efficacy and safety in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J Supplements* 2009; 11 (Supplement G), G14–G17
90. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H et al for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J*, 2009; 361: 1045-1057.
91. Kohli P, Wallentin L, Reyes E, Horrow J, Husted S et al. Reduction in first and recurrent cardiovascular events with ticagrelor compared with clopidogrel in the PLATO study. *Circulation*, 2013; 127: 673-680
92. Schomig A. Tikagrelol – czy potrzebny jest nam nowy lek przeciwplatekowi? *Kardiol Dypl*, 2009; 8: 28-31. Przedruk z *N Engl J Med*, 2009; 361: 1108-1111
93. Wittfeldt A, Emanuelsson H, Brandrup-Wognsen G, van Giezen JJ, Jonasson J. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans. *Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 723-727.
94. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M et al for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2006; 354: 1477-1488.
95. Scirica BM, Morrow DA, Sadowski Z, Ruda M, Nicolau JC et al. A strategy of using enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy reduces death and recurrent myocardial infarction in patients who achieve early ST-segment resolution after fibrinolytic therapy: the ExTRACT-TIMI 25 ECG study. *Eur Heart J*.2007; 28: 2070-2076
96. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T et al for the STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2013; 368: 1379-1387.
97. Alpert JS, Antman E, Apple F, Armstrong PW, Bassand J-P et al. The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined—A consensus document of The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J*, 2000; 21: 1502-1513.
98. Danchin N, Blandchard D, Steg PG, Sanval P, Hanaia G et al for the USIC 2000 Investigators. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on

- 1-year outcome. Results From the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation*, 2004; 5: 1910-1915
99. Grajek S, Lesiak M. Duże dawki kłopidogrelu u chorych leczonych przezskórną interwencją wieńcową. *Przew Lek* 2005; 6: 81-89
100. Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D et al for the Myocardial Ischemia with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2001; 285: 1711-1718
101. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL et al for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. *N Engl J Med*, 2004; 350: 1495-1504
102. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention. Results of the ARMYDA-ACS Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 1272-1278
103. Brown BG. Direct Comparison of the A to Z and PROVE IT Trials. A second chance to gain a first impression. *Circulation* 2006; 113: 1382-1384
104. Grajek S, Głowska A. Chory z ostrym zespołem wieńcowym w codziennej praktyce lekarza rodzinnego. Czy nadszedł czas wyposażenia toreb lekarskich w zestaw wieńcowy. *CS i Naczyń* 2006; 3, 2(8): 68-75.
105. Morrow D, Antman E, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation. *Circulation*, 2000; 102: 2031-2037
106. Grajek S, Araszkiwicz A, Głowska A. Opóźnienie terapii w zawale serca – miejsce leczenia fibrynolitycznego w fazie przedszpitalnej. *Postep Kardiol Inter* 2007; 3, 2: 97-104
107. Lesiak M. Pierwotna angioplastyka wieńcowa w leczeniu ostrej fazy zawału serca. Obserwacja wczesna i odległa 988 kolejnych pacjentów leczonych w ramach Wielkopolskiego Programu Leczenia Ostrych Zespołów Wieńcowych. Wydawnictwo Naukowe Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. 2006
108. Armstrong PW, Westerhout CM and Welsh RC. Duration of symptoms is the key modulator of the choice of reperfusion for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2009; 119: 1293-1303.

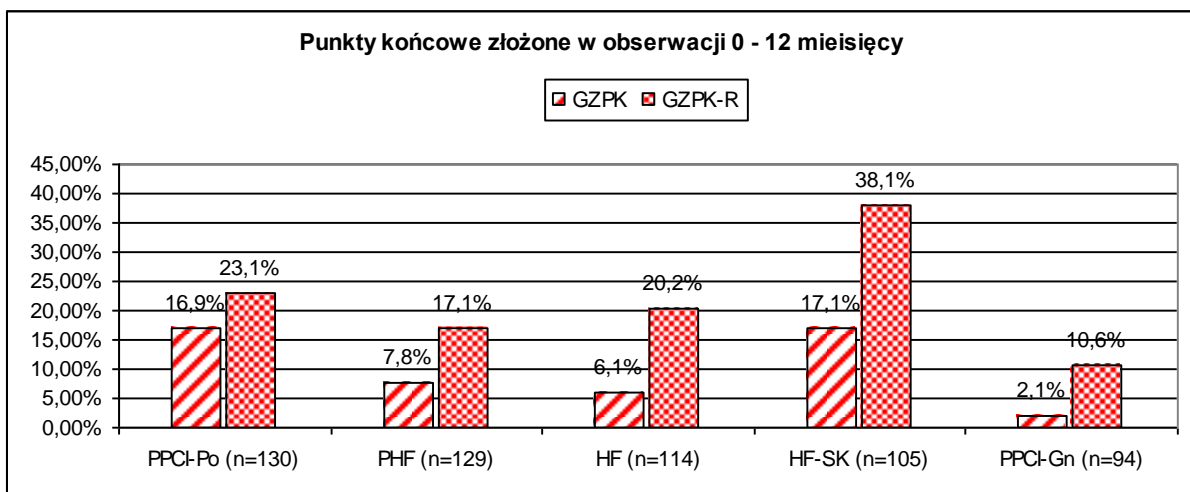
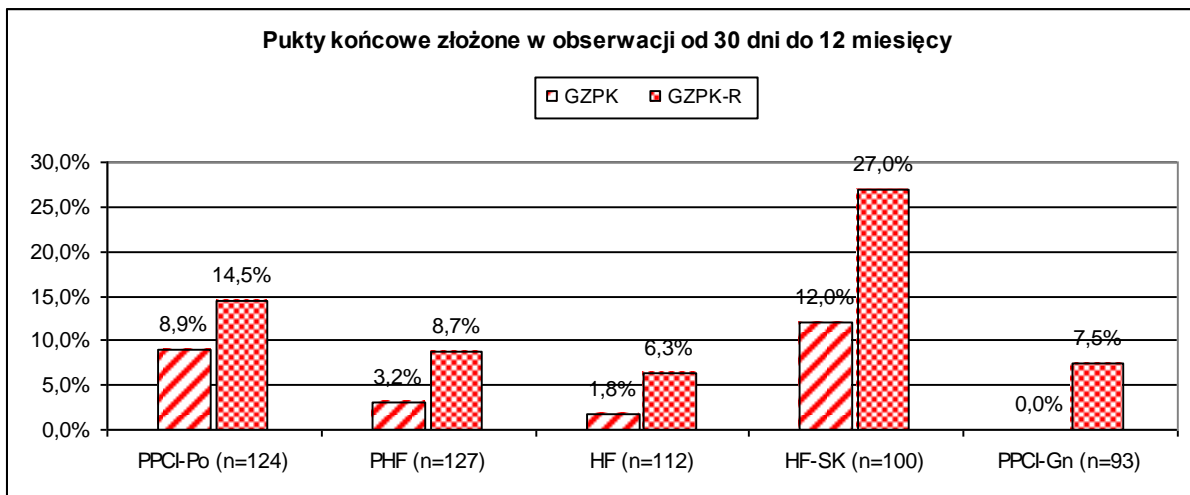
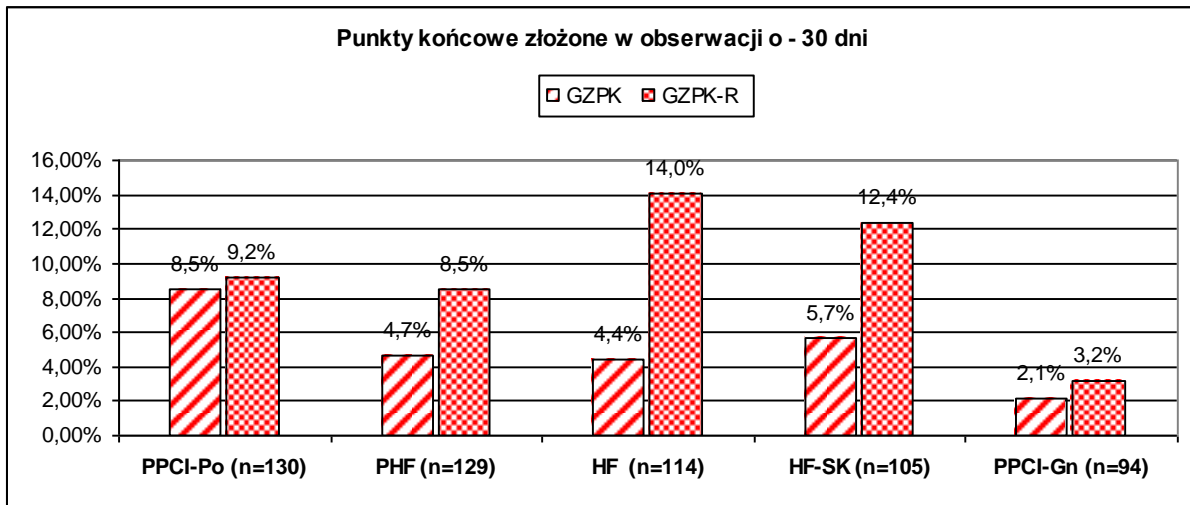
109. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M et al for the TRANSFER-AMI Trial Investigators. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2009; 360: 2705-2718.
110. Yan AT, Yan RT, Cantor WJ, Borgundvaag B, Cohen EA et al for the TRANSFER-AMI Investigators. Relationship between risk stratification at admission and treatment effects of early invasive management following fibrinolysis: insights from the Trial of Routine ANgioplasty and Stenting After Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction (TRANSFER-AMI). *Eur Heart J*, 2011; 32: 1994–2002
111. Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances. Results of the NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 102–110
112. Tarantini G, Facchin M, Frigo A and Welsh R. Comparison of impact of mortality risk on the survival benefit of primary percutaneous coronary intervention versus facilitated percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 2011; 107: 220 –224
113. Francone M, Bucciarelli-Ducci C, Carbone I, Canali E, Scardala R et al Impact of primary coronary angioplasty delay on myocardial salvage, infarct size, and microvascular damage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 2145–2153
114. Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L for the RIKS-HIA Registry. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*, 2006; 296: 1749-1756.
115. Schielel F, Hochadel M, Tubaro M, Meneveau N, W. Wojakowski, Reperfusion strategy in Europe: temporal trends in performance measures for reperfusion therapy in ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2614–2624
116. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, De Belder M, Knot J et al on behalf of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*, 2010; 31: 943-957.
117. Zalewski J, Durak M, Lech P, Gajos G, Undas A et al. Platelet activation and microvascular injury in patients with ST–segment elevation myocardial infarction. *Kardiol Pol*, 2012; 70: 677–684.

118. Patti G, Barczy G, Orlic D, Mangiacapra F et al. Outcome comparison of 600- and 300-mg loading doses of clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. Results from the ARMYDA-6 MI (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Myocardial Infarction) Randomized Study. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 1592–1599.
119. Poloński L, Gąsior M, Gierlotka M, Wilczek K, Kalarus Z et al. What has changed in the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction in Poland in 2003–2009? Data from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). *Kardiol Pol*, 2011; 69: 1109–1118
120. Danchin N, Coste P, Ferrières J, Steg Ph-G, Cottin Y et al for 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.
121. Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G. 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
122. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N et al on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J*, 2006 27: 2285–2293
123. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR et al for the HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2218-2223
124. Bonello L, Camoin-Jau L, Argues S et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance. A multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 1404-1411.
125. Shoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC et al. Clopidogrel non-responsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*, 2007; 154: 221-231.

126. King III SB, Smith SC, Hirshfeld JW, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: (2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the 2005 ACC/AHA/SCAI Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 172–209.
127. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V et al. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2501–2555
128. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2007; 28: 2525–2538.
129. Lemos J, Braunwald E. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 38: 1283-1294.
130. Kaczmarek E, Kalińczuk Ł, Przyłuski J. Znaczenie kliniczne i metody oceny stopnia normalizacji uniesienia odcinka ST u chorych leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową z powodu ostrego zawału serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST. *Postep Kardiol Inter*, 2007; 3, 2 (8): 105-112.
131. Schröder R. Prognostic Impact of Early ST-Segment Resolution in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*, 2004; 110: e506-e510.
132. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD: the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2551–2567.
133. Grajek S. Dlaczego w Polsce w 2010 roku nie leczymy zawału serca zgodnie z wytycznymi? Miejsce fibrynolizy w fazie przedszpitalnej. *Kardiol Op Fakt* 2010; 4: 315-318.

Appendix 1

Punkty Końcowe Złożone GZPK i GZPK-R



Appendix 2

Wybrane zmiany w wytycznych towarzystw naukowych mające wpływ na modyfikacje leczenia STEMI w rejestrze gnieźnieńskim.

Wytyczne ACC/AHA z 1999 roku (uwzględnione z redefinicją zawału serca z 2000 roku przy opracowywaniu Programu Leczenia Ostrego Zespołu Wieńcowego w Wielkopolsce)

Leczenie fibrynolityczne (FT) i pierwotna angioplastyka (PPCI) są reperfuzyjnymi metodami równoważnymi w leczeniu zawału serca z uniesieniem odcinka ST (kl. I)

Fibrynoliza jest zalecana gdy czas od początku objawów nie przekracza 12 godzin i wiek chorego nie przekracza 75 lat (kl I). Gdy wiek chorego jest wyższy niż 75 lat fibrynolizę można rozważyć (IIa). Gdy czas od początku objawów jest dłuższy niż 12 godzin i nie przekracza 24 godzin można zastosować leczenie fibrynolityczne w przypadku przewidywanych korzyści (IIb). Fibrynolizę przedszpitalną (PHF) należy wziąć pod uwagę gdy czas transportu przekracza 90 min. (IIb). W przypadku niepowodzenia leczenia fibrynolitycznego, angioplastykę (r-PCI) można rozważyć w przypadku zawału dużego lub zawału ściany przedniej (IIb). Rutynowa PCI po skutecznej fibrynolizie nie jest zalecana (III).

PPCI jest zalecane gdy czas od początku objawów jest krótszy niż 12 godzin i od przyjęcia do szpitala do inflacji balonu nie przekroczy 90 (+/-30) min., pod warunkiem że przeprowadzi zabieg doświadczony zespół (kl.I).

ASA w dawce 160 – 325 mg powinien być jak najszybciej podany choremu (kl I).

Inne leki p-płytkowe (dipirydamol, tiklopidyna, klopidoogrel) powinny być podawane przy alergii lub oporności na ASA (kl IIb).

Heparyna niefrakcjonowana (UFH) jest zalecana przy PCI (kl. I)

W przypadku zastosowania leczenia fibrynolitycznego, po wstępnym bolusie dożylnym 60 j/kg (nie więcej niż 4000 j), zalecany jest ciągły wlew heparyny UFH przez 48 godzin po fibrynospecyficznym leku, a w przypadku zastosowania streptokinazy (anistreplazy, urokinazy) UFH należy zastosować tylko w sytuacjach zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowych (IIa).

Redefinicja zawału serca w 2000 roku. Wspólny dokument ESC i ACC

W definicji zawału serca dokonano nowego podziału ostrych zespołów wieńcowych. Wyróżniono zawał z uniesieniem odcinka ST (STEMI), bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) i niestabilną dusznicę bolesną (API). Troponiny sercowe T i I wyróżniono jako najbardziej specyficzne dla mięśnia sercowego i tym samym najbardziej przydatne w diagnostyce niedokrwiennego uszkodzenia serca.

Wytyczne z 2003 roku ESC (oddane do druku w 2002 roku)

PPCI jest najbardziej preferowaną metodą leczenia(I A). Czas od pierwszego kontaktu medycznego (FMC) do balonu (DTBT) nie powinien przekraczać 90 min. FT gdy PPCI nie można wykonać w ciągu 90 min od FMC (I A). PHF jest zalecana jeżeli zespół wdrażający leczenie ma odpowiednie wykształcenie (I B). Ratunkową PCI należy wykonać u chorych z dużym zawałem, niestabilnych hemodynamicznie lub elektrycznie (IIa). Koronarografia po skutecznej FT powinna być wykonana w grupach wysokiego ryzyka (I B). Kłopidogrel może być zastosowany jako dobra alternatywa w przypadku nietolerancji ASA.

Statyny powinno się zalecać w przypadku gdy dieta jest nieskuteczna. Zalecane poziomy docelowe cholesterolu całkowitego - TCh < 190 mg% i LDL < 115 mg% (kl I A)

Wytyczne z 2004 roku ACC/AHA

Zalecają niezwłoczny transport bezpośredni do ośrodków kardiologii inwazyjnej na PPCI chorych wysokiego ryzyka. W oparciu o wyniki badań PRGUE 2 i CAPTIM wyodrębniono pierwsze 3 godziny od początku objawów zawału serca, w czasie których nie stwierdza się przewagi żadnej z dwóch metod leczenia FT vs PPCI (I B). W przypadku transportu do innego szpitala na PPCI czas DTB liczy się od przyjęcia do pierwszego szpitala (<90 min). Zwrócić szczególnej uwagi na monitorowanie czasów opóźnień leczenia reperfuzyjnego.

Ratunkowa PCI zalecana u chorych < 75 rż. z objawami wstrząsu (I B) lub w każdym wieku przy dużym zawałe i niestabilności hemodynamicznej lub elektrycznej (IIa B). Koronarografię należy wykonać po skutecznej FT w grupach wysokiego ryzyka z nawracającym niedokrwieniem (kl I B), niestabilnością elektryczną i hemodynamiczną oraz u chorych z EF < 40% (podobnie jak w zaleceniach ESC z 2003 r).

UFH powinna być standardowo stosowana w przypadku PPCI jak i FT (I C). LMWH do rozważenia u chorych < 75 rż. leczonych FT (IIb B). Jako alternatywę dla ASA przedkładany jest kłopidogrel nad tiklopidynę. Po implantacji stentu zaleca jest podwójną terapię przeciwplatekowaną (kłopidogrel + ASA). Kłopidogrel w podwójnej terapii przeciwplatekowej po wszczepieniu stentu jest zalecany przez co najmniej 1 miesiąc gdy zastosowano BMS, a w przypadku użycia stentu lekowego (DES) 3 miesiące gdy był wysycony sirolimusem i 6m gdy paklitakselem. Podwójna terapia przeciwplatekowa zalecana do 12 miesięcy u wszystkich chorych z niskim ryzykiem powikłań krwotocznych, niezależnie od zastosowanej terapii w ostrej fazie zawału. Statyny u wszystkich chorych niezależnie od poziomu LDL, docelowo < 100 mg%.

Wytyczne ESC dotyczące przezskórnych interwencji wieńcowych (2005)

PPCI jest preferowana u wszystkich chorych a w szczególności u chorych > 3godziny od początku objawów (I C). Fibrynoliza powinna być ograniczona do chorych z bólem < 3 godzin. Skuteczna fibrynoliza nie jest definitywnym zakończeniem leczenia reperfuzyjnego. Po udanej fibrynolizie w ciągu 24 godzin należy rutynowo wykonać angiografię i ew. PTCA (I A), a jeżeli okoliczności na to nie pozwalają należy ją wykonać przed wypisem ze szpitala. Po nieskutecznej fibrynolizie zalecana r-PCI (I B).

Należy podać 600 mg kłopidogrelu (I C) przed PCI, gdy czas do PCI wynosi < 2 godzin, lub 300 mg gdy czas do PCI wynosi > 6 godzin (I C). W czasie angioplastyki zaleca się stentowanie tętnicy odpowiedzialnej za zawał (I A). Po zastosowaniu stentu metalowego (BMS) okres podawania kłopidogrelu z ASA powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie i od 6 do 12 miesięcy po zastosowaniu stentu lekowego (DES)

Aktualizacja 2007 wytycznych ACC/AHA

U chorych leczonych fibrynolitycznie < 75 roku życia podać dawkę nasycającą kłopidogrelu 300 mg i kontynuować podwójną terapię p-platekową przez 12 miesięcy.

Ratunkowa PCI u chorych z umiarkowanym lub dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (IIa A). Chorym z małym ryzykiem zaleca się leczenie farmakologiczne.

Nie zaleca się udrażniania całkowicie zamkniętej IRA > 24 godzin u chorych stabilnych hemodynamicznie i elektrycznie, bez dolegliwości dławicowych i bez cech ciężkiego niedokrwienia.

Wytyczne 2008 ESC

Preferowany jest transport bezpośredni do szpitala z możliwością wykonania PCI. Wytyczne kładą nacisk na tworzenie ośrodków „sieci zawałowej”. Dopuszczalne opóźnienie transportu do ośrodka PCI i balonu < 120 min i < 90 min u chorych z bólem do 2 godzin.

FT należy zastosować gdy PCI nie jest możliwa w określonym czasie (I A). Preferowane są leki fibrynospecyficzne (I B). Zalecane jest przedszpitalne rozpoczęcie leczenia fibrynolitycznego (IIa A). Ratunkową PCI zaleca się wykonać u chorych z rozległym zawałem serca, jeżeli będzie wykonana do 12 godzin od początku objawów (IIa A). Po skutecznym leczeniu FT każdemu choremu należy wykonać w ciągu 24 godzin koronarografię, ale nie wcześniej niż przed upływem 3 godzin od zakończenia leczenia (skuteczna FT nie jest definitywnym końcem leczenia). W przypadku zastosowania FT, obok dwóch leków p-płytkowych ASA (I B) i kłopidogrelu (I C), zalecane jest leczenie enoxaparyną (I A).

W przypadku PPCI preferowana jest UFH. Każdy chory ze STEMI niezależnie od zastosowanego leczenia w ostrej fazie powinien po wypisie otrzymywać przez 12 miesięcy kłopidogrel i ASA (IIa C). Jeżeli chory nie toleruje ASA zalecany jest kłopidogrel (I B.)

U wszystkich chorych, którzy nie tolerują ASA i kłopidogrelu należy zastosować doustny antykoagulant (IIa B.) Chorzy ze wskazaniami do antykoagulacji doustnej w skojarzeniu z lekami p-płytkowymi uzyskali referencje w klasie IIb C. Nie zaleca się ułatwionej PCI (III).

Statyny zalecane wszystkim chorym z dążeniem do poziomu LDL < 100 mg%, a chorym wysokiego ryzyka <80 mg%.

Wytyczne ACC/AHA/SCAI z 2009 roku

Zniesiono pojęcie ratunkowej PCI. Każdy chory u którego pierwotnie zastosowano FT powinien być przewieziony do ośrodka z możliwością wykonania w razie potrzeby PCI (IIa B). Rekomendowano nowy lek przeciwpłytkowy prasugrel jako lek alternatywny do kłopidogrelu.

Wytyczne ESC i EACS z 2010 roku dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego

(rozpoczęcie leczenia inwazyjnego we własnej pracowni hemodynamiki w Gnieźnie i zakończenie leczenia metodą fibrynolizy na terenie powiatu gnieźnieńskiego).

Po raz pierwszy wytyczne dotyczące rewaskularyzacji zostały opracowane przez ekspertów kardiologii i kardiochirurgii. Wprowadzono pojęcie „zespołów sercowych” (Heart Team),

w skład których powinni wchodzić biegli lekarze w zakresie kardiologii zachowawczej, inwazyjnej i kardiochirurgii. Zespoły te miałyby podejmować decyzję o wyborze najlepszego sposobu rewaskularyzacji (PCI vs CABG) w stwierdzonych w angiografii zmianach o dużym ryzyku interwencji. Przywołano do pomocy w tej ocenie skale ryzyka (SYNTAX, EUROSCORE). Zarekomendowane zostały nowe leki przeciwplatekcyjne prasugrel i ticagrelor obok kłopidogrelu. Zalecenia co do stosowania kłopidogrelu utrzymano jak w poprzednich wytycznych (I C). Prasugrel zaleca się w dawce nasycającej 60 mg i następnie 10 mg/dobę (I B). Ticagrelor w dawce nasycającej 180 mg i następnie 90 mg 2 x na dobę (I B).

W przypadku stwierdzenia dużej skrzepliny w naczyniach wieńcowych zaleca się podanie inhibitorów IIb/IIIa wraz z podwójną terapią przeciwplatekową – abciximab (IIa B), eptifibatyd (IIa B), tirofiban (IIb B). Leki te nie są zalecane we wstępnym leczeniu przed PCI (upstream therapy) (III B). Wśród leków przeciwkrzepliwych biwalirudyna stosowana w monoterapii uzyskuje zalecenia klasy I B, heparyna niefrakcjonowana (UFH) klasy I C. Poza tym zasady leczenia w ostrym okresie STEMI nie uległy istotnym zmianom.

Wszystkim chorym zaleca się dążenie do osiągnięcia poziomu LDL < 100 mg% (I A) natomiast u chorych wysokiego ryzyka < 70 mg% (I B). Chorzy z cukrzycą powinni dążyć do utrzymania HbA1c < 6,5% (I B) i minimalizować wszystkie czynniki ryzyka (I B).