

Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum  
Wydział Lekarski

TOMASZ RAKOWSKI

Przedszpitalne zastosowanie abciximabu u chorych ze świeżym  
zawałem serca kwalifikowanych do pierwotnej angioplastyki  
wieńcowej.

*Praca doktorska*

Promotor: Prof. dr hab. med. Jacek S. Dubiel

Pracę wykonano w II Klinice Kardiologii Collegium Medium Uniwersytetu  
Jagiellońskiego w Krakowie

Kierownik jednostki: Prof. dr hab. med. Jacek S. Dubiel

Kraków, rok 2007

*Wielce Szanownemu Panu Prof. dr hab. med. Jackowi S. Dubielowi Kierownikowi II Kliniki Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, serdecznie dziękuję za ogromny wkład w realizację pracy, za cenne uwagi i wskazówki oraz za życzliwość w trakcie tworzenia pracy.*

*Wyrazy wdzięczności składam także Koleżankom i Kolegom z II Kliniki Kardiologii, Zakładu Hemodynamiki i Angiokardiografii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, za umożliwienie badań oraz za życzliwość i pomoc w realizacji niniejszej pracy.*

## Spis treści

<b>1 Wstęp .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 Epidemiologia zawału serca z uniesieniem odcinka ST .....</b>	<b>5</b>
<b>1.2 Patofizjologia zawału serca z uniesieniem odcinka ST .....</b>	<b>5</b>
<b>1.3 Leczenie zawału serca z uniesieniem odcinka ST .....</b>	<b>7</b>
<b>1.4 Rola abciximabu w leczeniu zawału serca z uniesieniem odcinka ST .....</b>	<b>12</b>
<b>1.4.1 Farmakologia... ..</b>	<b>12</b>
<b>1.4.2 Zastosowanie abciximabu podczas zabiegów przezskórnej interwencji wieńcowej w zawale serca z uniesieniem odcinka ST.....</b>	<b>13</b>
<b>1.4.3 Koncepcje wczesnego podania abciximabu przed zabiegami przezskórnej interwencji wieńcowej w zawale serca z uniesieniem odcinka ST .....</b>	<b>17</b>
<b>2 Hipoteza badawcza i cele badania.....</b>	<b>21</b>
<b>3 Materiał i metodyka .....</b>	<b>22</b>
<b>3.1 Grupa badana... ..</b>	<b>22</b>
<b>3.2 Schemat stosowanego leczenia.....</b>	<b>23</b>
<b>3.3 Oceniane parametry... ..</b>	<b>24</b>
<b>3.3.1 Grupa badana. Charakterystyka demograficzna i kliniczna... ..</b>	<b>24</b>
<b>3.3.2 Badanie angiograficzne .....</b>	<b>24</b>
<b>3.3.3 Rezolucja odcinka ST w EKG .....</b>	<b>25</b>
<b>3.3.4 Badanie echokardiograficzne .....</b>	<b>25</b>
<b>3.3.5 Enzymatyczna ocena wielkości strefy zawału .....</b>	<b>26</b>
<b>3.3.6 Ocena kliniczna.....</b>	<b>27</b>
<b>3.3.7 Podbadanie z zastosowaniem rezonansu magnetycznego .....</b>	<b>27</b>
<b>4 Metody statystyczne .....</b>	<b>28</b>
<b>5 Wyniki .....</b>	<b>28</b>
<b>5.1 Grupa badana. Charakterystyka demograficzna i kliniczna... ..</b>	<b>28</b>
<b>5.2 Analiza angiograficzna.....</b>	<b>31</b>
<b>5.3 Analiza elektrokardiograficzna.....</b>	<b>34</b>
<b>5.4 Analiza echokardiograficzna... ..</b>	<b>34</b>
<b>5.5 Analiza enzymatyczna .....</b>	<b>37</b>
<b>5.6 Powikłania w czasie transportu. Obserwacja kliniczna... ..</b>	<b>37</b>
<b>5.7 Powikłania krwotoczne .....</b>	<b>38</b>
<b>5.8 Podbadanie z zastosowaniem rezonansu magnetycznego.....</b>	<b>38</b>

5.9	Analiza wieloczynnikowa...	40
5.10	Wczesna drożność tętnicy dozawałowej a wyniki badania	42
6	Omówienie wyników	43
6.1	Grupa badana. Schemat leczenia...	43
6.2	Wczesna drożność tętnicy dozawałowej	45
6.3	Ocena reperfuzji po zabiegu pierwotnej PCI	47
6.4	Wielkość strefy zawału	49
6.5	Remodeling i frakcja wyrzutowa lewej komory serca...	50
6.6	Powikłania krwotoczne. Obserwacja kliniczna	52
6.7	Bezpieczeństwo proponowanej terapii	53
6.8	Dawka nasycająca kłopidogrelu	53
6.9	Dlaczego abciximab?	53
6.10	Metody oceny skuteczności w badaniach klinicznych.	
	Zastępcze punkty końcowe zastosowane w badaniu	54
6.11	Ograniczenia badania	55
6.12	Perspektywy terapii	55
7	Wnioski	57
8	Streszczenie	58
9	Piśmiennictwo...	62
10	Spis tabel i rycin	83
11	Wykaz używanych skrótów	86

## **1 Wstęp**

### **1.1 Epidemiologia zawału serca z uniesieniem odcinka ST**

Zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI – ang. *ST-segment elevation myocardial infarction*) z uwagi na częstość występowania oraz niekorzystne rokowanie stanowi istotny problem kliniczny, społeczny i ekonomiczny. Pomimo znacznego postępu, jaki dokonał się w ostatnich latach w diagnostyce i leczeniu ostrych zespołów wieńcowych, STEMI jest wciąż jedną z najczęstszych przyczyn zgonu, a poprzez rozwój następowej niewydolności serca stanowi częstą przyczynę tzw. inwalidztwa sercowego. Według danych epidemiologicznych w Stanach Zjednoczonych co roku notuje się około 500 000 nowych przypadków zachorowań na STEMI. Stanowi to około jednej trzeciej ogólnej liczby ostrych zespołów wieńcowych (OZW) (1). Szacuje się, że w Polsce hospitalizuje się rocznie około 50 000 pacjentów z takim rozpoznaniem a ogólna częstość występowania może sięgać około 100 000. W ostatnich latach ciężar częstości występowania OZW przesunął się w kierunku OZW bez uniesienia odcinka ST. Zawały serca z uniesieniem odcinka ST stanowią obecnie około 30 % całej liczby OZW, podczas gdy wcześniej stanowiły około 40-50%. Trend ten dotyczy zarówno Europy jak i Stanów Zjednoczonych i tłumaczony jest poprawą jakości i dostępności wczesnej diagnostyki kardiologicznej, wprowadzeniem nowych leków kardiologicznych i znacznym ich rozpowszechnieniem, a także rozwojem metod rewaskularyzacji wieńcowej.

### **1.2 Patofizjologia zawału serca z uniesieniem odcinka ST**

Zawał serca z uniesieniem odcinka ST jest w zdecydowanej większości przypadków spowodowany przez zamknięcie tętnicy wieńcowej przez zakrzep, który powstaje na podłożu fizycznego przerwania ciągłości blaszki miażdżycowej (2). Najczęściej dochodzi do zakrzepu na podłożu pęknięcia pokrywy włóknistej blaszki. Do innych mechanizmów leżących u podłoża tworzenia zakrzepu zalicza się powierzchniowe nadżerki, owrzodzenia blaszki, krwotok do blaszki czy nadżerki jej rdzenia lipidowego (3, 4). Obecnie przyjmuje się, iż za destabilizację blaszki miażdżycowej z następowym przerwaniem jej ciągłości odpowiada proces zapalny toczący się w obrębie blaszki (5, 6). Blaszki miażdżycowe odpowiedzialne za ostre incydenty wieńcowe cechują się większą ilością komórek zapalnych, które naciekają blaszkę głównie w miejscu jej połączenia z wolną ścianą naczynia. Rejony te są szczególnie narażone na mechaniczne uszkodzenia (7). Istotną rolę w procesie pęknięcia blaszki miażdżycowej odgrywają enzymy proteolityczne – metaloproteinazy – uwalniane przez makrofagi, będące głównymi

czynnikami odpowiedzialnymi za destabilizację blaszek miażdżycowych (8). Podatne na pęknięcie blaszki miażdżycowe charakteryzują się ponadto dużym jądrem lipidowym pokrytym cienką czapeczką blaszki, zawierającą zmniejszoną ilość włókien kolagenowych i komórek mięśni gładkich oraz duże ilości wspomnianych komórek zapalnych (9). Przerwanie ciągłości blaszki miażdżycowej powoduje aktywację układu krzepnięcia. Proces ten realizuje się na kilka sposobów. Dochodzi do aktywacji płytek krwi na skutek ich zetknięcia z kolagenem macierzy blaszki. Zaktywowane płytki łączą się z kolagenem poprzez czynnik von Willenbranda. Podczas aktywacji płytek dochodzi do zmian konformacji receptora glikoproteiny IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), co umożliwia łączenie się płytek ze sobą poprzez tworzenie krzyżowych mostków z fibryną. Dochodzi również do aktywacji kaskady krzepnięcia na skutek kontaktu z krwią czynnika tkankowego. W warunkach fizjologicznych czynnik tkankowy znajduje się głęboko w ścianie naczynia. W przypadku blaszki miażdżycowej dochodzi do nasilonej produkcji tego czynnika przez makrofagi znajdujące się w obrębie blaszki. Czynnik tkankowy po kontakcie z krwią powoduje aktywację czynnika X, co prowadzi do konwersji protrombiny w trombinę. Trombina powoduje z kolei przekształcanie fibrynogenu w fibrynę oraz nasila aktywację i agregację płytek krwi. Powstaje gęsta sieć płytek krwi połączona fibryną przylegająca do uszkodzonej blaszki miażdżycowej, czyli tak zwany „biały” zakrzep tętniczy prowadzący do zamknięcia tętnicy wieńcowej (2, 10, 11). Poza patologią toczącą się lokalnie w blaszce miażdżycowej do powstawania zakrzepu może predysponować zwiększony poziom inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1, który powoduje zahamowanie naturalnych procesów fibrynolitycznych organizmu. Zwiększenie tego czynnika obserwuje się u chorych z cukrzycą i otyłością, a mediatory nadciśnienia tętniczego jak angiotensyna II mogą nasilać jego ekspresję w różnych komórkach (12). Od momentu zamknięcia tętnicy wieńcowej rozpoczyna się proces ostrego niedokrwienia, będący przyczyną postępującej martwicy mięśnia sercowego. Dynamika tego procesu zależy od miejsca zamknięcia naczynia, jego kalibru, obecności krążenia obocznego, wcześniejszych epizodów niedokrwienia czy wreszcie indywidualnego zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen. Najważniejszym czynnikiem wpływającym na wielkość strefy zawału i stopień uszkodzenia jest czas zamknięcia tętnicy. Zatem celem różnych metod leczenia reperfuzyjnego jest możliwie szybkie przywrócenie przepływu w tętnicy dozawałowej (13, 14, 15).

### 1.3 Leczenie zawału serca z uniesieniem odcinka ST

Pomimo znacznego postępu w leczeniu zawału serca w ciągu ostatnich 50 lat, stanowi on ciągle istotny problem kliniczny i jest tematem szeroko badanym we współczesnej kardiologii. Ważnym postępowaniem w leczeniu zawału serca, przekładającym się na zmniejszenie śmiertelności było wprowadzenie w latach 60-tych XX wieku ośrodków intensywnej opieki kardiologicznej. Kolejny krok w celu zmniejszenia śmiertelności to wprowadzenie na szeroką skalę leczenia reperfuzyjnego, a także coraz powszechniejsze stosowanie aspiryny. Istotne znaczenie dla zmniejszenia śmiertelności miał również rozwój diagnostyki ostrych zespołów wieńcowych oraz prewencji pierwotnej choroby niedokrwiennej serca. Również farmakoterapia pozawałowa zyskała wiele leków, jak - blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki przeciwzakrzepowe, które umożliwiły poprawę odległych wyników leczenia zawału serca (1, 16).

Wprowadzenie leczenia reperfuzyjnego, którego celem jest przywrócenie przepływu w zakresie tętnicy dozawałowej było jednym z najważniejszych przełomów w leczeniu STEMI. Istnieją dwie metody leczenia reperfuzyjnego – leki fibrynolityczne i zabiegi pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (PPCI- ang. *primary percutaneous coronary intervention*). Obie metody mają udokumentowaną rolę w leczeniu zawału serca, lecz w świetle ostatnich badań zabiegi PPCI pozwalają na uzyskanie korzystniejszych wyników klinicznych (17). Pomimo znacznej dostępności oraz wielu zalet leczenie fibrynolityczne posiada pewne ograniczenia, na które składają się: stosunkowo niska skuteczność w przywracaniu optymalnego przepływu w tętnicy dozawałowej, znaczny spadek skuteczności wraz z opóźnieniem zastosowania leczenia, powikłania krwotoczne, w tym krwawienia śródczaszkowe, ryzyko reokluzji tętnicy dozawałowej, niższa skuteczność u chorych we wstrząsie kardiogennym oraz często stwierdzane przeciwwskazania zarówno rzeczywiste jak i wynikające z ostrożności lekarzy. Ze względu na ograniczenia leczenia fibrynolitycznego, korzystne dla PPCI wyniki badań klinicznych, ciągły postęp technik zabiegowych, rozwój farmakoterapii wspomagającej oraz rosnące doświadczenie operatorów ilość pacjentów ze STEMI kierowanych do leczenia inwazyjnego stale rośnie. Prowadzone od wielu lat rejestry europejskie MITRA (ang. *Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction*) i MIR (ang. *Myocardial Infarction Registry*) pokazują wzrost ilości zabiegów PPCI (18). Podobnie rejestry amerykańskie NRMI (ang. *National Registry of Myocardial Infarction*) wskazują na rosnącą rolę PPCI przy jednoczesnym spadku częstości stosowania fibrynolityków, przy jedynie nieznacznym wzroście ilości pacjentów kwalifikujących się do leczenia

reperfuzyjnego (19). Nie znaczy to jednak, iż temat ten jest wolny od kontrowersji, ponieważ nie w każdych warunkach udaje się uzyskać tak dobre wyniki PPCI jak to miało miejsce w badaniach randomizowanych. Pierwszym problemem są opóźnienia czasowe związane z koniecznością transportu pacjenta do szpitala z pracownią hemodynamiki prowadzącego program PPCI. Badania kliniczne z zastosowaniem fibrynolityków wykazały istotną zależność pomiędzy czasem ich podania od początku objawów zawału serca a śmiertelnością. Początkowe badania z zastosowaniem PPCI wskazywały na brak podobnej zależności, co było tłumaczone wyższą i niezależną od czasu trwania niedokrwienia skutecznością zabiegów PPCI w udrażnianiu tętnicy dozawałowej (IRA – ang. *infarct related artery*) w porównaniu do fibrynolizy. W łącznej analizie Zijlstra i wsp. wykazali zależność pomiędzy opóźnieniami czasowymi a śmiertelnością 30-dniową i 6-miesięczną w grupie pacjentów leczonych fibrynolitycznie oraz brak takiej zależności dla pacjentów leczonych PPCI (20). Następnie Cannon i wsp. wykazali, iż śmiertelność w przypadku PPCI zależy od czasu od pierwszego kontaktu medycznego do pierwszej inflacji balonu a nie od czasu od początku objawów klinicznych (21). Jednak niski profil ryzyka włączanych pacjentów mógł wpływać na brak zależności wyników klinicznych od czasu opóźnienia. W kolejnych analizach zwrócono uwagę na ten problem. W analizie Antoniucciego i wsp. obejmującej ponad 1300 pacjentów wykazano zależność pomiędzy czasem od początku objawów do PPCI a śmiertelnością w grupie pacjentów większego ryzyka. Natomiast w grupie niskiego ryzyka autorzy nie obserwowali takiej zależności (22). Z kolei w analizie Brodie i wsp., do której włączono ponad 1800 pacjentów leczonych PPCI obserwowano istotną zależność pomiędzy czasem trwania objawów przed PPCI a śmiertelnością jedynie u pacjentów we wstrząsie kardiogennym, czyli w grupie najwyższego ryzyka (23). Wreszcie De Luca i wsp. wykazali jednoznaczną zależność pomiędzy czasem niedokrwienia a śmiertelnością w obserwacji 1-roczej. Każde 30 minut dodatkowego opóźnienia wiązało się w tym przypadku ze względnym wzrostem ryzyka zgonu o 7.5% w okresie roku (24). Kolejny problem to wpływ na wyniki leczenia czasu od pierwszego kontaktu medycznego do pierwszej inflacji cewnika balonowego, czyli jednej ze składowych całego okresu niedokrwienia. W badaniu Liem i wsp. wydłużenie tego czasu (poprzez konieczność transportu pacjentów) wiązało się ze zwiększeniem obszaru zawału ocenianym enzymatycznie oraz z gorszą frakcją wyrzutową lewej komory w obserwacji 6-miesięcznej w porównaniu do grupy pacjentów z krótszym czasem opóźnienia (25). Brodie i wsp. w opublikowanej ostatnio analizie ponad 2300 pacjentów wykazali zależność pomiędzy tym parametrem czasowym a śmiertelnością w obserwacji

odległej (mediana czasu obserwacji 83 miesiące). Należy zaznaczyć, iż po podziale pacjentów na grupę wysokiego i niskiego ryzyka zależność występowała jedynie w grupie wysokiego ryzyka (26). Kolejny problem to próby oceny tego parametru w badaniach randomizowanych zakładających konieczność transportu pacjenta do innego szpitala celem wykonania PPCI, czyli teoretycznie dla znacznych opóźnień. Takie badania randomizowane jak PRAGUE-2 (ang. *PRimary Angioplasty in patients transferred from General community hospitals to specialized PTCA Units with or without Emergency thrombolysis-2*), DANAMI-2 (ang. *DANish trial in Acute Myocardial Infarction-2*) nie wyjaśniły do końca tej kwestii, ponieważ czas od pierwszego kontaktu medycznego do pierwszej inflacji cewnika balonowego był w nich relatywnie (jak na konieczność transportu) krótki (27, 28). Poza tym wyniki tych badań mogły być zaburzone poprzez często obserwowany w badaniach randomizowanych problem preselekcji pacjentów, w tym wypadku wykluczenie pacjentów, dla których transport byłby ryzykowny, a którzy w praktyce klinicznej z uwagi na obecność przeciwwskazań do fibrynolizy są transferowani celem wykonania PPCI. W ostatnich latach ukazało się kilka metaanaliz porównujących PPCI z fibrynolizą w aspekcie opóźnień czasowych. Kent i wsp. wykazali spadek przewagi PPCI (30-dniowa śmiertelność) wraz z wydłużaniem opóźnienia związanego z koniecznością transportu do PPCI. Wyniki śmiertelności dla obu metod stawały się porównywalne, gdy opóźnienie to osiągało 50 minut (29). Podobne wyniki uzyskali Nallamothu i wsp. a utrata przewagi PPCI występowała, gdy opóźnienie związane z koniecznością transportu do PPCI przekraczało 60 minut (30). W przypadku łącznej analizy danych z rejestrów NRMI 2, 3 i 4 autorstwa Pinto i wsp. czas ten był zdecydowanie dłuższy i sięgał 114 minut i wykazywał dużą zmienność dla poszczególnych podgrup pacjentów w zależności od czasu trwania objawów, wieku, lokalizacji zawału (31). W opozycji do tych wyników stoją rezultaty opublikowanych ostatnio wyników rejestru RIKS-HIA (ang. *Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions*), którego autorzy wnioskują rozważenia fibrynolizy jako alternatywy dla PPCI jedynie w sytuacji, gdy opóźnienie do PPCI jest większe niż 4 h, co znacznie rozszerzałoby wskazania do transportowania pacjentów do PPCI (32). Głównymi ograniczeniami powyższego rejestru wydają się być: niski profil ryzyka pacjentów kierowanych do PPCI oraz niski odsetek pacjentów leczonych fibrynolitycznie poddawanych ratunkowej PCI w przypadku braku reperfuzji, czy też planowemu badaniu angiograficznemu i ewentualnej rewaskularyzacji w okresie hospitalizacji, co mogło ostatecznie wpłynąć na uzyskanie wyników preferencyjnych w stosunku do PPCI.

Również metaanaliza Boersma i wsp. wskazała na jednoznaczną przewagę leczenia inwazyjnego nad leczeniem fibrynolitycznym niezależnie od opóźnienia związanego z PPCI, przy czym obserwowana korzyść wynikająca z redukcji śmiertelności 30-dniowej była szczególnie wyrażona w grupie pacjentów z krótkim, mniejszym niż 35 minut czasem opóźnienia PPCI (33). Koniecznym wydaje się podkreślenie, iż powyższa analiza objęła jedynie pacjentów z czasem opóźnienia poniżej 120 minut.

Wytyczne Europejskiego i Amerykańskich Towarzystw Kardiologicznych zalecają wykonanie zabiegu w czasie do 90 minut od pierwszego kontaktu medycznego (16, 1). Jednak w praktyce klinicznej czas ten jest często przekraczany. Dane z rejestru NRMI-3 i -4 wskazały, iż niespełna 4.2% pacjentów przekazywanych celem leczenia inwazyjnego ma wykonany zabieg PPCI w rekomendowanym czasie 90 minut (15% pacjentów w okresie <2 godzin) (34). Wydłużenie czasu do reperfuzji dotyczyło głównie pacjentów ze schorzeniami współistniejącymi, brakiem dolegliwości bólowych, późną prezentacją od początku STEMI, niediagnostycznym zapisem EKG oraz zgłoszeniem się poza godzinami pracy ośrodków kardiologii inwazyjnej. Zgłoszenie poza godzinami pracy, szczególnie w godzinach nocnych może być nie tylko przyczyną opóźnienia terapii reperfuzyjnej, ale może wiązać się z niższą skutecznością samego zabiegu PPCI i wyższą śmiertelnością wewnątrzszpitalną (35). Liczne strategie postępowania mogą pozwolić na skrócenie czasu od diagnozy STEMI do wykonania PPCI. Należą do nich między innymi możliwość teletransmisji zapisu EKG, transport z pominięciem izby przyjęć szpitala niedysponującego możliwością leczenia inwazyjnego, oraz odpowiednia organizacja samej pracowni hemodynamiki (36).

Kolejny czynnik wpływający na wyniki leczenia to doświadczenie ośrodków wykonujących zabiegi. Wykazano, iż doświadczenie ośrodka i poszczególnych operatorów przekłada się na wyniki leczenia w tym na śmiertelność (37). Aktualne wytyczne jednoznacznie zalecają, by zabieg PPCI był wykonany przez operatorów wykonujących co najmniej 75 PCI / rok (w tym co najmniej 11 w STEMI), w ośrodku wykonującym co najmniej 400 PCI / rok (w tym co najmniej 36 w STEMI) (38). Wytyczne podkreślają ten parametr jako jeden z najważniejszych warunków uzyskania korzystniejszych od fibrynolizy wyników klinicznych (1, 16). Kolejny aspekt mający wpływ na decyzje o leczeniu reperfuzyjnym pacjentów z zawałem serca to czas trwania objawów klinicznych w momencie pierwszego kontaktu medycznego. W przypadku bólu zawałowego trwającego krócej niż 3 godziny wytyczne wskazują na fibrynolizę jako korzystną alternatywę dla zabiegów pierwotnej PCI (16, 38). Zalecenia te opierają się o analizy

podgrup w badaniach randomizowanych oraz dane z rejestrów MIR/MITRA (39, 27, 40). Na podstawie dotychczasowych wyników badań wnioskować można, iż opóźnienie związane z koniecznością transportu pacjenta do pracowni hemodynamiki prowadzącej program PPCI odgrywa istotną rolę w planowaniu strategii leczenia reperfuzyjnego, a czas niedokrwienia pozostaje jednym z najważniejszych czynników wpływających na wyniki leczenia STEMI.

Pojawia się zatem pytanie czy możliwe jest zastosowanie takiej strategii terapeutycznej, która zminimalizowałaby niekorzystny wpływ opóźnienia związanego z koniecznością transportu a jednocześnie umożliwiłaby leczenie PPCI w doświadczonym ośrodku szerszej grupie pacjentów, również z miejsc oddalonych od pracowni hemodynamiki. W przypadku spodziewanego znacznego opóźnienia do PCI (>90-120 minut), celem uzyskania wczesnej reperfuzji możliwym jest zastosowanie leczenia fibrynolitycznego, optymalnie w fazie przedszpitalnej i transport pacjenta celem natychmiastowej angiografii / PCI – torowana PCI (ang. *facilitated PCI*) lub planowej, odroczonej angiografii / PCI w okresie <24 godzin od początku objawów - strategia farmakologiczno-inwazyjna (ang. *pharmacoinvasive strategy*), lub też ograniczenia zabiegu do grupy pacjentów z brakiem reperfuzji – ratunkowa PCI (ang. *rescue PCI*) (38, 41). Godnym podkreślenia jest, że strategia farmakologiczno-inwazyjna jest aktualnie rekomendowana przez wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego u każdego pacjenta leczonego fibrynolitycznie (28). Do chwili obecnej brak jest danych z badań randomizowanych dotyczących długiego, przekraczającego istotnie 120 minut opóźnienia związanego z koniecznością transportu pacjentów celem wykonania PCI. Dane z rejestru Małopolskiego wskazują, że zastosowanie kombinacji zredukowanej dawki alteplazy i pełnej dawki abciximabu w trakcie transportu trwającego 150 minut celem wykonania natychmiastowego zabiegu PCI może pozwolić na uzyskanie wyników porównywalnych do PPCI wykonanej w okresie <90 minut przy zwiększonym ryzyku powikłań krwotocznych (42). Dotychczasowe wyniki badań klinicznych nie wykazały przewagi koncepcji torowanej PCI nad pierwotną PCI w przypadku konieczności transportu pacjenta do pracowni hemodynamiki. W opublikowanej ostatnio metaanalizie badań randomizowanych porównującej pierwotną i torowaną PCI wykazano wyższą częstość wczesnej drożności tętnicy dozawałowej w modelu torowanej PCI, ale nie przełożyło się to na korzyści kliniczne (43). Co więcej w analizie badań, gdzie stosowano wstępne leczenie fibrynolitykiem stwierdzono wyższą częstość zgonu, powikłań krwotocznych oraz innych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji klinicznej. Należy zaznaczyć, iż w badaniach włączonych do analizy stosowano

najczęściej sam fibrynolityk lub fibrynolityk starej generacji (streptokinaza). Kolejny problem to brak agresywnego leczenia przeciwplatekowego, co w przypadku stosowania fibrynolizy mogło być przyczyną zwiększonego stanu prozakrzepowego. Brak agresywnego leczenia przeciwplatekowego jest jedną z potencjalnych przyczyn wzrostu śmiertelności w ramieniu torowanej PCI w badaniu ASSENT 4 PCI (ang. *Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention*) (44). Problem torowania PCI przy pomocy nowoczesnych terapii łączących fibrynolityk z agresywnym leczeniem przeciwplatekowym powinien zostać wyjaśniony po opublikowaniu badań FINESSE (ang. *Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events*) i CARESS In AMI (ang. *Combined Abciximab REteplase Stent Study in acute myocardial infarction*) (45, 41). Inną wspomnianą metodą torowania PCI jest wczesne stosowanie dożylnego inhibitora receptora GP IIb/IIIa. Jest to terapia bezpieczniejsza od leczenia fibrynolitycznego, z uwagi na mniejsze ryzyko powikłań krwotocznych oraz korzystna dla prowadzenia zabiegu PPCI z uwagi na efekt przeciwplatekowy. Zagadnienia związane z wczesnym podaniem inhibitorów receptora GP IIb/IIIa przed zabiegami pierwotnej PCI zostały szczegółowo omówione w dalszej części opracowania.

#### **1.4 Rola abciximabu w inwazyjnym leczeniu zawału serca z uniesieniem odcinka ST**

W nowoczesnym leczeniu zawału serca z uniesieniem odcinka ST, poza leczeniem reperfuzyjnym znaczną rolę odgrywa farmakoterapia wspomagająca. W jej skład wchodzi leki przeciwplatekowe jak kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel czy dożylne inhibitory receptora GP IIb/IIIa, leki przeciwzakrzepowe jak heparyna niefrakcjonowana, drobnocząsteczkowa czy bezpośrednie inhibitory trombiny jak bivalirudyna. Z uwagi na znaczną obszerność tych zagadnień oraz tematykę pracy szczegółowo omówiona zostanie rola dożylnego inhibitora receptora GP IIb/IIIa abciximabu.

##### **1.4.1. Farmakologia**

Abciximab jest fragmentem wiążącym antygen (Fab) chimerowego monoklonalnego przeciwciała 7E3. Zahamowanie agregacji płytek zachodzi przez połączenie abciximabu z receptorami GP IIb/IIIa aktywnych płytek krwi będących częścią receptorów adhezyjnych z rodziny integryn i głównymi receptorami powierzchniowymi płytek związanymi z procesem agregacji. Mechanizm hamowania agregacji płytek polega na uniemożliwieniu łączenia się fibrynogenu, czynnika von Willebranda i innych

cząsteczek adhezyjnych z receptorami GP IIb/IIIa. Stopień zahamowania agregacji koreluje ze stopniem zablokowania receptorów GP IIb/IIIa. Dożylny bolus abciximabu w standardowej dawce 0.25 mg/kg masy ciała powoduje zablokowanie >80% receptorów GP IIb/IIIa (maksymalny efekt przeciwpłytkowy) po około 10 minutach od podania. Po podaniu dożylnym abciximab wiąże się szybko z receptorami GP IIb/IIIa płytek krwi a ilość jego wolnej frakcji gwałtownie spada -  $t_{1/2}$  wynosi około 10 minut, a  $t_{1/2}$  drugiej fazy wynosi około 30 minut. Kontynuacja podawania leku we wlewie dożylnym w dawce 0.125  $\mu$ g/kg/min powoduje utrzymanie optymalnego efektu przeciwpłytkowego (46, 47). Należy zaznaczyć, iż stopień zahamowania płytek po podaniu abciximabu jest zmienny osobniczo (48, 49). Po zakończeniu wlewu dożylnego leku powrót funkcji płytek krwi następuje po około 48 godzinach, ale abciximab jest jeszcze wykrywalny we krwi przez około 15 dni. Poza receptorami GP IIb/IIIa abciximab blokuje również receptory witronektyny oraz receptory Mac-1. Zablokowanie receptorów witronektynowych powoduje redukcję proliferacji komórek śródbłonna i mięśni gładkich naczyń. Zahamowanie aktywacji receptorów Mac-1 powoduje zahamowanie zależnej od płytek aktywacji monocytów i neutrofili i poprzez to zmniejszenie reakcji zapalnej w miejscu uszkodzenia naczynia. Abciximab hamuje ponadto zależną od płytek generację trombiny głównie poprzez blokadę receptorów GP IIb/IIIa oraz receptorów witronektynowych (46, 47).

#### **1.4.2 Zastosowanie abciximabu podczas zabiegów przezskórnej interwencji wieńcowej w zawałe serca z uniesieniem odcinka ST**

Wprowadzenie dożylnych inhibitorów receptora GP IIb/IIIa miało znaczny wpływ na wyniki interwencyjnego leczenia STEMI. Badania oceniające wpływ podania abciximabu u pacjentów ze świeżym zawałem serca leczonych zabiegami PPCI wykazały istotnie korzyści w postaci redukcji częstości występowania złożonego punktu końcowego (zgon, ponowny zawał serca, pilna ponowna rewaskularyzacja). Największą, istotną statystycznie różnicę obserwowano w konieczności ponownej pilnej rewaskularyzacji tętnicy dozawałowej. Nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy śmiertelności. W badaniu RAPPORT (ang. *ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial*), do którego zrandomizowano 483 pacjentów ze świeżym zawałem serca, leczonych angioplastyką balonową w grupie otrzymującej abciximab stwierdzano istotnie niższą częstość wymienionego wyżej złożonego punktu końcowego w 30 dniowej obserwacji (abciximab vs. placebo: 5.8% vs 11.2%,  $p=0.03$ ), co wynikało głównie ze znacznej różnicy w konieczności pilnej ponownej rewaskularyzacji przezskórnej (1.7% vs 6.6%,  $p=0.006$ ).

Nie obserwowano różnic w śmiertelności i częstości ponownego zawału serca (odpowiednio 2.5% vs 2.1% i 3.3% vs 4.1%,  $p=NS$ ). W obserwacji 6-cio miesięcznej obserwowano podobne trendy (różnica w częstości złożonego punktu końcowego –  $p=0.048$ ) (50). W badaniu ADMIRAL (ang. *Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up*) (300 chorych ze STEMI) również obserwowano istotną redukcję występowania podobnego złożonego punktu końcowego w grupie stent + abciximab w stosunku do grupy stent + placebo w obserwacji 30-to dniowej (6.0% vs 14.6%,  $p=0.01$ ) i 6-cio miesięcznej (7.4% vs 15.9%,  $p=0.02$ ). Nie obserwowano istotnych różnic w analizowanych osobno klinicznych punktach końcowych jak śmiertelność i wystąpienie ponownego zawału serca w obserwacji 30-to dniowej i 6-cio miesięcznej a jedynie istotną różnicę w konieczności pilnej ponownej rewaskularyzacji przezskórnej (po 30 dniach  $p=0.02$ , po 6 miesiącach  $p=0.049$ ) (51). Korzystny dla abciximabu trend utrzymywał się w wynikach klinicznych również w obserwacji 3 letniej (52).

W badaniu CADILLAC (ang. *Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications*) 2082 pacjentów ze świeżym zawałem serca randomizowano do czterech grup: stent, stent+abciximab, angioplastyka balonowa+abciximab, angioplastyka balonowa. Badanie potwierdziło obie hipotezy pierwotne: wykazano przewagę stentowania nad angioplastyką balonową oraz wynik stentowania bez abciximabu nie gorszy od angioplastyki balonowej z abciximabem. W 30 dniowej obserwacji stwierdzono wyższą częstość występowania złożonego klinicznego punktu końcowego w grupie angioplastyki balonowej bez zastosowania abciximabu w stosunku do angioplastyki balonowej z zastosowaniem abciximabu (8.3% vs 4.8%,  $p=0.02$ ). Nie stwierdzono dodatkowych korzyści klinicznych z dołączenia abciximabu do stentowania w obserwacji 30 dniowej (złożony punkt końcowy: stent vs stent+abciximab: 5.7% vs 4.4%,  $p=NS$ ) oraz 6-cio miesięcznej (11.5% vs 10.2%,  $p=NS$ ). Należy zaznaczyć, iż z badania wykluczono chorych wysokiego ryzyka jak na przykład chorych we wstrząsie kardiogenym, a pacjenci z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST stanowili około 12% grupy badanej. Ponadto badanie nie było zaślepienie i kontrolowane placebo (53). Wykluczenie chorych wysokiego ryzyka mogło wpłynąć na obserwowaną częstość występowania złożonego pierwotnego punktu końcowego, która była niższa niż na przykład w badaniu ADMIRAL, w którym pacjenci ze wstrząsem kardiogenym stanowili około 8% badanej grupy (CADILLAC 5.7% vs ADMIRAL 14.6%) (51, 53).

W badaniu ISAR-2 (ang. *Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-2*) (401 pacjentów) stwierdzono istotnie niższą częstość złożonego klinicznego punktu końcowego w grupie stent+abciximab w porównaniu do grupy stent+heparyna (po 30 dniach: 5.0% vs 10.5%,  $p=0.038$ ). Podobny trend utrzymywał się w obserwacji rocznej, jednak różnica utraciła znamienność statystyczną (54). Zastosowanie abciximabu w trakcie PPCI z implantacją stentu wiązało się ponadto z poprawą wyniku angiograficznego zabiegu ocenianego w oparciu o wskaźniki perfuzji nasierdziowej i mikrokrażenia, oraz lepszym zachowaniem czynności skurczowej lewej komory serca. W opublikowanej w 2004 roku 5-cio letniej obserwacji klinicznej tego badania nie stwierdzono różnic pomiędzy badanymi grupami (55).

W badaniach grupy STOPAMI (ang. *Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients With Acute Myocardial Infarction*) wykazano przewagę stentowania z abciximabem nad leczeniem trombolitycznym alteplazą (STOPAMI) (56) oraz stentowania z abciximabem nad połączeniem trombolizy i abciximabu (STOPAMI-2) (57). W obu badaniach pierwotnym punktem końcowym była końcowa wielkość obszaru uszkodzenia miokardium w porównaniu do wyjściowego obszaru upośledzenia perfuzji w badaniu scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego.

W badaniu ACE (ang. *Abciximab and Carbostent Evaluation*) (400 pacjentów) zastosowanie abciximabu w czasie zabiegu PPCI z implantacją stentu u pacjentów wysokiego ryzyka (między innymi wstrząs kardiogeny, obecność masywnej skrzepliny w zakresie tętnic wieńcowych, zwężenie w miejscu podziału tętnicy) wiązało się z istotną redukcją wystąpienia powikłań niedokrwiennych w obserwacji 30-dniowej w porównaniu do PPCI bez zastosowania abciximabu. Ponadto w grupie leczonej abciximabem częściej stwierdzano obecność rezolucji uniesień odcinka ST  $>50\%$  w zapisie elektrokardiograficznym wykonanym w 30 minucie po PPCI oraz redukcję obszaru zawału w scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego w 30 dniu od wystąpienia zawału serca (58). Poza wyżej omówionymi badaniami klinicznymi opublikowano kilka metaanaliz badań randomizowanych oceniających zastosowanie abciximabu podczas zabiegów PPCI.

Łączna analiza wyników klinicznych leczenia 3266 pacjentów ze STEMI autorstwa Kandzari DE. i wsp., włączonych do czterech badań randomizowanych (RAPPORT, ISAR-2, ADMIRAL, CADILLAC) wykazała, iż zastosowanie abciximabu w czasie PPCI prowadzi do istotnej redukcji częstości wystąpienia zgonu, ponownego zawału serca i konieczności ponownej rewaskularyzacji wieńcowej ocenianych łącznie w okresie 30 dni i

6 miesięcy. W grupie abciximabu obserwowano istotny wzrost ryzyka wystąpienia dużych powikłań krwotocznych (59).

Opublikowana kilka miesięcy później metaanaliza obejmująca 3755 pacjentów włączonych do 6 badań klinicznych (RAPPORT, ISAR-2, ADMIRAL, CADILLAC, ACE, Petronio i wsp.) wykazała po raz pierwszy istotną redukcję śmiertelności u pacjentów leczonych abciximabem podczas PPCI w porównaniu do grupy kontrolnej w obserwacji odległej (3.4% vs 4.9%,  $p=0.03$ ). Podobnie częstość występowania łącznie powikłań niedokrwiennych była niższa w grupie abciximabu (17% vs 21.1%,  $p=0.001$ ). Co istotne wyższą częstość dużych powikłań krwotocznych obserwowano w przypadku zastosowania z abciximabem pełnej dawki heparyny niefrakcjonowanej (100 U/kg). W przypadku dawki zredukowanej (70 U/kg) nie stwierdzono znamiennej różnicy w częstości dużych powikłań krwotocznych pomiędzy abciximabem a grupą kontrolną. Należy zaznaczyć, iż w jednym z włączonych do metaanalizy badań oceniano zabiegi ratunkowej PCI, a nie pierwotnej PCI.(60). W 2007r. opublikowano kolejną metaanalizę, do której włączono jedynie badania randomizowane spełniające pewne kryteria. Wykluczono z niej badania, w których stosowano ratunkową PCI po nieskutecznym leczeniu trombolitycznym, badania, w których nie stosowano stentów oraz badania, w których stosowano angiograficzne kryteria wykluczające. Ostatecznie analizowano 1101 pacjentów z badań ISAR-2, ADMIRAL, ACE w ponad 3 letniej obserwacji klinicznej. Stwierdzono istotną redukcję pierwotnego punktu końcowego (zgon lub ponowny zawał serca;  $p=0.008$ ), redukcję śmiertelności ( $p=0.052$ ), redukcję ponownych zawałów serca ( $p=0.013$ ) w grupie abciximabu (61).

Opublikowana przez De Luca G. i wsp. największa metaanaliza badań z abciximabem, obejmująca między innymi 3949 pacjentów z ośmiu badań randomizowanych oceniających rolę abciximabu podczas zabiegów PPCI w STEMI potwierdziła, iż rutynowe zastosowanie abciximabu wiąże się z istotną redukcją śmiertelności w okresie obserwacji 30-to dniowej i 1-roczej, oraz zmniejszeniem ryzyka wystąpienia ponownego zawału serca w okresie 30 dni (62).

Wytyczne Towarzystw Kardiologicznych zalecają stosowanie abciximabu podczas zabiegów PPCI w STEMI. W zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z roku 2003 dotyczących postępowania w STEMI dożylnie inhibitory receptora GP IIb/IIIa są lekami rekomendowanymi na poziomie zaleceń I (poziom wiarygodności A) w przypadku angioplastyki balonowej oraz IIa (poziom wiarygodności A) w przypadku stentowania. W zaleceniach tego towarzystwa dotyczących przezskórnych interwencji wieńcowych z roku 2005 abciximab jest również rekomendowany, bez rozróżnienia na

typy interwencji wieńcowych na poziomie zaleceń IIa (poziom wiarygodności A) (16, 38). Zalecenia Amerykańskich Towarzystw Kardiologicznych z roku 2004 rekomendują jak najwcześniejsze zastosowanie abciximabu przed zabiegami PPCI (poziom zaleceń IIa, poziom wiarygodności B). Abciximab jest w nich traktowany jako preferowany inhibitor receptora GP IIb/IIIa w stosunku do tirofibanu i eptifibatydu, których podanie według wspomnianych zaleceń można rozważać, ale jest to poziom zaleceń IIb i poziom wiarygodności C (1).

#### **1.4.3 Koncepcje wczesnego podania abciximabu przed zabiegami przezskórnej interwencji wieńcowej w zawale serca z uniesieniem odcinka ST**

Powszechny problem konieczności transportu pacjentów ze STEMI do pracowni hemodynamiki prowadzących program PPCI oraz istotny wpływ generowanych z tego tytułu opóźnień na wynik leczenia były i są przyczyną ciągłych poszukiwań nowych rozwiązań w strategii leczenia STEMI. Po opublikowaniu wyników badania ADMIRAL szczególną uwagę zwrócono na problem czasu podania abciximabu. W badaniu tym 26% pacjentów zostało zrandomizowanych do badania jeszcze przed transportem do pracowni kardiologii interwencyjnej, co wiązało się z istotną redukcją złożonego punktu końcowego (tj. zgon, ponowny zawał serca oraz pilna rewaskularyzacja) w obserwacji 30-dniowej oraz 6 miesięcznej w tej podgrupie pacjentów leczonych abciximabem w porównaniu do placebo. Szacuje się, że podgrupa pacjentów, którym podano abciximab przed transportem do pracowni kardiologii interwencyjnej mogła wpłynąć na wyniki całego badania, które były korzystne dla abciximabu. Jednocześnie wczesne podanie abciximabu wiązało się ze istotną statystycznie redukcją złożonego punktu końcowego w analizie wieloczynnikowej. Należy zaznaczyć, iż pierwotnym celem badania było porównanie abciximabu i placebo w inwazyjnym leczeniu STEMI zabiegami PPCI z użyciem stentów, a nie ocena efektu wczesnego podania tego leku, który był jedynie obserwacją dodatkową (51).

Na podstawie pierwszych, pilotażowych, nierandomizowanych badań postulowano, iż wczesne podanie abciximabu może zwiększyć odsetek drożnych IRA przed zabiegiem PPCI i mieć korzystny wpływ na wyniki leczenia. W badaniu GRAPE (ang. *Glycoprotein Receptor Antagonist Patency Evaluation*) uzyskano drożność IRA na poziomie 40% (63) natomiast w badaniu ReoMI 50% w podgrupie pacjentów, u których opóźnienie od podania leku do angiografii wynosiło około 45 minut (64).

Wyniki dotychczasowych randomizowanych badań oceniających skuteczność wczesnego podania abciximabu nie są jednoznaczne. W badaniu Zorman i wsp. w grupie pacjentów

zrandomizowanych do grupy, w której podawano abciximab przed przyjęciem do pracowni hemodynamiki stwierdzono wyższą częstość drożności tętnicy dozawałowej w wyjściowej angiografii oraz częściej pełną ( $> 70\%$ ) rezolucję odcinka ST po zabiegu PPCI w porównaniu do grup pacjentów, którzy otrzymywali abciximab po koronarografii lub nie dostawali go wcale (65). Podobnie w badaniu ReoPro-BRIDGING Study, które objęło 55 pacjentów ze STEMI do 6 godzin od początku bólu zawałowego wczesne podanie abciximabu (średnio 83 minuty przed PPCI) wiązało się z wyższym odsetkiem drożności tętnicy dozawałowej w wyjściowej angiografii, lepszą rezolucją odcinka ST w EKG przed zabiegiem PPCI, a także zmniejszeniem wielkości strefy zawału ocenianej elektrokardiograficznie (66). W badaniu ERAMI (ang. *Early ReoPro Administration in Myocardial Infarction*) 74 pacjentów ze STEMI do 12 godzin od początku bólu zawałowego zostało zrandomizowanych do zastosowania abciximabu w izbie przyjęć, bądź też do jego podania w trakcie PPCI. Wczesne zastosowanie abciximabu (średnio 42 minuty przed angiografią) nie przełożyło się istotnie na wyniki leczenia poza lepszym wyjściowym przepływem w tętnicy dozawałowej ocenianej według skali klatek według TIMI (ang. *TIMI Frame Count*) (67). Podobnie w badaniu REOMOBILE, które objęło 100 pacjentów ze STEMI do 6 godzin od początku bólu zawałowego, w wieku poniżej 80 lat, którzy zostali zrandomizowani do dwóch grup: otrzymującej abciximab w karetce pogotowia i grupy leczonej abciximabem dopiero w trakcie zabiegu PPCI nie wykazano istotnych różnic w ocenianych parametrach angiograficznych, elektrokardiograficznych czy klinicznych (68). W badaniu Bellandiego i wsp. w grupie 55 pacjentów z pierwszym STEMI do 6 godzin od początku bólu zawałowego wykazano, iż wczesne zastosowanie abciximabu (w izbie przyjęć szpitala) przed PPCI wiąże się z poprawą drożności IRA, w wyjściowym badaniu angiograficznym oraz lepszą perfuzją miokardium po zabiegu PCI. Prowadziło to do istotnej redukcji obszaru uszkodzenia mięśnia sercowego i lepszego powrotu czynności skurczowej lewej komory serca w okresie 1 miesiąca od PPCI ocenianych w badaniu scyntygraficznym (69).

Podobne badania oceniające wczesne podanie leku prowadzono również dla innych dożylnych inhibitorów receptora GP IIb/IIIa - tirofibanu i eptifibatydu. W badaniu INTAMI (ang. *Integrilin in Acute Myocardial Infarction*) wczesne podanie eptifibatydu (średnio 45 minut przed PCI) wiązało się poprawą wskaźników perfuzji nasierdziowej (napływ 3 stopień według skali TIMI – ang. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*) i mikrokrażenia wieńcowego (TMPG – ang. *TIMI Myocardial Prefusion Grade- 3*). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w stopniu rezolucji uniesień odcinka ST w zapisie

elektrokardiograficznym po PCI, a także częstości powikłań niedokrwiennych i krwotocznych w okresie 30 dni (70). Kolejne badanie oceniające wczesne podanie eptifibatydu - TITAN-TIMI 34 (ang. *Time to Integrilin Therapy in Acute Myocardial Infarction*)- objęło 316 pacjentów ze STEMI do 6 godzin od początku bólu zawałowego. Wczesne podanie eptifibatydu wiązało się z lepszą drożnością tętnicy dozawałowej ocenianej według klasyfikacji skorygowanych klatek według TIMI (ang. cTFC- *corrected TIMI frame count*) (pierwotny punkt końcowy badania) oraz lepszą perfuzją miokardium (TMPG). Wykazano również zależność pomiędzy czasem działania leku, a przepływem w zakresie tętnicy dozawałowej. Wskaźniki angiograficzne perfuzji nasierdziowej i mikrokrażenia oceniane po PPCI nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. Nie stwierdzono istotnej różnicy w klinicznych punktach końcowych (71).

W badaniu TIGER PA (ang. *Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty*) wczesne wdrożenie terapii tirofibanem wiązało się ze zwiększeniem częstości drożności tętnicy dozawałowej oraz poprawą perfuzji mikrokrażenia w wyjściowym badaniu angiograficznym w porównaniu do grupy, w której tirofiban podano podczas zabiegu PPCI. Badane grupy nie różniły się częstością wystąpienia powikłań niedokrwiennych i krwotocznych w okresie obserwacji 30-dniowej (72). Badanie Cutlipa i wsp. przerwano po włączeniu 58 chorych ze STEMI do 12 godzin od początku bólu zawałowego z uwagi na negatywny wynik tymczasowej analizy. Zastosowanie tirofibanu przed angiografią nie wiązało się z istotnym wzrostem częstości drożnej IRA przed PPCI. Stwierdzono natomiast trend w kierunku wyższej częstości pełnej rezolucji uniesień odcinka ST po PPCI ( $p=0.07$ ). Czas od zastosowania tirofibanu do badania angiograficznego był jednak w powyższym badaniu bardzo krótki (średnia 16 minut) (73). W badaniu On-TIME (ang. *Ongoing Tirofiban in Myocardial Infarction Evaluation*) (507 pacjentów) wczesne zastosowanie tirofibanu przed planowanym zabiegiem PPCI w STEMI do 6 godzin od początku bólu zawałowego prowadziło do istotnej poprawy drożności tętnicy dozawałowej (TIMI 2+3), natomiast nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania pierwotnego punktu końcowego (TIMI 3). Częstość wystąpienia zgonu i ponownego zawału w okresie obserwacji rocznej była zbliżona w badanych grupach. Nie obserwowano podwyższonego ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych w grupie wczesnego podania tirofibanu (74).

Łączna analiza wyników sześciu badań randomizowanych autorstwa Montalescota i wsp., obejmująca łącznie 931 pacjentów włączonych do sześciu badań oceniających wczesne podanie dożylnego inhibitora GP IIb/IIIa (abciximab lub tirofiban) wykazała, że wczesne

zastosowanie tych leków przed planowanym zabiegiem PPCI w STEMI wiąże się z poprawą perfuzji nasierdziejowej (przepływ w tętnicy dozawałowej wg skali TIMI) określonej w wyjściowym badaniu koronarograficznym w porównaniu do wdrożenia powyższego leczenia przeciwplatekowego w okresie okołozabiegowym. Wczesne zastosowanie dożylnego inhibitora receptora GP IIb/IIIa prowadziło ponadto do nieistotnej statystycznie 28% redukcji śmiertelności 30-dniowej (z 4.7% do 3.4%) (75).

Podobnie metaanaliza sześciu badań dotyczących wczesnego podania abciximabu przed PPCI w STEMI autorstwa Gödicke i wsp. (602 pacjentów ze STEMI) potwierdziła, że wczesne zastosowanie abciximabu wiąże się z poprawą perfuzji nasierdziejowej przed PCI w porównaniu do wdrożenia powyższego leczenia przeciwplatekowego w okresie okołozabiegowym (wczesne vs późne podanie abciximabu, TIMI 2+3 w zakresie IRA 42% vs 29%,  $p=0.001$ ). Ponadto, stwierdzono częstsze występowanie pełnej rezolucji uniesienia odcinka ST po PCI w grupie z wczesnym podaniem abciximabu (59% vs 41%,  $p=0.003$ ). Wiązało się jednak z nieistotną redukcją częstości wystąpienia zgonu z 4.7% do 2.7% ( $p=0.2$ ) i złożonego punktu końcowego (zgon, zawał serca, konieczność ponownej rewaskularyzacji poszerzanego naczynia) z 9.7% do 7.3% ( $p=0.3$ ) w okresie obserwacji 30-dniowej. Częstość powikłań krwotocznych była zbliżona w badanych grupach (76).

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zarówno dotyczące leczenia zawału serca z uniesieniem odcinka ST jak i zabiegów przezskórnej angioplastyki wieńcowej nie odnoszą się do problemu wczesnego podania dożylnego inhibitora receptora GP IIb/IIIa. Obie publikacje zalecają stosowanie tej grupy leków, ale nie wypowiadają się na temat optymalnego momentu ich podania (16, 38). W zaleceniach Amerykańskich Towarzystw Kardiologicznych dotyczących leczenia STEMI znalazło się stwierdzenie, iż u chorych na STEMI uzasadnione jest jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia abciximabem przed pierwotną PCI (1). Zalecenia te nie precyzują jednak optymalnego momentu podania leku oraz populacji docelowej dla takiego leczenia. Stąd konieczne jest prowadzenie dalszych badań, które pozwoliłyby potwierdzić przydatność takiego modelu leczenia, wyłonić optymalny schemat takiej strategii torowania PCI oraz określiłyby grupy pacjentów, którzy odnieśliby największe korzyści z takiego postępowania.

## **2 Hipoteza badawcza i cele badania**

Sformułowano następującą hipotezę badawczą: Wczesne podanie abciximabu przed transportem do pracowni hemodynamiki jest bezpieczne oraz pozwala na częstsze udrożnienie tętnicy dozawałowej przed PPCI, poprawia wyniki reperfuzji na poziomie mikrokrażenia po PPCI, zmniejsza stopień uszkodzenia lewej komory serca i zmniejsza stopień jej remodelingu w porównaniu do podania abciximabu po koronarografii, przed zabiegiem PPCI.

Głównym celem badania było porównanie bezpieczeństwa i efektywności dwóch schematów leczenia za pomocą abciximabu i zabiegów PPCI: wczesnego podania abciximabu (przed transportem do pracowni kardiologii interwencyjnej), który stanowi przedmiot badania względem podania abciximabu podczas zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej w pracowni hemodynamicznej (schemat klasyczny stanowiący grupę kontrolną).

Dla realizacji celu założono analizy w badanych grupach następujących punktów końcowych:

- Ocena drożności tętnicy dozawałowej w wyjściowej angiografii według skali TIMI i skali cTFC.
- Ocena rezolucji odcinka ST w EKG w 60 minut po PPCI w stosunku do badania wyjściowego
- Wielkość obszaru uszkodzenia miokardium oceniana na podstawie enzymatycznej krzywej uwalniania CK MB.
- Ocena funkcji lewej komory serca w badaniu echokardiograficznym po 30 dniach oraz ocena wielkości strefy zawału, funkcji lewej komory serca w podbadaniu rezonansu magnetycznego po 12 miesiącach.
- Częstość powikłań w trakcie transportu do pracowni hemodynamiki, częstość powikłań krwotocznych.

### **3 Materiał i metodyka**

#### **3.1 Grupa badana**

Grupę badaną stanowiła populacja pacjentów z pierwszym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST ściany przedniej. Za kryteria włączenia do badania przyjęto:

- wiek powyżej 18 roku życia,
- rozpoznany świeży zawał mięśnia sercowego ściany przedniej z uniesieniem odcinka ST (ból zawałowy powyżej 30 minut, uniesienie odcinka ST w EKG powyżej 2 mm, w co najmniej dwóch sąsiadujących odprowadzeniach przedsercowych) do 12 godzin od początku bólu zawałowego.

Kryteria wyłączenia obejmowały:

- przebyty zawał serca,
- przeciwwskazania do podania abciximabu takie jak: czynne krwawienie wewnętrzne, czynną chorobę wrzodową, udar naczyniowy mózgu w ciągu ostatnich 2 lat, uraz czaszki, zabieg chirurgiczny w obrębie czaszki lub inny duży zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 2 miesięcy, nowotwór wewnątrzczaszkowy, wady rozwojowe układu naczyniowego lub tętniaki, skaza krwotoczna, ciężkie, niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze, trombocytopenia, zapalenie naczyń, retinopatia w przebiegu nadciśnienia tętniczego lub cukrzycy, ciężkie uszkodzenie nerek lub wątroby,
- przebyty zabieg PCI lub CABG,
- przeciwwskazania do PPCI,
- wstrząs kardiogeny, ciężki stan kliniczny – klasa III lub IV Killpa- Kimballa,
- obecność bloku lewej odnogi pęczka Hisa w EKG lub rytm z rozrusznika,
- udział w innym badaniu klinicznym,
- chorobę nowotworową,
- ciążę,
- wcześniejsze zastosowanie leków fibrynolitycznych lub abciximabu.

Ostatecznie do badania włączono 59 pacjentów spełniających wymienione kryteria włączenia i wyłączenia. Szczegółowy opis przydziału do grup badanych oraz charakterystyka badanych grup znajduje się w rozdziale wyniki.

### 3.2 Schemat stosowanego leczenia

Do udziału w badaniu wybrano szpitale rejonowe kierujące pacjentów do pracowni hemodynamiki, dla których spodziewane opóźnienie do PPCI nie przekraczało 90 minut. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do dwóch schematów leczenia: w pierwszej grupie pacjentom w szpitalu rejonowym podawano bolus abciximabu (0,25 mg/kg m.c.) oraz bolus heparyny (70 U/kg) (Grupa Wczesnego podania Abciximabu = WA), w drugiej grupie podawano jedynie bolus heparyny (Grupa Późnego podania Abciximabu = PA). Wszystkim pacjentom podawano aspirynę (300-500 mg). W pracowni hemodynamiki wszystkim pacjentom podawano dawkę nasycającą kłopidogrelu (300 mg). Pacjentom z grupy WA podłączano wlew dożylny abciximabu (0,125 ug/kg/min), natomiast pacjentom z grupy PA podawano bolus i wlew abciximabu po badaniu angiograficznym, przed zabiegiem PPCI (rycina 1). W grupie WA zdecydowano o rozpoczynaniu wlewu abciximabu po przewiezieniu do pracowni hemodynamiki by uniknąć opóźnień w szpitalu rejonowym i utrudnień związanych z koniecznością podłączania na czas transportu dodatkowej pompy infuzyjnej.

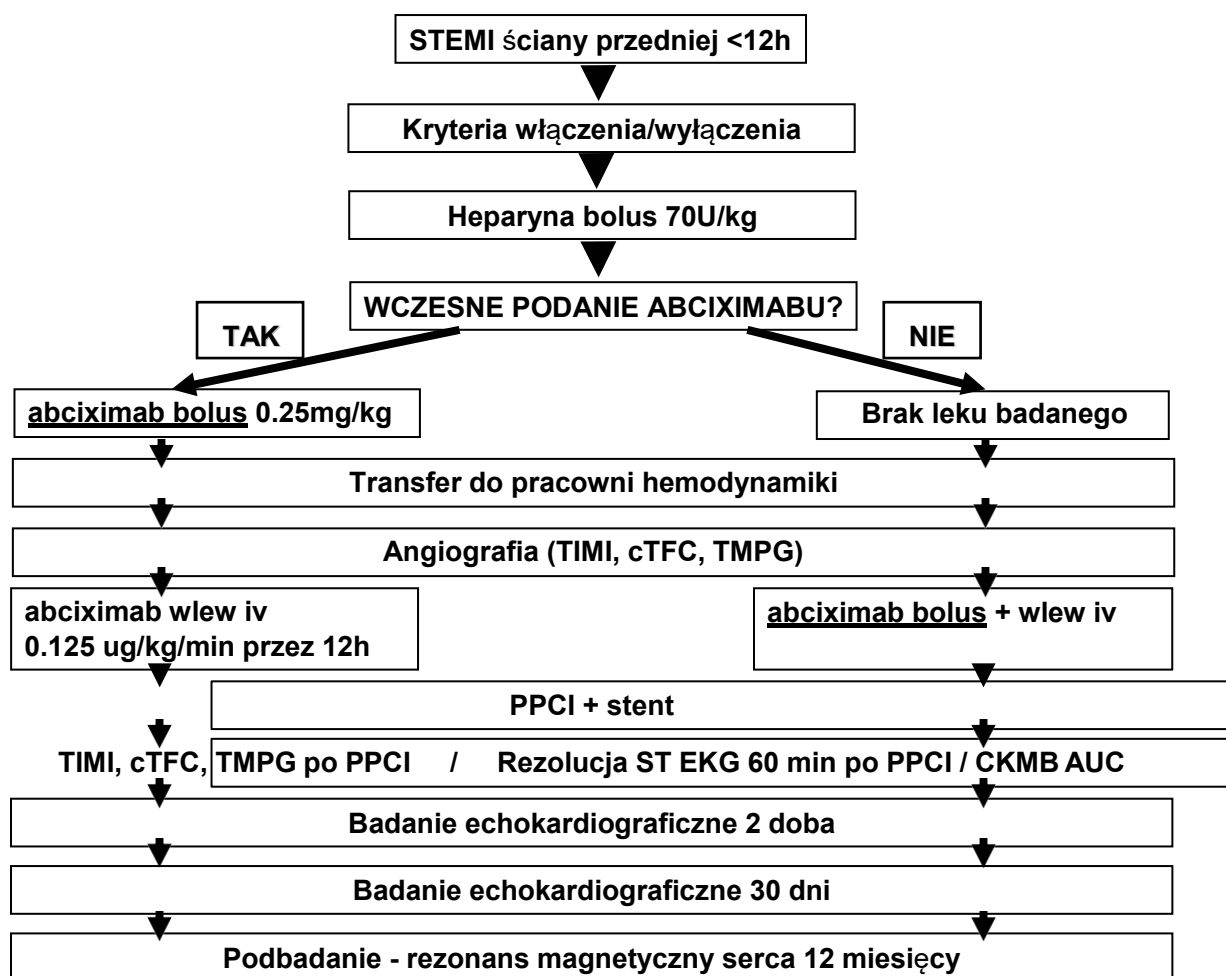
Po zabiegu u wszystkich pacjentów podawano aspirynę (75mg/d) oraz dodatkowo kłopidogrel (75 mg/d) lub tiklopidynę (500mg/d) przez 30 dni.

Zabiegi PPCI przeprowadzane były w oparciu o ogólnie przyjęte zalecenia. Przed zabiegiem PPCI kontrolowano wartość aktywowanego czasu krzepnięcia (ACT) i ewentualnie uzupełniano dawkę heparyny niefrakcjonowanej tak, aby wynosił on około 200-250 sekund.

Zalecano implantację stentu w zakresie tętnicy dozawałowej podczas zabiegów PPCI.

W przypadku stwierdzenia w koronarografii choroby wielonaczyniowej zabieg PPCI wykonywano jedynie w zakresie tętnicy dozawałowej. Kolejne etapy rewaskularyzacji wykonywano planowo w późniejszym terminie.

Skuteczny angiograficznie zabieg PPCI definiowany był jako zwężenie rezydualne poniżej 20% w przypadku implantacji stentu, (poniżej 30% w przypadku angioplastyki balonowej) po zabiegu przy jednoczesnym uzyskaniu napływu TIMI 3.



Rycina 1. Schemat badania.

### 3.3 Oceniane parametry

#### 3.3.1 Grupa badana. Charakterystyka demograficzna i kliniczna

Ocenie poddano charakterystykę demograficzną i kliniczną badanych grup. Analizowano występowanie czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca oraz wyjściowy stan kliniczny pacjentów. Badano następujące przedziały czasowe: od początku bólu zawałowego do włączenia do badania (podania leków w szpitalu rejonowym), od włączenia do badania do angiografii, od początku bólu do pierwszej inflacji cewnika balonowego, od początku bólu do podania abciximabu, od podania abciximabu do pierwszej inflacji cewnika balonowego.

#### 3.3.2 Badanie angiograficzne

Nagrania badania angiograficznego dokonywano według specjalnych zaleceń. W przypadku lewej tętnicy wieńcowej wykonywano nagrania w dwóch skosach (LAO

50/CRAN 20 i RAO 30/CAUD 20) w przypadku prawej tętnicy wieńcowej w jednym skosie (RAO 40). Sceny nagrywano, po co najmniej 30 sekundach od poprzedniego podania kontrastu, 25 klatek/sekundę, bez powiększenia. Nagrywano co najmniej 3 ewolucje serca po zniknięciu kontrastu z tętnicy nasierdziejowej.

Parametry angiograficzne analizowane były w Laboratorium Referencyjnym (Krakow Cardiovascular Research Institute, Kraków, Polska) przy użyciu oprogramowania NewQuant32 (Sanders Data Systems, Palo Alto, CA, USA). Osoby oceniające angiogramy były zaślepione, co do danych klinicznych pacjentów i zastosowanego schematu leczenia. Przepływ w tętnicy dozawałowej oceniano według skali TIMI (ang. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*) oraz poprzez ocenę skorygowanej wartości klatek według TIMI – cTFC (ang. *corrected TIMI frame count*). Perfuzję mikrokrażenia wieńcowego analizowano zgodnie z klasyfikacją TMPG (ang. *TIMI Myocardial Perfusion Grade*). Wszystkich pomiarów dokonywano zgodnie z zaproponowanymi wcześniej kryteriami (77, 78, 79). Oceniano obecność krążenia obocznego do tętnicy dozawałowej według skali Rentropa (80).

### **3.3.3 Rezolucja odcinka ST w EKG**

U badanych pacjentów wykonywano 12-sto odprowadzeniowy zapis EKG w następujących punktach czasowych: (1) wyjściowo w szpitalu rejonowym, (2) po przyjęciu do pracowni hemodynamiki, (3) natychmiast po zabiegu PPCI, (4) 60 minut po zabiegu PPCI. Rezolucję odcinka ST analizowano zgodnie z zaproponowanymi wcześniej kryteriami (81). Analizowano sumę uniesień odcinka ST 20 ms za punktem J w odprowadzeniach I, aVL, V1-V6. Porównywano zapis wyjściowy oraz zapis wykonany 60 minut po PPCI. Rezolucję ST oceniano według dwóch przyjętych modeli, uznając za pełną reperfuzję rezolucję powyżej 70% oraz w drugim modelu powyżej 50%. Ocenę elektrokardiograficzną prowadzono w sposób zaślepiony co do danych klinicznych pacjentów i przydziału do grup badanych.

### **3.3.4 Badanie echokardiograficzne**

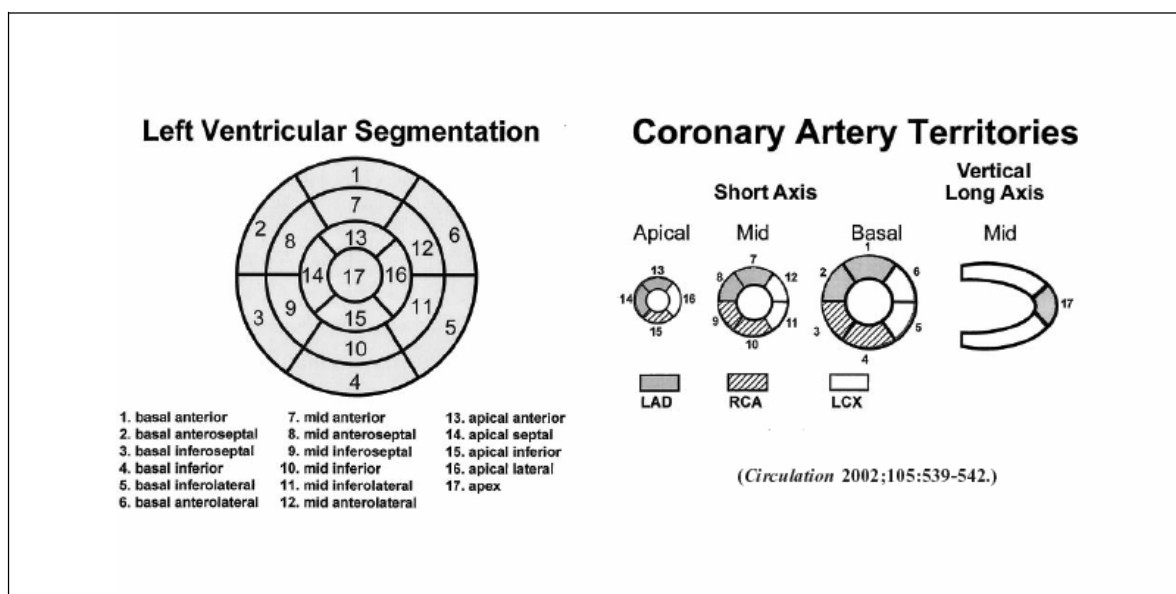
W badaniu echokardiograficznym (SONOS 5500 Agilent Technologies Inc.) oceniano frakcję wyrzutową, objętości końcoworozkurczową i końcowoskurczową lewej komory według zmodyfikowanej reguły Simpsona (82) w projekcjach koniuszkowych 2 i 4 jamowej wyjściowo (w 2 dobie zawału) oraz po 30 dniach. W przypadku rytmu zatokowego uśredniano wyniki z 3 pomiarów, a w przypadku migotania przedsionków z 5

pomiarów w każdej z projekcji. Objętości końcoworozkurczową i końcowoskurczową przedstawiano jako indeks po przeliczeniu na metr kwadratowy powierzchni ciała liczonej według reguły DuBois (83). Kurczliwość regionalną lewej komory serca oceniano według podziału na 17 segmentów przyznając odpowiednią liczbę punktów adekwatną do stopnia upośledzenia kurczliwości:

- 1- Kurczliwość prawidłowa (normokineza)
- 2- Hipokineza
- 3- Akineza
- 4- Dyskineza

Następnie wyliczano indeks regionalnej kurczliwości lewej komory dzieląc sumę uzyskanych punktów przez liczbę segmentów. Podział miokardium na segmenty przedstawia rycina 2.

Ocenę echokardiograficzną prowadzono w sposób zaślepiiony co do danych klinicznych pacjentów i przydziału do grup badanych.



Rycina 2. Podział segmentarny lewej komory serca stosowany w ocenie regionalnej kurczliwości lewej komory w badaniu echokardiograficznym. Według 84 pozycji piśmiennictwa.

### 3.3.5 Enzymatyczna ocena wielkości strefy zawału

U wszystkich pacjentów prowadzono analizę wielkości obszaru uszkodzonego miokardium poprzez ocenę pola pod krzywą aktywności CKMB (izoenzym kinazy fosfokreatynowej pochodzenia sercowego). Pomiarów CKMB dokonywano co 4 godziny w pierwszej i co 6 godzin w drugiej dobie zawału. W przypadku braku wyniku dla

pierwszego lub ostatniego pomiaru przyjmowano wartość zero. W przypadku braku wyniku w pośrednim punkcie czasowym stosowano interpolację liniową.

### **3.3.6 Ocena kliniczna**

Obserwacja kliniczna obejmowała okres 30 dni od zabiegu. Jako zgon przyjmowano śmierć pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny. Ponowny zawał serca definiowano jako nawrót bólu zawałowego (po jego uprzednim ustąpieniu) ze wzrostem CKMB o 50% w stosunku do badania poprzedniego lub w przypadku normalizacji enzymów co najmniej 2 krotnie powyżej normy lub/i ponowne zmiany w EKG (uniesienia ST w EKG lub pojawienie się nowych załamków Q). Oceniano również częstość ponownej rewaskularyzacji poszerzanego uprzednio naczynia. Za duże powikłania krwotoczne przyjęto krwawienie wewnątrzczaszkowe, krwawienie ze spadkiem hemoglobiny, o co najmniej 5 g/dl w stosunku do badania wyjściowego. Inne krwawienia niespełniające powyższych kryteriów uznawano za małe powikłania krwotoczne.

Oceniano również częstość powikłań w trakcie transportu do pracowni hemodynamiki, takich jak ciężkie komorowe zaburzenia rytmu, zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, wstrząs, zgon, powikłania krwotoczne. Niewydolność krążenia podczas hospitalizacji definiowano jako obecność typowych zmian osłuchowych nad co najmniej jedną trzecią pól płucnych, które nie ustępowały po kaszlu lub obecność cech zastoju w krążeniu płucnym w radiogramie klatki piersiowej.

### **3.3.7 Podbadanie z zastosowaniem rezonansu magnetycznego.**

Poza głównymi analizami badania u części pacjentów zaplanowano wykonanie badania rezonansu magnetycznego serca po 12 miesiącach. Do podbadania włączano kolejnych chorych tak by w każdej z badanych grup osiągnąć liczebność 14 pacjentów. Za kryteria wyłączenia z podbadania przyjęto: zgon lub ponowny zawał serca, klaustrofobia, stan po wszczepieniu kardiostymulatora/ICD, brak zgody pacjenta.

Badania wykonywano aparatem 1,5 Tesla (GE Signa EXCITE) z zastosowaniem cewki powierzchniowej TORSOPA. Badano wielkość strefy zawału, objętości i frakcję wyrzutową lewej komory. Podobnie jak w badaniu echokardiograficznym indeksy objętości lewej komory serca uzyskiwano zgodnie z regułą DuBois (83). Objętości lewej komory serca i frakcję wyrzutową oceniano w technice “steady-state free-precession technique” (FIESTA- szybkie obrazowanie wykorzystujące akwizycję w stanie ustalonym). Obrazy późnego kontrastowania uzyskiwano 15-20 minut po podaniu

podwójnego bolusu gadolinium (0.2 mmol/kg) z zastosowaniem sekwencji „inversion recovery gradient-echo”. Czas inwersji dobierano indywidualnie, by uzyskać wygaszenie sygnału zdrowego miokardium. Analizę ilościową obrazów przeprowadzono przy użyciu specjalistycznego oprogramowania (MASS, Medis). Wielkość strefy zawału wyrażono jako procent masy lewej komory serca.

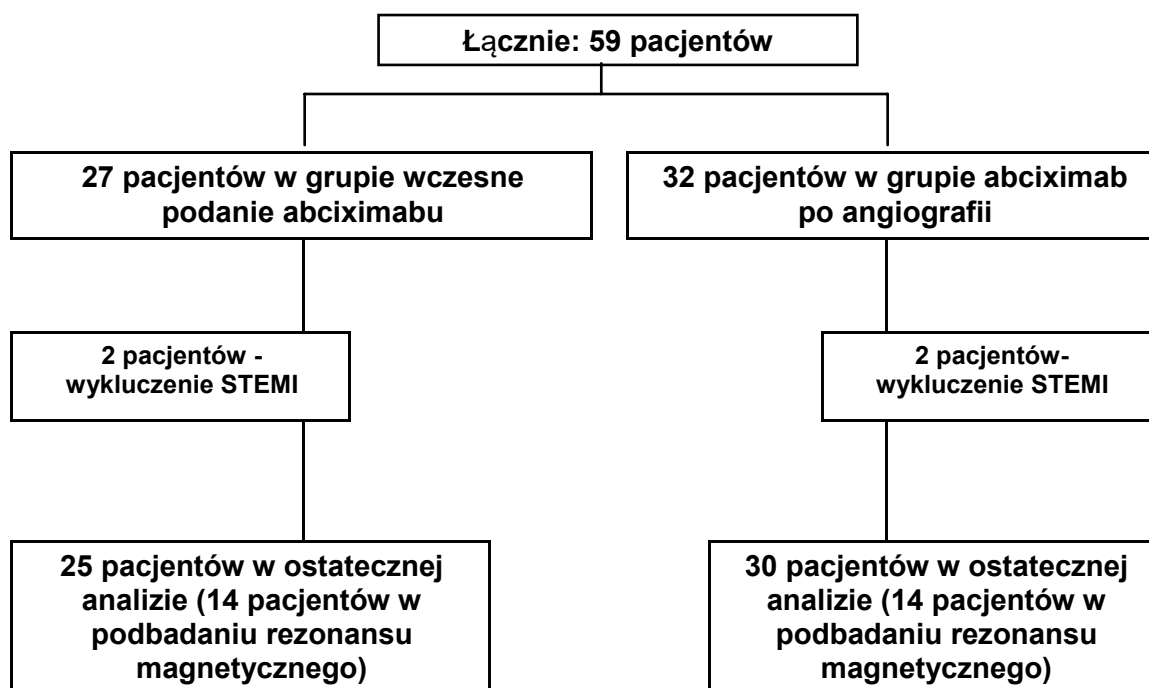
#### **4 Metody statystyczne**

Wyniki przedstawiono jako średnie  $\pm$  odchylenie standardowe lub jako odsetek pacjentów. Zmienne ciągłe i dychotomiczne analizowano odpowiednio testem par Wilcozona, testem U Mann-Whitney’a, testem Kruskala-Wallisa oraz testem dokładnym Fishera. Korelacje pomiędzy zmiennymi oceniano metodą R Spearmana. Analizę wieloczynnikową prowadzono metodą regresji logistycznej dla punktów końcowych badania, dla których stwierdzono istotną statystycznie różnicę w analizie jednoczynnikowej. Za istotną statystycznie przyjęto wartość  $p < 0.05$ .

#### **5 Wyniki**

##### **5.1 Grupa badana. Charakterystyka demograficzna i kliniczna**

Do badania włączono 59 pacjentów. U 27 pacjentów abciximab podano w szpitalu rejonowym przed rozpoczęciem transportu (Grupa WA), a u 32 w pracowni hemodynamiki przed zabiegiem PPCI (Grupa PA). U 4 pacjentów (po 2 z każdej z grup) na podstawie badania angiograficznego, markerów uszkodzenia miokardium oraz kolejnych zapisów EKG wykluczono rozpoznanie zawału mięśnia sercowego i wykluczono z analizy danych. Ostatecznie ocenie poddano wyniki 55 pacjentów (25 w grupie WA i 30 w grupie PA) (Rycina 3).



Rycina 3. Wynik rekrutacji pacjentów.

Nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystyce klinicznej i demograficznej pomiędzy badanymi grupami (Tabela I). Czas od początku bólu zawałowego do włączenia do badania (podania leków w szpitalu rejonowym), od włączenia do badania do angiografii oraz od początku bólu do pierwszej inflacji cewnika balonowego był zbliżony w obu grupach. Czas od początku bólu do podania abciximabu był istotnie krótszy w grupie WA niż w grupie PA. Czas od podania abciximabu do pierwszej inflacji cewnika balonowego był istotnie dłuższy w grupie WA niż w grupie PA (Tabela II). W okresie obserwacji badane grupy nie różniły się istotnie pod względem stosowanej farmakoterapii. Preparaty kwasu acetylosalicylowego były stosowane u wszystkich pacjentów. Tienopirydyny były stosowane przez co najmniej miesiąc od zabiegu PPCI u wszystkich pacjentów, u których wszczepiono stent wieńcowy. Stwierdzono podobną częstość stosowania -blokerów, inhibitorów konwertazy angiotensyny, diuretyków, antagonistów aldosteronu, statyn w badanych grupach.

Tabela I. Charakterystyka demograficzna i kliniczna.

	Grupa WA (n=25)	Grupa PA (n=30)	p=
Wiek (lata)	61±10.6	57.2±11.3	NS
Płeć męska (%)	80	90	NS
ChNS w wywiadzie (%)	28	23.3	NS
Cukrzyca (%)	12	13.3	NS
Nadciśnienie tętnicze (%)	48	50	NS
Hypercholesterolemia (%)	48	43.3	NS
Palenie tytoniu (%)	56	53.3	NS
Skurczowe CTK (mmHg)	138±18	137±18	NS
Rozkurczowe CTK (mmHg)	88±10	89±12	NS
Częstość rytmu serca (1/minuta)	79±10	79±12	NS
Klasa I wg Killipa-Kimballa (%)	84	83.3	NS
Klasa II wg Killipa-Kimballa (%)	16	16.7	NS

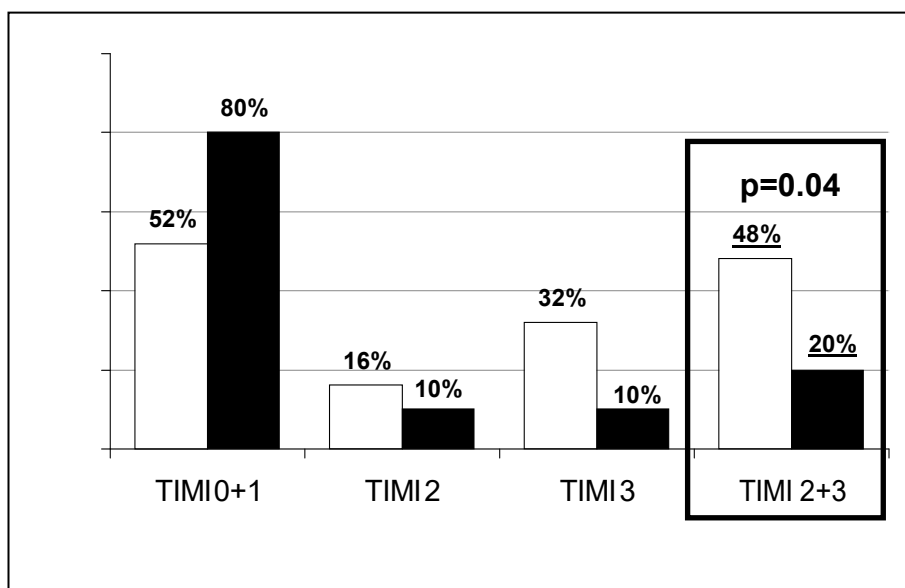
ChNS – choroba niedokrwienna serca, CTK- ciśnienie tętnicze krwi

Tabela II. Przedziały czasowe.

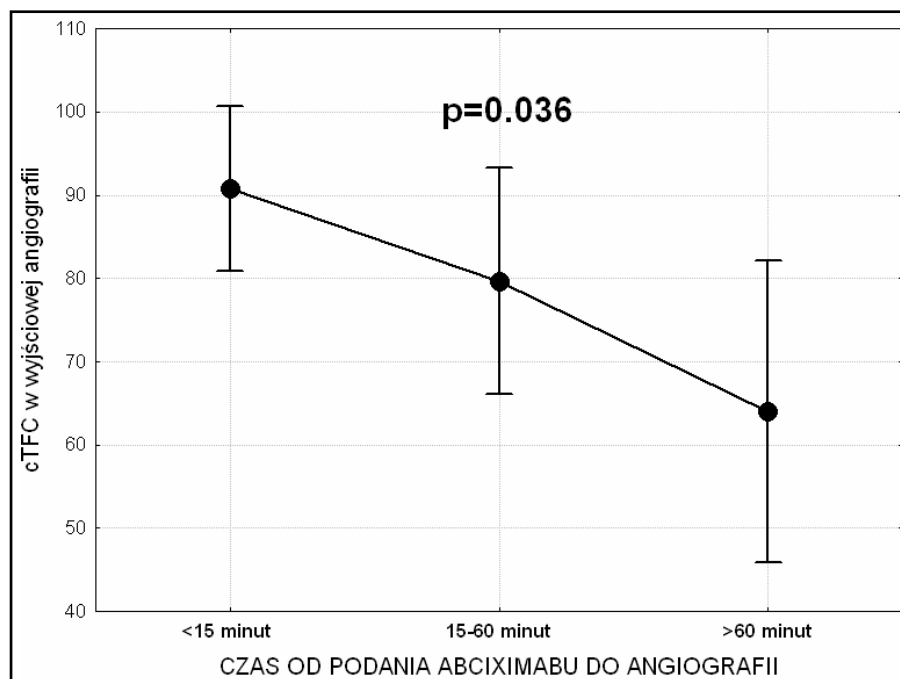
	Grupa WA (n=25)	Grupa PA (n=30)	p=
Czas od początku bólu zawałowego do włączenia do badania (podania leków w szpitalu rejonowym) (minuty)	146±123	153±106	NS
Czas od włączenia do badania do angiografii (minuty)	61±21	65±26	NS
Czas od początku bólu do pierwszej inflacji cewnika balonowego (minuty)	226±131	227±107	NS
Czas od początku bólu do podania abciximabu (minuty)	141±116	219±108	0.0003
Czas od podania abciximabu do pierwszej inflacji cewnika balonowego (minuty)	80±20	8±5	<0.00001

## 5.2 Analiza angiograficzna

Analiza angiograficzna wykazała istotnie wyższą częstość drożnej tętnicy dozawałowej (TIMI 2+3) oraz lepszy napływ do IRA oceniany według cTFC w wyjściowej angiografii w grupie WA (Grupa WA vs Grupa PA: TIMI 2+3: 48% vs 20%,  $p=0.04$ ; cTFC:  $71.8 \pm 33$  vs  $90.8 \pm 22.3$ ,  $p=0.02$ ) (Rycina 4). Ponadto stwierdzono istotną zależność pomiędzy czasem od podania abciximabu do angiografii a stopniem drożności tętnicy dozawałowej. Im wcześniej podany był lek tym lepszy był przepływ w naczyniu oceniany za pomocą ilości skorygowanych klatek według TIMI (cTFC) (Rycina 5). Nie stwierdzono istotnej różnicy w reperfuzji mikrokążenia ocenianej według skali TMPG przed PPCI.



Rycina 4. Drożność tętnicy dozawałowej w wyjściowym badaniu angiograficznym. Ocena według klasyfikacji TIMI. Grupa WA – słupki białe, Grupa PA – słupki czarne.



Rycina 5. Zależność czasu od podania abciximabu do angiografii a drożności tętnicy dozawałowej ocenianej według skali cTFC.

Częstość występowania krążenia obocznego do tętnicy dozawałowej oraz jego stopień według skali Rentropa były zbliżone w obu grupach (Grupa WA vs Grupa PA: Obecność krążenia obocznego: 16% vs 16.6%;  $p=NS$ . redni stopień wg skali Rentropa u pacjentów z obecnym krążeniem obocznym: 1.5 vs 1.2 punktu;  $p=NS$ ). Skuteczny zabieg PPCI wykonano u 88% pacjentów w grupie WA i 86.7% pacjentów w grupie PA ( $p=NS$ ). Stent implantowano u 88% pacjentów w grupie WA i 93.3% pacjentów w grupie PA ( $p=NS$ ). Badane grupy nie różniły się w zakresie parametrów angiograficznych (TIMI, cTFC, TMPG) po zabiegu PPCI. Wyniki analizy angiograficznej przedstawia tabela III.

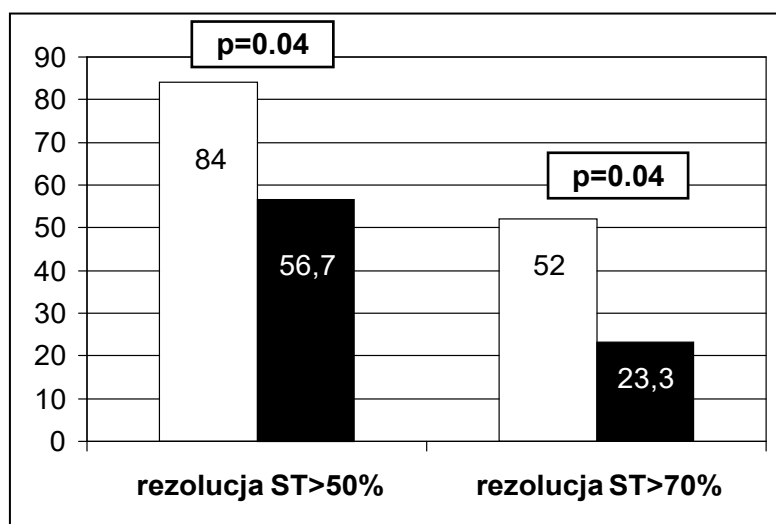
Tabela III. Analiza angiograficzna.

	Grupa WA (n=25)	Grupa PA (n=30)	p=
TIMI przed PPCI (%)			
0+1	52	80	
2	16	10	
3	32	10	0.06
2+3	48	20	0.04
TMPG 2+3 przed PPCI (%)	32	13.3	NS
cTFC przed PPCI	71.8±33	90.8±22.3	0.02
TIMI po PPCI (%)			
0+1	4	0	
2	8	13.3	
3	88	86.7	NS
TMPG 2+3 po PPCI (%)	72	66.7	NS
TMPG 3 po PPCI (%)	52	36.7	NS
cTFC po PPCI	28.8±20.6	30.4±24.1	NS
IRA LAD (%)	100	100	NS
Wielonaczyniowa choroba wieńcowa (%)	36	40	NS
Krążenie oboczne do IRA (%)	16	16.6	NS
Krążenie oboczne do IRA wg skali Rentropa (średnia)	1.5	1.2	NS
Implantacja stentu (%)	88	93.3	NS

IRA- Tętnica dozawałowa, PPCI – Zabieg pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej, LAD- gałąź międzykomorowa przednia lewej tętnicy wieńcowej

### 5.3 Analiza elektrokardiograficzna

Wielkość sumy uniesień odcinka ST w wyjściowym zapisie EKG była zbliżona w obu grupach (Grupa WA vs Grupa PA:  $20 \pm 12$  mm vs  $18 \pm 10$  mm,  $p=NS$ ). W grupie WA stwierdzono istotnie wyższy odsetek rezolucji odcinka ST > 70% (Grupa WA vs Grupa PA: 52% vs 23.3%,  $p=0.04$ ) oraz > 50% (Grupa WA vs Grupa PA: 84% vs 56.7%,  $p=0.04$ ) w 60 minucie po PPCI (rycina 6).



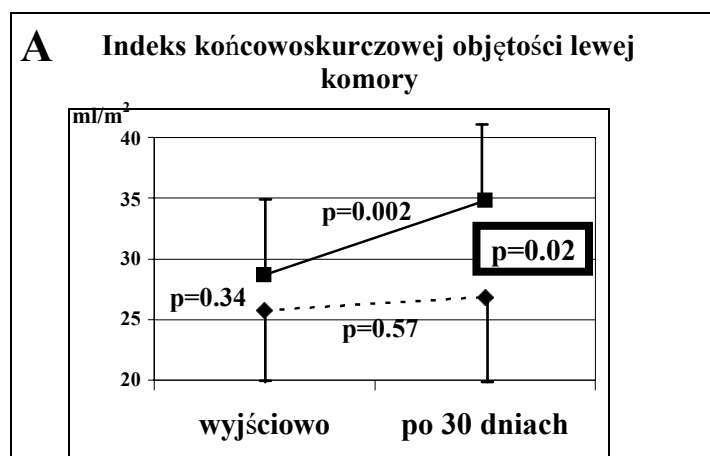
Rycina 6. Rezolucja odcinka ST w EKG oceniana w 60 minut po zabiegu PCI. Grupa WA – słupki białe, Grupa PA – słupki czarne.

### 5.4 Analiza echokardiograficzna

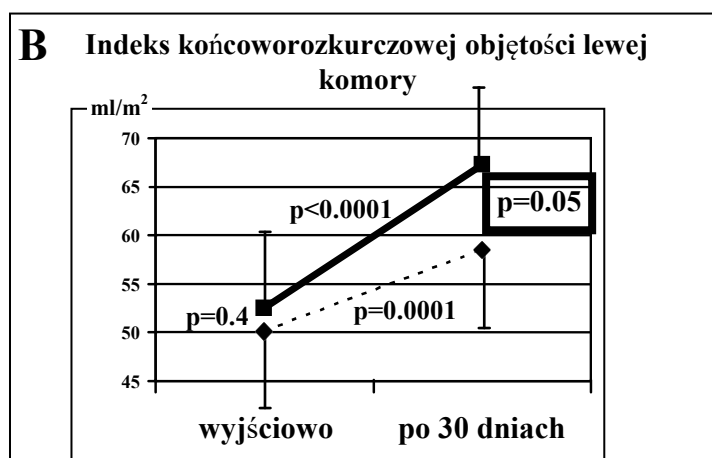
Nie stwierdzono istotnych różnic indeksów objętości końcoworozkurczowej (LVEDVI;  $\text{ml/m}^2$ ) i końcowoskurczowej (LVESVI;  $\text{ml/m}^2$ ) oraz frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF; %) w wyjściowym badaniu echokardiograficznym. Po 30 dniach w grupie WA nie stwierdzono istotnego przyrostu LVESVI, natomiast w grupie PA wzrost objętości był istotny statystycznie i powodował znamiennej różnicę pomiędzy badanymi grupami. W obu grupach stwierdzono istotny przyrost LVEDVI. W grupie PA był on bardziej nasilony, co powodowało różnicę ( $p=0.05$ ) pomiędzy grupami po 30 dniach. W obu grupach obserwowano istotny przyrost LVEF w obserwacji 30-to dniowej w stosunku do badania wyjściowego, jednak różnica pomiędzy badanymi grupami po 30-tu dniach była niezamienna statystycznie ( $p=0.09$ ) (Tabela IV; Rycina 7). Stopień regionalnej kurczliwości mięśnia lewej komory (WMSI) był zbliżony w obu grupach w badaniu wyjściowym, natomiast w obserwacji 30-to dniowej stwierdzono lepszą (trend) kurczliwość regionalną lewej komory w grupie WA ( $p=0.06$ ).

Tabela IV. Badanie echokardiograficzne.

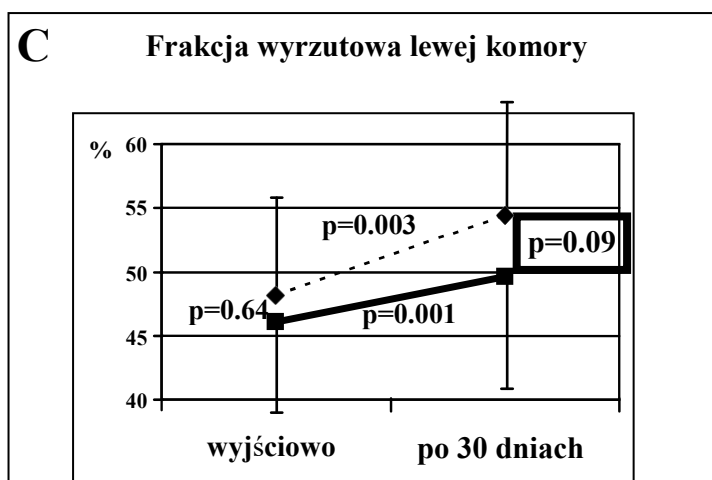
	Grupa WA (n=25)	Grupa PA (n=30)	p=
ESVI wyjściowe (ml/m <sup>2</sup> )	25.7±8.1	28.7±9.2	NS
ESVI po 30 dniach (ml/m <sup>2</sup> )	26.8±10.5	34.8±12.6	0.02
EDVI wyjściowe (ml/m <sup>2</sup> )	50.1±5.3	52.5±9.7	NS
EDVI po 30 dniach (ml/m <sup>2</sup> )	58.3±10.1	67.3±16.2	0.05
EF wyjściowe (%)	48.1±12.7	46.2±10.1	NS
EF po 30 dniach (%)	54.4±12.4	49.6±9.4	0.09
WMSI wyjściowe	1.73±0.3	1.86±0.29	NS
WMSI po 30 dniach	1.54±0.4	1.72±0.35	0.06



Rycina 7. Panel A. Badanie echokardiograficzne. Indeks końcowoskurczowej objętości lewej komory serca wyjściowo i po 30 dniach. Grupa WA – linia przerywana. Grupa PA– linia ciągła.



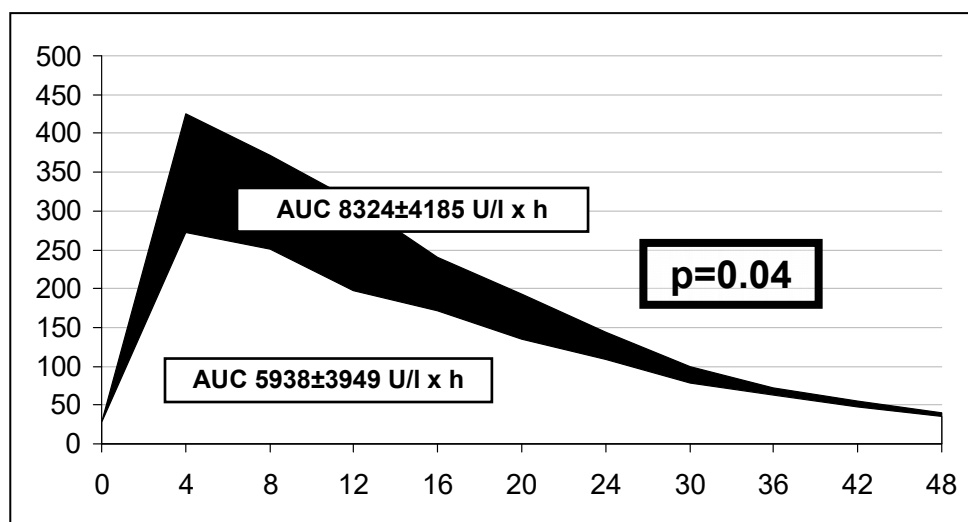
Rycina 7. Panel B. Badanie echokardiograficzne. Indeks końcoworozkurczowej objętości lewej komory serca wyjściowo i po 30 dniach. Grupa WA – linia przerywana. Grupa PA – linia ciągła.



Rycina 7. Panel C. Badanie echokardiograficzne. Frakcja lewej komory serca wyjściowo i po 30 dniach. Grupa WA – linia przerywana. Grupa PA – linia ciągła.

## 5.5 Analiza enzymatyczna

Analiza pola pod krzywą (AUC ang. *area under curve*) uwalniania CKMB wykazała istotnie większy obszar zawału w grupie PA (grupa WA vs grupa PA:  $5938 \pm 3949$  vs  $8324 \pm 4185$  U/l x h;  $p=0.04$ ) (Rycina 8).



Rycina 8. Wielkość pola pod krzywą CK MB w ciągu pierwszych 48 godzin po PCI. Grupa WA – pole białe, Grupa PA – pole czarne.

## 5.6 Powikłania w czasie transportu. Obserwacja kliniczna

Badane grupy nie różniły się istotnie pod względem powikłań w trakcie transportu. U jednego pacjenta (3.3%) z grupy PA doszło podczas transportu do zatrzymania krążenia w mechanizmie migotania komór. Podobnie u jednego pacjenta z grupy WA (4%) i jednego z grupy PA (3.3%) doszło do zatrzymania krążenia w tym mechanizmie w trakcie przyjęcia w pracowni hemodynamiki. Wszystkich pacjentów skutecznie defibrylowano. Nie stwierdzono innych niekorzystnych zdarzeń klinicznych w trakcie transportu. Podczas hospitalizacji po zabiegu PPCI u 12% pacjentów grupy WA i 23.3% pacjentów grupy PA stwierdzano cechy niewydolności krążenia wymagającej zastosowania dożylnych diuretyków lub/i amin presyjnych ( $p=0.3$ ). U jednego pacjenta (4%) z grupy WA zastosowano dodatkowo kontrapulsację wewnątrzaoortalną. W okresie obserwacji nie stwierdzono zgonu, ponownego zawału serca oraz konieczności ponownej rewaskularyzacji w badanych grupach.

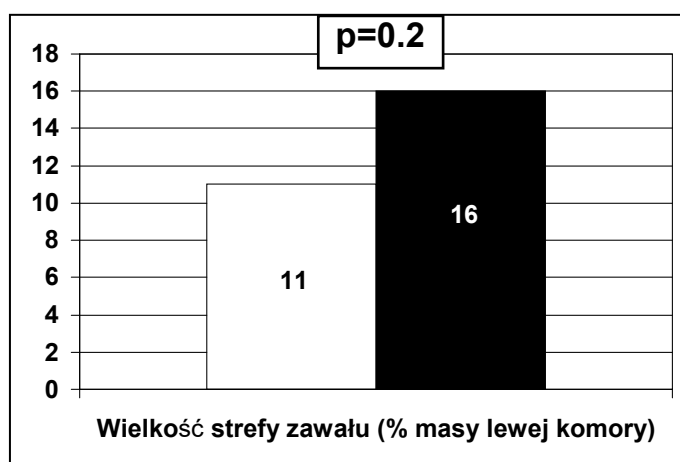
## 5.7 Powikłania krwotoczne

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości powikłań krwotocznych pomiędzy badanymi grupami. W obu grupach nie stwierdzono krwotoków wewnątrzczaszkowych. U jednego pacjenta w grupie WA (4%) obserwowano duże powikłanie krwotoczne w postaci krwawienia z przewodu pokarmowego, które wystąpiło po PPCI. Chory wymagał przetoczenia masy erytrocytarnej. Na podstawie badania gastroscopowego rozpoznano zespół Mallory-Weissa. W grupie PA nie obserwowano dużych powikłań krwotocznych. W grupie WA u dwóch pacjentów obserwowano obecność krwaka w miejscu wkłucia (8%). W grupie PA u jednego pacjenta (3.3%) stwierdzono krwawienie z dziąseł i u dwóch pacjentów obecność krwaka w miejscu wkłucia (6.6%). Wymienione powikłania miejscowe nie wymagały przetoczenia krwi oraz dodatkowych zabiegów.

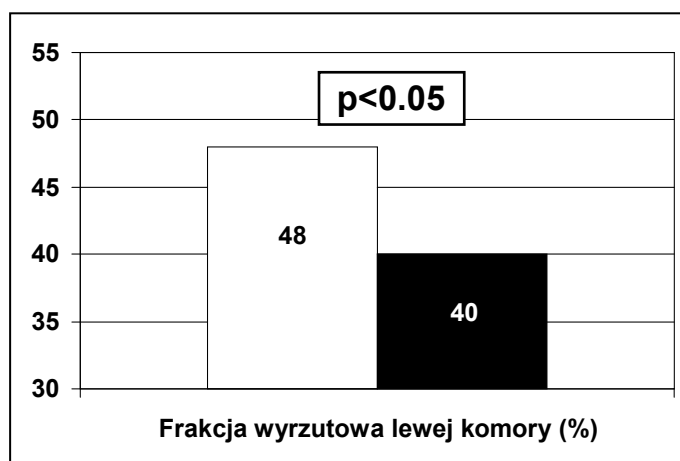
## 5.8 Podbadanie z zastosowaniem rezonansu magnetycznego serca.

Do podbadania z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego serca włączono 28 pacjentów (po 14 z każdej z badanych grup). Charakterystyka badanych podgrup nie różniła się pod względem parametrów demograficznych i klinicznych. Podobnie nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy pacjentami włączonymi i niewłączonymi do podbadania.

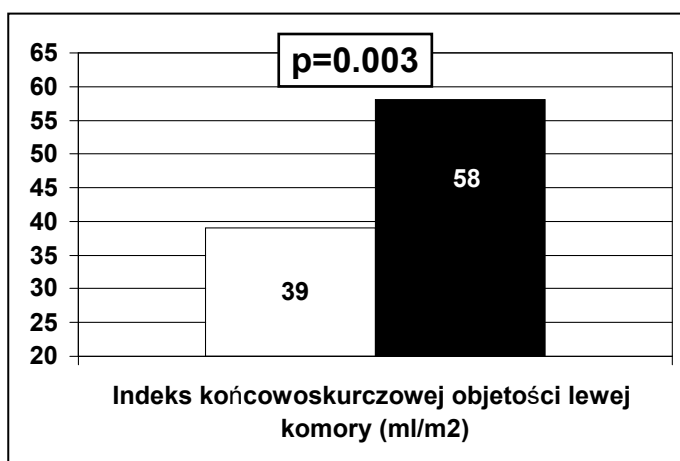
Stwierdzono istotną różnicę w indeksach objętości końcoworozkurczowej i końcowoskurczowej lewej komory serca oraz frakcji wyrzutowej lewej komory na korzyść grupy WA (rycina 9, panele A-D).



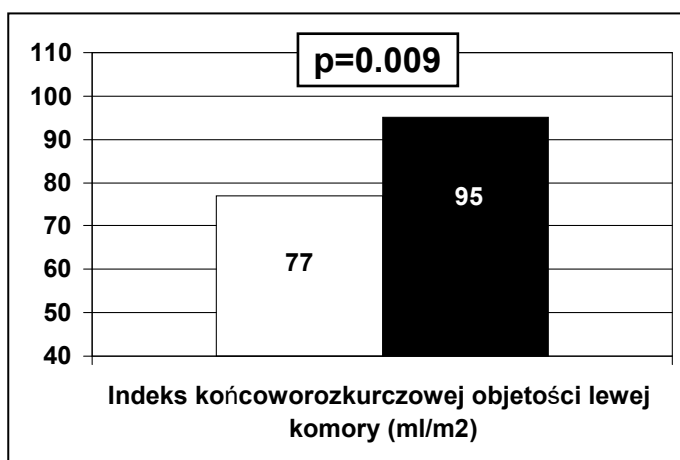
Rycina 9. Panel A. Badanie rezonansu magnetycznego. Wielkość strefy zawału w badaniu późnego kontrastowania po 12 miesiącach. Grupa WA – słupki białe, Grupa PA – słupki czarne.



Rycina 9. Panel B. Badanie rezonansu magnetycznego. Frakcja wyrzutowa lewej komory po 12 miesiącach. Grupa WA – słupki białe, Grupa PA – słupki czarne.



Rycina 9. Panel C. Badanie rezonansu magnetycznego. Indeks objętości końcowoskurczowej lewej komory po 12 miesiącach. Grupa WA – słupki białe, Grupa PA – słupki czarne.



Rycina 9. Panel D. Badanie rezonansu magnetycznego. Indeks objętości końcoworozkurczowej lewej komory po 12 miesiącach. Grupa WA – słupki białe, Grupa PA – słupki czarne.

## 5.9 Analiza wieloczynnikowa

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wieloczynnikowej przeprowadzonej dla punktów końcowych badania.

### Drożność tętnicy dozawałowej przed PPCI (TIMI 2+3).

Jedynym niezależnym czynnikiem mającym wpływ na drożność tętnicy dozawałowej w wyjściowej angiografii było wczesne podanie abciximabu przed transportem do pracowni hemodynamiki (Tabela V).

Tabela V. Analiza wieloczynnikowa dla drożności tętnicy dozawałowej w wyjściowej angiografii.

	OR	p	95% CI	
Płeć	1.363578	0.7	0.2737932	6.791058
Wiek	1.007842	0.7	0.9534639	1.065321
Wczesne podanie abciximabu	3.748243	0.036	1.092254	12.8627

### Rezolucja odcinka ST > 50% w 60 minut po PPCI.

Czynniki mające wpływ na obecność rezolucji odcinka ST > 50% w 60 minut po PPCI były: wczesne podania abciximabu, wartość TMPG po zabiegu PPCI, wartość cTFC po zabiegu PPCI (Tabela VI).

Tabela VI. Analiza wieloczynnikowa dla rezolucji odcinka ST>50% w EKG 60 minut po PPCI.

	OR	p	95% CI	
Płeć	5.726942	0.2	0.3877377	84.58775
Wiek	1.060882	0.13	0.9834879	1.144366
Wczesne podanie abciximabu	15.32213	0.017	1.61474	145.3903
TMPG po PPCI	8.255371	0.003	2.017813	33.77475
cTFC po PPCI	1.085471	0.017	1.014579	1.161315

### Wielkość uszkodzenia miokardium oceniana krzywą wyrzutu CK MB.

W analizie wieloczynnikowej drożność tętnicy dozawałowej w wyjściowej angiografii oraz rezolucja odcinka ST w EKG >50% 60 minut po PPCI były niezależnymi czynnikami wpływającymi na wielkość strefy zawału ocenianą enzymatycznie (Tabela VII).

Tabela VII. Analiza wieloczynnikowa dla pola pod krzywą CK MB – enzymatyczna ocena wielkości strefy zawału.

	Coef.	p	95% CI
Płeć	767.51	0.6	-1940.229 3475.249
Wiek	19.36685	0.7	-68.17491 106.9086
Wczesne podanie abciximabu	-404.4539	0.7	-2527.292 1718.384
Drożna IRA w wyjściowej angiografii (TIMI 2+3)	-5003.22	<0.0001	-7167.196 -2839.245
Rezolucja ST>50%	-2942.32	0.008	-5074.512 -810.128

Indeks końcowo-skurczowej objętości lewej komory w badaniu echokardiograficznym po 30 dniach.

W badanym modelu zidentyfikowano następujące czynniki mające wpływ na wielkość remodelingu lewej komory ocenianym poprzez indeks końcowo-skurczowej objętości lewej komory w badaniu echokardiograficznym po 30 dniach: wczesne podanie abciximabu, drożną IRA w wyjściowej angiografii, napływ do IRA po PPCI wg cTFC (Tabela VIII).

Tabela VIII. Analiza wieloczynnikowa indeksu końcowoskurczowej objętości lewej komory serca w badaniu po 30 dniach.

	Coef.	P	95% CI
Płeć	2.857599	0.603	-8.295013 14.01021
Wiek	.246218	0.161	-.1041607 .5965967
Wczesne podanie abciximabu	-9.633549	0.032	-18.36813 -.8989695
Drożna IRA w wyjściowej angiografii (TIMI 2+3)	-19.49863	0.034	-37.44215 -1.555114
Napływ do IRA po PPCI wg skali cTFC	-.2704775	0.035	-.5209781 -.0199769

*Model standaryzowany na: cukrzycę, palenie tytoniu, obecność choroby wielonaczyniowej, krążenie oboczne do IRA, rezolucję od ST po PPCI, pole pod krzywą CK-MB.*

### 5.10 Wczesna drożność tętnicy dozawałowej a wyniki badania.

Jak wykazano wczesne podanie abciximabu było niezależnym czynnikiem wpływającym na drożność tętnicy dozawałowej w wyjściowej angiografii w analizie wieloczynnikowej. Obecność lub brak wczesnej drożności tętnicy dozawałowej wykazywał związek z innymi wynikami badania. Stwierdzono istotną korelację pomiędzy stopniem przepływu w tętnicy dozawałowej w wyjściowej angiografii wyrażoną w skali TIMI a:

- Wielkością rezolucji odcinka ST w EKG 60 minut po PPCI ( $r=0.4$ ;  $p=0.01$ ),
- Enzymatyczną (CK MB) wielkością strefy zawału ( $r= -0.51$ ;  $p=0.0001$ ),
- Indekssem końcowoskurczowej objętości lewej komory po 30 dniach w badaniu echokardiograficznym ( $r= -0.4$ ;  $p=0.004$ ),
- Frakcją wyrzutową po 30 dniach w badaniu echokardiograficznym ( $r=0.48$ ;  $p=0.0003$ ),
- Indekssem regionalnej kurczliwości lewej komory po 30 dniach w badaniu echokardiograficznym ( $r= -0.46$ ;  $p=0.0006$ ).

Podobnie w podbadaniu z oceną wielkości strefy zawału i funkcji lewej komory serca w badaniu rezonansu magnetycznego po jednym roku stwierdzono istotną korelację pomiędzy wczesną drożnością tętnicy dozawałowej a:

- Wielkością strefy zawału w badaniu późnego kontrastowania ( $r= -0.56$ ;  $p=0.005$ )
- Frakcją wyrzutową lewej komory serca ( $r=0.68$ ;  $p=0.0003$ )
- Indekssem objętości końcowoskurczowej lewej komory serca ( $r=-0.4$ ;  $p<0.05$ )

## 6 Omówienie wyników

W przedstawionym badaniu wykazano, iż wczesne podanie abciximabu przed transportem pacjenta do pracowni hemodynamiki jest bezpieczne i wiąże się z wyższą częstością drożnej tętnicy dozawałowej przed zabiegiem PPCI, z lepszą rezolucją odcinka ST po PPCI pomimo podobnej bezpośredniej skuteczności zabiegu na poziomie nasierdżowym, mniejszym stopniem uszkodzenia miokardium ocenianym polem pod krzywą wyrzutu CK-MB, a także ze zmniejszonym remodelingiem lewej komory serca w obserwacji 30-to dniowej i ze zmniejszonym remodelingiem i lepszą frakcją wyrzutową lewej komory serca w obserwacji 12-to miesięcznej.

### 6.1 Grupa badania. Schemat leczenia.

Istotną różnicą omawianej pracy w stosunku do poprzednio prowadzonych badań oceniających wyniki wczesnego podania abciximabu jest charakter badanej grupy. Do badania wybraliśmy homogeną populację pacjentów z pierwszym zawałem serca ściany przedniej, a zatem sytuację, w której potencjalny obszar uszkodzenia mięśnia sercowego w wyniku zawału oraz pozawałowy remodeling lewej komory serca może być największy. W takiej populacji wysokiego ryzyka spodziewaliśmy się największych korzyści z wczesnego podania abciximabu. Jednocześnie wykluczenie wcześniej przebytych zawałów serca pozwoliło na dokładniejszą ocenę wpływu badanej terapii na funkcję lewej komory serca. Należy zaznaczyć, iż w dotychczasowych badaniach z wczesnym podaniem abciximabu odsetek pacjentów ze STEMI ściany przedniej wynosił jedynie około 35-45% całej badanej grupy (65, 66, 67, 68).

Schemat leczenia zastosowanego w badaniu oraz dobór szpitali współpracujących umożliwił uzyskanie istotnego opóźnienia czasowego od podania abciximabu do angiografii (średnio 61 minut) oraz od podania abciximabu do pierwszej inflacji cewnika balonowego (średnio 80 minut). Pozwoliło to na pełne rozwinięcie działania leku jeszcze przed rozpoczęciem leczenia zabiegowego a z drugiej strony na skrócenie czasu od początku bólu do podania badanego leku. W poprzednio prowadzonych badaniach opóźnienie od podania abciximabu do leczenia inwazyjnego było różne w zależności od miejsca, w którym włączano pacjenta do badania. Potencjalne miejsca wczesnego podania leku to szpitale nieposiadające pracowni hemodynamiki i współpracujące z ośrodkiem kardiologii inwazyjnej (jak w przypadku omawianego badania), karetki pogotowia czy wreszcie izby przyjęć szpitali z pracownią hemodynamiki. Jak wykazano w omawianym badaniu oraz w badaniu TITAN TIMI-34 (tu z zastosowaniem eptifibatidu) im dłuższy

czas działania leku tym wyższa częstość drożności tętnicy dozawałowej (71). Wskazane wydaje się być zatem jak najwcześniejsze podanie tej grupy leków u pacjentów kierowanych do pracowni hemodynamiki. Należy zaznaczyć, iż dotychczasowe doświadczenia opierają się głównie na założeniu transferu pacjentów w ramach zalecanych w wytycznych opóźnień czasowych do pierwszej inflacji cewnika balonowego, czyli ze spodziewanym opóźnieniem do PPCI nieprzekraczającym 90 minut. Dane dotyczące efektywności takiej terapii przy istotnie dłuższych czasach transportu nie są znane. Duże oczekiwania związane są z badaniem FINESSE, gdzie w jednym z ramion badany jest model wczesnego podania abciximabu (45). Poza podaniem dożylnego inhibitora receptora GP IIb/IIIa w szpitalach rejonowych cenną koncepcją wydaje się być jego podanie na poziomie karetki pogotowia. Możliwe jest tu połączenie dwóch koncepcji: wczesnego podania farmakoterapii przed leczeniem inwazyjnym oraz bezpośredni transport pacjenta z miejsca wezwania do pracowni hemodynamiki z pominięciem izby przyjęć szpitala rejonowego. Wątpliwości wciąż budzi problem prawidłowego rozpoznania STEMI i kwalifikacji do podania leków, zwłaszcza w dobie zastąpienia lekarzy w karetkach pogotowia ratunkowego przez ratowników medycznych. Tu pomocne mogą stać się systemy szybkiej, opartej o defibrylator i telefon GSM transmisji zapisu EKG. Ułatwiają one konsultację pacjenta przez lekarza w pracowni hemodynamiki, usprawniają i podnoszą jakość kwalifikacji do pilnej diagnostyki inwazyjnej (85, 86). Kolejne zagadnienie logistyczne wiąże się ze sposobem podania abciximabu. Jak wiadomo lek ten podawany jest standardowo w bolusie z następowym 12 godzinnym wlewem dożylnym. W omawianym badaniu celem ograniczenia dodatkowych opóźnień zdecydowano o podaniu jedynie bolusa przed transportem do pracowni hemodynamiki. Wlew dożylny, który z uwagi na konieczność przygotowania pompy infuzyjnej mógłby generować dodatkowe opóźnienia na poziomie szpitala rejonowego czy karetki pogotowia podłączano na miejscu w pracowni hemodynamiki. Z punktu widzenia skuteczności działania leku postępowanie takie jest możliwe, ponieważ większość leku podawane jest w bolusie a wlew ma jedynie podtrzymywać odpowiedni poziom zahamowania płytek krwi. Przy obserwowanych opóźnieniach czasowych bolus jest w stanie zabezpieczyć pacjenta na cały czas transportu do pracowni hemodynamiki. Należy zaznaczyć, iż są również badania, w których podawano wlew przed transportem, natychmiast po podaniu bolusa (65, 66).

## 6.2 Wczesna drożność tętnicy dozawałowej.

Najbardziej rozpowszechnionym narzędziem oceny przepływu na poziomie tętnicy nasierdziejowej jest czterostopniowa skala TIMI (TIMI – ang. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*) (77, 87, 88). Jest ona powszechnie stosowana w ocenie skuteczności leczenia reperfuzyjnego (89, 90, 91). Poza oceną ostatecznego rezultatu zabiegu PPCI w ostatnich latach zwrócono uwagę na wpływ wczesnej drożności tętnicy dozawałowej ocenianej według TIMI na kliniczne wyniki leczenia (92). Wykazano związek pomiędzy optymalną wczesną spontaniczną reperfuzją (TIMI 3) a klinicznymi punktami końcowymi w tym śmiertelnością krótko i długoterminową (93, 94). Z uwagi na subiektywny charakter wymienionej skali kolejnym narzędziem, które w sposób bardziej obiektywny (ilościowy) ocenia przepływ w tętnicy dozawałowej jest opisana przez Gibsona i wsp. liczba skorygowanych klatek według TIMI (cTFC ang. *corrected TIMI frame count*) (78). Pozwala ona na precyzyjną ocenę szybkości przepływu w IRA a co za tym idzie stopnia reperfuzji. Wykazano korelację pomiędzy cTFC a powrotem funkcji lewej komory po zabiegach PPCI, a także związek tego parametru z klinicznymi punktami końcowymi (95, 96, 97). Należy zaznaczyć, iż wymieniony parametr ocenia głównie przepływ nasierdziejowy a nie reperfuzję na poziomie mikrokrażenia wieńcowego (98).

Odsetek drożnych IRA po wczesnym leczeniu abciximabem w przedstawionym badaniu (48%) nie odbiega istotnie od wyników wcześniej raportowanych. Najniższą częstość TIMI 2+3 w wyjściowej angiografii (około 30%) uzyskano w badaniu Zorman i wsp., a czas działania leku do angiografii wynosił tu około 38 minut (65). Najwyższą drożność IRA (około 61%) obserwowano w badaniu ReoPro-BRIDGING Study, ale czas od podania leku do angiografii był tu znacznie dłuższy – około 75 minut (66). W naszym badaniu czas ten wynosił około 61 minut, co mogło mieć wpływ na obserwowany relatywnie wysoki odsetek drożnych IRA w badaniu angiograficznym i wpływać korzystnie na wyniki badania. W badaniu REOMOBILE w grupie z wczesnym podaniem tego leku uzyskano 52% drożnych IRA, co jednak nie pozwoliło na uzyskanie istotnej statystycznie różnicy z uwagi na równie wysoką drożność IRA po leczeniu heparyną (48%) (68). W badaniu SPEED (ang. *Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department*) uzyskano taką samą częstość TIMI 2+3 jak w omawianym badaniu (48%) (99). W cytowanych wcześniej metaanalizach odsetek drożnych tętnic wynosił około 42% (75, 76). Należy zaznaczyć, iż w naszym badaniu wczesne podanie abciximabu było niezależnym czynnikiem wpływającym na wczesną drożność tętnicy dozawałowej w analizie wieloczynnikowej.

Istotny wpływ na częstość rekanalizacji IRA po leczeniu abciximabem może mieć czas od początku bólu do podania leku oraz czas działania leku przed angiografią/zabiegiem PPCI. Podobnie jak w badaniu TITAN TIMI 34 wykazaliśmy w naszym badaniu zależność pomiędzy czasem działania dożylnego inhibitora receptora GP IIb/IIIa a drożnością tętnicy dozawałowej ocenianą według skali cTFC (71). We wspomnianej metaanalizie 6 badań z wczesnym podaniem abciximabu korzyści z takiego sposobu leczenia dotyczyły głównie pacjentów z czasem bólu zawałowego nieprzekraczającym 180 minut (76).

Wystąpienie spontanicznej drożności IRA przed PPCI jest parametrem korzystnym rokowniczo (93, 94). Problem wczesnej drożności IRA indukowanej farmakologicznie jest obecnie przedmiotem wielu badań. W niektórych z nich wykazano istotną poprawę wyników leczenia u pacjentów z drożną IRA po zastosowaniu kombinowanego leczenia połową dawki lityku i abciximabem przed zabiegiem PCI (100). W innych, jak badanie BRAVE (ang. *Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation*) (101) czy On-TIME (ang. *Ongoing Tirofiban in Myocardial Infarction Evaluation*) (74) różnica we wczesnej drożności naczynia pomiędzy badanymi grupami nie przełożyła się na różnicę w ocenianych punktach końcowych. Jak wspomniano we wstępie w metaanalizie badań randomizowanych porównujących torowaną i pierwotną PCI wczesna drożność tętnicy dozawałowej nie przełożyła się na dodatkowe korzyści kliniczne. Dla strategii torowania PCI poprzez wczesne podanie dożylnego blokera GP IIb/IIIa wykazano wyższą drożność tętnicy dozawałowej, która jednak nie przełożyła się na korzyści w postaci istotnej poprawy wyników klinicznych, ale nie powodowała wzrostu ryzyka powikłań krwotocznych. Należy zaznaczyć, iż analiza obejmowała heterogenną populację pacjentów i nie analizowała wyników pod kątem podgrup wysokiego i niskiego ryzyka (43). W metaanalizach dotyczących tylko badań oceniających torowanie PCI poprzez wczesne podanie dożylnego blokera GP IIb/IIIa autorzy poza wykazaniem wyższej częstości drożnej wyjściowo tętnicy dozawałowej wskazywali na pewne trendy w wynikach klinicznych na korzyść tego modelu leczenia (75, 76). Wczesna drożność IRA po leczeniu abciximabem może mieć istotne znaczenie dla uzyskania dodatkowych efektów z wczesnego podania tego leku (65, 66). Wczesne leczenie farmakologiczne przed i w trakcie transportu do PPCI poprzez wczesną reperfuzję mogłoby przełamać podstawowe ograniczenie PPCI, jakim jest opóźnienie wynikające z konieczności transportu pacjenta do pracowni hemodynamiki pełniącej dyżur całodobowy.

Otwarta tętnica dozawałowa przed zabiegiem PPCI wydaje się mieć duże znaczenie dla sposobu prowadzenia i wyniku zabiegu. Taka sytuacja pozwala na szybsze i

bezpieczniejsze przeprowadzenie przewodnika do obwodu naczynia, zmniejszając ryzyko dyssekcji naczynia, ułatwia wybór optymalnej długości i średnicy stentu, wreszcie umożliwia częstsze stosowanie techniki bezpośredniego stentowania, co w wielu przypadkach pozwala uniknąć embolizacji naczynia materiałem skrzepliny.

### **6.3 Ocena reperfuzji po zabiegu pierwotnej PCI.**

Podobnie jak w poprzednich badaniach przepływ nasierdziowy w tętnicy dozawałowej po zabiegu PPCI nie różnił się istotnie pomiędzy badanymi grupami. Dotychczas jedynie w badaniu ERAMI i ReoPro-BRIDGING Study obserwowano niezamienny statystycznie trend w kierunku lepszego przepływu nasierdziowego po zabiegu PPCI w grupie wczesnego podania leku (67, 66). W kilku badaniach stwierdzono natomiast różnice w jakości reperfuzji na poziomie mikrokążenia wieńcowego. Jednym z parametrów pozwalających na ocenę reperfuzji mikrokążenia jest rezolucja odcinka ST w badaniu EKG. Rezolucja odcinka ST w EKG oceniana po leczeniu reperfuzyjnym koreluje z powrotem czynności kurczliwej lewej komory serca oraz, co najważniejsze, ze śmiertelnością. Dotyczy to zarówno leczenia fibrynolitycznego jak i zabiegów PPCI. Jak wykazano parametr ten jest dobrym wskaźnikiem nie tylko przepływu w tętnicy nasierdziowej ale przede wszystkim czułym markerem jakości reperfuzji na poziomie miokardium (81, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109). Istnieje kilka sposobów pomiaru tego parametru począwszy od sumy uniesień ST w 12 odprowadzeniach, przez wielkość uniesień w wybranych odprowadzeniach, skończywszy na ocenie rezolucji ST na podstawie jednego odprowadzenia (110, 111). Wszystkie te metody mają udowodnioną wartość prognostyczną i korelują z wynikami klinicznymi. Istnieją dwa główne podziały mówiące o punkcie odcięcia rezolucji odcinka ST dla optymalnej reperfuzji. Pierwszy zakłada optymalną reperfuzję przy rezolucji odcinka ST powyżej 70% i jest stosowany w badaniach z zastosowaniem PPCI. Drugi obniża tę granicę do 50% i jest częściej stosowany w predykcji drożności tętnicy dozawałowej w badaniach fibrynolitycznych oraz jest przez część badaczy postrzegany jako dobry punkt odcięcia dla oceny reperfuzji w zawale serca ściany przedniej (111). Rezolucja odcinka ST w EKG jest uznanym zastępczym punktem końcowym w badaniach klinicznych u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST.

W przedstawianej analizie wczesne podanie abciximabu pozwoliło na uzyskanie lepszej rezolucji odcinka ST w EKG po zabiegu PPCI pomimo podobnej nasierdziowej skuteczności zabiegów rewaskularyzacji. Podobną zależność uzyskano w badaniu Zorman

i wsp. gdzie 70% pacjentów w grupie wczesnego podania abciximabu uzyskało po zabiegu PPCI rezolucję ST powyżej 70% oraz w badaniu Bellandiego i wsp. gdzie prawie 78% pacjentów uzyskało rezolucję ST powyżej 50% (65). Natomiast w badaniu ReoPro-BRIDGING Study obserwowano istotną różnicę w rezolucji odcinka ST jedynie przed a nie po zabiegu PPCI (66). We wspomnianej metaanalizie Gödickego i wsp. wykazano lepszą rezolucję ST w EKG po zabiegu PPCI w przypadku wczesnego podania abciximabu. Rezolucja ST w EKG powyżej 70% wynosiła dla grup wczesnego i późnego podania tego leku odpowiednio 59% i 41% (76). Stopień rezolucji ST w omawianym badaniu był nieco niższy od opisywanych w innych badaniach, co może wynikać z włączenia do analizy jedynie pacjentów z zawałem serca ściany przedniej. Dla tej lokalizacji zawału stopień rezolucji ST jest najczęściej mniejszy niż dla innych lokalizacji (110). Należy zaznaczyć, iż w naszym badaniu wczesne podanie abciximabu było niezależnym czynnikiem wpływającym na rezolucję odcinka ST w analizie wieloczynnikowej.

Angiograficznymi parametrami oceniającymi reperfuzję na poziomie mikrokrażenia wieńcowego są klasyfikacje TMPG (ang. *TIMI Myocardial Perfusion Grade*) i MBG (ang. *Myocardial Bush Grade*). Są to podobne czterostopniowe skale. Skala TMPG została opisana w oparciu o badania z zastosowaniem fibrynolizy przez grupę TIMI (79). Ocenia ona kinetykę przepływu kontrastu przez mikrokrażenie wieńcowe. Wykazano korelację pomiędzy stopniem perfuzji miokardium ocenianym TMPG a śmiertelnością, a także wielkością obszaru zawału w badaniu scyntygrafii serca (79, 112, 113). Skala MBG opisana przez grupę badaczy Zwolle w badaniach nad PPCI ocenia nie kinetykę przepływu kontrastu przez mikrokrażenie ale stopień wysycenia mikrokrażenia kontrastem (114). Wykazano korelację pomiędzy tym parametrem a wielkością strefy zawału, funkcją lewej komory serca oraz śmiertelnością (114, 115, 116). Parametr ten pozwala również różnicować rokowanie pacjentów, u których uzyskano optymalny przepływ nasierdziowy, ale różny stopień reperfuzji na poziomie miokardium (117).

W omawianym badaniu nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości optymalnej reperfuzji ocenianej jako TMPG 3 po PPCI a jedynie niezamienny trend na korzyść grupy WA (odpowiednio 52% vs 36.7%). W badaniu Bellandiego i wsp. wykazano wyższą częstość MBG 2+3 w grupie wczesnego podania abciximabu ( $p=0.046$ ) (69). W badaniu ReoPro-BRIDGING Study obserwowano wyższą częstość MBG 2+3 jedynie w wyjściowej angiografii. Po zabiegu PPCI grupy nie różniły się istotnie pod względem tego parametru (66).

#### **6.4 Wielkość strefy zawału.**

Ważnym parametrem oceniającym w sposób ilościowy stopień pozawałowego uszkodzenia mięśnia lewej komory jest enzymatyczna ocena wielkości strefy zawału. Najdokładniejszym biochemicznym sposobem jej pomiaru jest ocena pola pod krzywą uwalniania markerów martwicy miokardium. Wymaga to regularnych ich oznaczeń w zdefiniowanych punktach czasowych. Innym sposobem jest ocena maksymalnego wyrzutu markerów. Jest to jednak sposób mniej dokładny głównie poprzez możliwość przeoczenia szczytowej ich wartości. W zależności od skuteczności leczenia reperfuzyjnego moment wyrzutu wartości szczytowej jest zmienny w czasie. Zatem próba dokładnej oceny wartości szczytowej i tak pociąga za sobą konieczność seryjnych oznaczeń markerów. Istnieje kilka substancji, których odpowiednie oznaczanie pozwala na ocenę wielkości strefy zawału. Są to przede wszystkim oznaczenia aktywności kinazy kreatynowej oraz bardziej specyficznego dla uszkodzenia mięśnia sercowego jej izoenzymu MB, a także izoenzymy 1 i 2 dehydrogenazy mleczanowej i troponiny I oraz T (118, 119, 120, 121). W przypadku próby oceny wielkości strefy zawału za pomocą wartości troponiny sytuację utrudnia kinetyka uwalniania tej substancji – podwyższone wartości mogą się utrzymywać ponad 14 dni od zawału co znacznie utrudnia lub wręcz uniemożliwia pobieranie seryjnych oznaczeń. Istnieją badania wskazujące na korelację pomiędzy wielkością strefy zawału a jednokrotną wartością troponiny oznaczoną w zdefiniowanym punkcie czasowym (122, 123, 124). Rozwój technik obrazowania serca za pomocą rezonansu magnetycznego pozwolił na znaczną poprawę precyzji oceny wielkości obszaru zawału. Obrazy niezbędne do jego oceny uzyskuje się w technice tzw. późnego kontrastowania 10-20 minut po dożylnym podaniu kontrastu. W przypadku oceny wczesnych stadiów zawału kontrast, który w warunkach normalnych nie przenika do komórek mięśnia sercowego dostaje się do ich wnętrza z uwagi na uszkodzone błony komórkowe kardiomiocytów ulegających martwicy w wyniku zawału. Z kolei w obrazowaniu późnych stadiów obszaru zawału kontrast gromadzi się w przestrzeniach międzykomórkowych tkanki łącznej wypełniającej bliznę pozawałową. W obu sytuacjach wypłukiwanie kontrastu jest znacznie zwolnione co jest kluczowe w odróżnieniu obszaru zawału od zdrowego miokardium (125). Metoda ta pozwala również na precyzyjną ocenę występowania tzw. zjawiska „no reflow” na poziomie miokardium, którego występowanie koreluje z częstością incydentów sercowych w obserwacji klinicznej (126). Sercowy rezonans magnetyczny pozwala jako pierwszy na bardzo precyzyjną ocenę transmuralności blizny pozawałowej i wykazuje w tej ocenie dużą zgodność z badaniem histopatologicznym, w przeciwieństwie na przykład do

stosowanej w badaniach klinicznych oceny scyntygraficznej, która posiada małą zdolność wykrywania niewielkich blizn podwsięrdziowych (127, 128). Ocena wielkości strefy zawału w badaniu sercowego rezonansu magnetycznego jest również coraz częściej stosowanym punktem końcowym w badaniach klinicznych oceniających skuteczność terapii reperfuzyjnych w zawałe serca z uniesieniem odcinka ST (129).

Omawiane badanie jest jednym z pierwszych, które oceniało wielkość strefy zawału jako jeden z punktów końcowych w ocenie wczesnego podania abciximabu. Wielkość strefy zawału oceniana enzymatycznie była istotnie mniejsza w grupie wczesnego podania abciximabu. W ocenie wielkości strefy zawału w badaniu sercowego rezonansu magnetycznego po roku stwierdzono również różnicę na korzyść wczesnego podania tego leku (11% vs 16% masy lewej komory), ale nie osiągnęła ona istotności statystycznej najpewniej w wyniku małej liczby pacjentów, u których wykonano badanie rezonansu magnetycznego. Podobnie, mniejszą wielkość obszaru zawału w grupie wczesnego podania abciximabu wykazano w badaniu ReoPro-BRIDGING Study. W badaniu tym do oceny wymienionego parametru stosowano wskaźnik elektrokardiograficzny (66). W badaniu tym analizowano dodatkowo enzymatyczną wielkość obszaru zawału dla CPK, CKMB i mioglobiny ale obserwowano tu jedynie niezamienne trendy na korzyść wczesnego podania abciximabu. W badaniu Bellandiego i wsp. oceniano wielkość obszaru zawału w scyntyigrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego. Stwierdzono istotną różnicę w badaniu w 7 dobie zawału na korzyść grupy wczesnego podania abciximabu (69). W żadnym z dotychczasowych badań nie stosowano najprecyzyjniejszej z dostępnych aktualnie metod oceny tego parametru, jakim jest sercowy rezonans magnetyczny.

## **6.5 Remodeling i frakcja wyrzutowa lewej komory serca.**

Ważnym elementem oceny rokowania pacjenta po zawałe serca jest analiza funkcji skurczowej lewej komory oraz parametrów jej remodelingu. Wykazano, iż frakcja wyrzutowa lewej komory jest czynnikiem wpływającym na śmiertelność krótko i długoterminową u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST leczonych fibrynolizą lub zabiegami PPCI (130, 131, 132). Podobnie występowanie pozawałowego remodelingu lewej komory koreluje z częstością występowania niewydolności serca oraz ze śmiertelnością w obserwacji klinicznej (133, 134). Parametry remodelingu lewej komory takie jak objętość końcowoskurczowa i końcoworozkurczowa lewej komory są ważnym narzędziem oceny rokowania pacjentów po zawałe serca (135, 136). W niektórych badaniach jak na przykład w subanalizie badania GUSTO I zwrócono uwagę na

szczególną wartość objętości końcowoskurczowej lewej komory w ocenie rokowania pacjentów po zawale serca (137, 138). W dobie szybkiego rozwoju technik obrazowania lewej komory serca istnieje wiele możliwości pomiarów wymienionych parametrów. Klasyczną stosowaną od wielu lat techniką jest echokardiografia przezklatkowa. Pozwala ona na nieinwazyjną ocenę frakcji wyrzutowej lewej komory serca oraz jej objętości. Wartość tego badania została oceniona w licznych badaniach klinicznych (134, 139). Najczęściej stosowanym algorytmem dla oceny objętości oraz frakcji wyrzutowej lewej komory jest badanie w projekcjach koniuszkowych dwu- i cztero-jamowej według zmodyfikowanej reguły Simpsona (82).

Relatywnie nową, szybko rozwijającą się w ciągu ostatnich lat metodą nieinwazyjnej oceny wielkości jam serca i frakcji wyrzutowej jest rezonans magnetyczny serca. Cechuje się ona wysoką rozdzielczością i powtarzalnością uzyskiwanych obrazów, a co za tym idzie dużą czułością i swoistością w ocenie wymienionych parametrów. Stosowane w badaniach kontrasty cechują się dobrą tolerancją i wysokim bezpieczeństwem dla pacjentów. Badanie nie wymaga stosowania szkodliwego promieniowania. Uzyskiwane przy jego pomocy wysokiej jakości obrazy w połączeniu z nowoczesnym oprogramowaniem do analizy ilościowej pozwalają na uzyskiwanie bardzo dokładnych wyników pomiarów, co sprawia, że metoda ta jest uznawana za złoty standard w ocenie omawianych parametrów (140, 141, 142, 143). Istotną przewagą tej metody nad badaniem echokardiograficznym jest znacznie lepsza jakość i powtarzalność uzyskiwanych obrazów. Ma to duże znaczenie w prowadzeniu badań klinicznych, gdyż pozwala na znaczną redukcję liczności badanych grup dla wykazania założonej różnicy w ocenianych parametrach (144, 145).

W przedstawionym badaniu wykazano różnicę na korzyść badanej terapii w indeksie objętości końcowoskurczowej oraz końcoworozkurczowej w obserwacji 30-to dniowej, a także w indeksie objętości końcowoskurczowej oraz końcoworozkurczowej lewej komory oraz frakcji wyrzutowej lewej komory w podbadaniu sercowego rezonansu magnetycznego w obserwacji rocznej. W analizie wieloczynnikowej niezależnym czynnikiem wpływającym na indeks końcowoskurczowej objętości lewej komory w obserwacji 30-to dniowej było wczesne podanie abciximabu. Należy zaznaczyć, iż w przedstawionym badaniu jako w jednym z pierwszych oceniano te parametry. Dotychczas opublikowano jedną analizę, która wykazała, iż wczesne podanie abciximabu wpływa korzystnie na funkcję lewej komory serca u pacjentów ze STEMI (69). W badaniu tym wykonywano seryjne badania scyntygrafii perfuzyjnej serca (wyjściowo oraz w 7 i 30 dobie zawału).

Brak jest natomiast badań określających wpływ wczesnego podania abciximabu na wielkość strefy zawału, funkcję lewej komory serca oraz jej remodeling w obserwacji odległej, co było przedmiotem podbadania z zastosowaniem sercowego rezonansu magnetycznego.

#### **6.6 Powikłania krwotoczne. Obserwacja kliniczna.**

W omawianym badaniu analizowano częstość powikłań krwotocznych oraz klinicznych wyników leczenia w obserwacji 30-dniowej, ale parametry kliniczne z uwagi na relatywnie małą liczebność pacjentów biorących udział w badaniu nie były brane pod uwagę jako punkty końcowe. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Podobnie jak we wcześniejszych badaniach wczesne podanie abciximabu nie zwiększało ryzyka powikłań podczas transportu pacjentów, a także nie powodowało częstszego występowania powikłań krwotocznych (65, 66, 67, 68, 69). Dotychczas nie wykazano przewagi wczesnego podania abciximabu na poziomie klinicznych punktów końcowych. adne z badań nie miało odpowiedniej mocy statystycznej i nie było planowane by wykazać taką różnicę. Jedyne w badaniu Zorman i wsp. stwierdzono istotnie niższą śmiertelność w obserwacji wewnątrzszpitalnej oraz 6-miesięcznej w grupie wczesnego podania abciximabu, ale ten schemat terapii porównywano nie tylko z podaniem abciximabu podczas PPCI, ale również z grupą, w której nie podawano tego leku. Ponadto do badania włączono relatywnie małą, jak na kliniczne punkty końcowe liczbę pacjentów, co zwiększa szansę na przypadkowość tej obserwacji (65). Obserwacja ta nie została dotychczas potwierdzona przez inne badania. W metaanalizach autorzy wskazywali na nieznamienny trend w kierunku poprawy wyników klinicznych na korzyść wczesnego podania leku (75, 76). Przyczyną może być relatywnie niska liczebność grup pacjentów w dotychczasowych badaniach.

W omawianym badaniu nie stwierdzono występowania dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji 30-dniowej. Wynika to najpewniej z relatywnie małej liczebności pacjentów, co zwiększa przypadkowość obserwacji na poziomie klinicznym. Z badania wykluczono pacjentów we wstrząsie kardiogennym co również zmniejsza ryzyko zgonu w obserwacji krótkoterminowej. Obserwacja ta nie jest jednoznaczna z niskim ryzykiem badanej grupy pacjentów. Jak wspomniano do badania włączono pacjentów z STEMI ściany przedniej, czyli z założenia grupę wysokiego ryzyka. Badana grupa charakteryzowała się dużym ryzykiem uszkodzenia znacznego obszaru miokardium w wyniku zawału serca.

## **6.7 Bezpieczeństwo proponowanej terapii.**

Pojawia się pytanie czy wczesne podanie inhibitorów receptora GP IIb/IIIa niesie za sobą dodatkowe ryzyko w porównaniu do klasycznego sposobu podania. W omawianym badaniu nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania powikłań krwotocznych oraz częstości powikłań w czasie transportu do pracowni hemodynamiki. Główna różnica pomiędzy tymi dwoma strategiami to brak wiedzy na temat obrazu angiograficznego w momencie wczesnego podania leku. Istnieje, zatem potencjalne ryzyko podania leku pacjentowi, który nie ma zmian w tętnicach wieńcowych i u którego rozpoznanie zawału serca jest fałszywie dodatnie. Taka sytuacja miała miejsce w przypadku dwóch pacjentów w omawianym programie, jednak podanie abciximabu nie wiązało się z wystąpieniem jakichkolwiek powikłań. Należy zwrócić szczególną uwagę na potwierdzenie rozpoznania zawału serca w badaniach nieinwazyjnych, by minimalizować ryzyko niepotrzebnego podania leków. Odmienną sytuacją jest konieczność wykonania zabiegu kardiologicznego u pacjenta, który otrzymał przed angiografią abciximab. Sytuacje, w których konieczna jest natychmiastowa operacja są jednak wyjątkowo rzadkie i wynikają najczęściej z mechanicznych powikłań zawału serca. W większości przypadków zabiegi kardiologiczne nie są prowadzone w ostrej fazie zawału, lecz po kilkudniowym okresie stabilizacji, co umożliwia wygaśnięcie lub osłabienie działania abciximabu. Brak wiedzy o angiograficznym obrazie tętnic wieńcowych nie powinien być przeszkodą dla wczesnego podania abciximabu. Należy pamiętać, iż w taki sposób w codziennej praktyce klinicznej przebiega leczenie fibrynolityczne, które jak wiadomo niesie za sobą wyższe ryzyko powikłań niż podanie dożylnego inhibitora receptora GP IIb/IIIa.

## **6.8 Dawka nasycająca klopidoogrelu.**

W omawianym badaniu klopidoogrel stosowano w nasycającej dawce 300 mg po przyjęciu do pracowni hemodynamiki. Podobną dawkę stosowano w badaniach Bellandiego i wsp oraz ReoPro-BRIDGING Study po zabiegu PPCI (66, 69). Obecnie częściej w STEMI stosuje się dawkę 600 mg, ale w momencie planowania i rozpoczęcia omawianego badania dawka ta nie była powszechnie stosowana.

## **6.9 Dlaczego abciximab?**

Jak wspomniano w badaniach dotyczących wczesnego podania dożylnych inhibitorów receptora GP IIb/IIIa stosowano wszystkie trzy dostępne na rynku preparaty

(abciximab, tirofiban, eptifibatyd). W omawianym badaniu zdecydowano o wyborze abciximabu. Wynika to z faktu, iż jest to lek o najwyższym poziomie rekomendacji w inwazyjnym leczeniu STEMI, co wiąże się z największą ilością badań randomizowanych dowodzących korzyści z jego zastosowania (1, 38). Paradoks dotychczasowych badań oceniających wczesne podania dożylnego inhibitora receptora GP IIb/IIIa polega na fakcie, iż najbardziej rekomendowany w STEMI lek z tej grupy jakim jest abciximab nie doczekał się wciąż dużego, mającego szansę na wykazanie różnic na poziomie klinicznych punktów końcowych badania. Dotychczasowe obserwacje dotyczą małych grup pacjentów, mniej licznych niż te włączane do badań z oceną wczesnego podania tirofibanu (ON TIME) czy eptifibatydu (TITAN TIMI-34) (74, 71). Tym większe nadzieje pokładane są we wspomnianym badaniu FINESSE, w którym badane jest między innymi zagadnienie transferu pacjentów do pracowni hemodynamiki po wcześniejszym podaniu abciximabu (45).

#### **6.10 Metody oceny skuteczności w badaniach klinicznych. Zastępcze punkty końcowe zastosowane w badaniu.**

Istotny postęp w leczeniu STEMI przełożył się na znaczne zmniejszenie śmiertelności pacjentów. Co za tym idzie uzyskanie dalszej redukcji śmiertelności poprzez nowe koncepcje terapeutyczne staje się trudne do wykazania w badaniach klinicznych ponieważ wymaga rekrutacji znacznej ilości pacjentów często przekraczającej liczbę kilku tysięcy. Powoduje to konieczność wydłużenia okresu rekrutacji, znacznie zwiększa koszty badania i opóźnia uzyskanie wyników. W związku z tym coraz częściej zamiast klinicznych punktów końcowych stosuje się w badaniach tak zwane zastępcze punkty końcowe. Są one substytutem klinicznych punktów końcowych, mają na podstawie naukowych danych patofizjologicznych, terapeutycznych czy epidemiologicznych niejako przewidywać korzystny (lub niekorzystny) przebieg kliniczny. Dany parametr może stać się zastępczym punktem końcowym tylko na podstawie odpowiednich badań klinicznych. Należy zaznaczyć, iż najwyższą wartość w ocenie wyników badań naukowych stanowią nadal kliniczne punkty końcowe (146, 147, 148).

W przedstawionym badaniu zastosowano zastępcze punkty końcowe stosowane powszechnie w badaniach klinicznych. Ich rola w aspekcie wartości w ocenie wyników badań klinicznych została omówiona w poszczególnych punktach dyskusji.

### **6.11 Ograniczenia badania.**

Głównym ograniczeniem badania jest relatywnie mała liczba włączonych pacjentów. Jednak wybór homogennej populacji chorych ze STEMI ściany przedniej, dobór zastępczych punktów końcowych pozwolił na redukcję wielkości badanej grupy. Badanie nie było kontrolowane placebo i nie było podwójnie zaślepienie, ale wyniki badań angiograficznych, elektrokardiograficznych i echokardiograficznych były oceniane w sposób zaślepienie, co pozwoliło na poprawę obiektywizacji uzyskiwanych wyników. Wyniki badania trudno ekstrapolować na całą populację pacjentów ze STEMI, ponieważ do badania włączano pacjentów z pierwszym zawałem ściany przedniej bez objawów wstrząsu kardiogenego. Należy zaznaczyć, iż właśnie w populacji pacjentów wysokiego ryzyka pod względem wielkości obszaru zagrożonego miokardium, jakimi są pacjenci z zawałem ściany przedniej spodziewaliśmy się najwyższych korzyści z zastosowanej terapii.

### **6.12 Perspektywy terapii.**

Badania oceniające strategię wczesnego podania dożylnych inhibitorów GP IIb/IIIa oraz ich metaanalizy wskazują na określone korzyści wynikające z wcześniejszego podania leku przed zabiegiem PPCI. Wyrażone są one poprzez zastępcze punkty końcowe. Dotychczas nie wykazano przewagi takiego schematu leczenia na poziomie klinicznych punktów końcowych. adne z badań oceniających ten problem nie było projektowane by wykazać różnice na poziomie wyników klinicznych. W publikowanych metaanalizach badań autorzy wskazują na trendy w kierunku lepszych wyników klinicznych w grupach wczesnego podania dożylnych inhibitorów GP IIb/IIIa. Nie są to różnice istotne statystycznie. Jak wspomniano wytyczne postępowania w STEMI opublikowane przez Amerykańskie Towarzystwa Kardiologiczne uznają za uzasadnione jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia abciximabem przed zabiegami PPCI (1). Nie precyzują one jednak optymalnego momentu podania tego leku oraz grupy pacjentów, która może odnieść istotne korzyści z takiego postępowania. Randomizowane badanie FINESSE nastawione na ocenę wyników klinicznych w tym śmiertelności dostarczy informacji na temat wartości omawianej terapii (45). Międzynarodowy rejestr EUROTRANSFER dostarczy informacji na temat wyników praktyki klinicznej dotyczącej wczesnego podania abciximabu u pacjentów ze STEMI, ponieważ w niektórych ośrodkach strategia ta jest stosowana w codziennej praktyce klinicznej (149). W najbliższym czasie planowana jest nowa metaanaliza badań randomizowanych oceniających wczesne podanie dożylnych

inhibitorów receptora GP IIb/IIIa oparta na indywidualnych danych pacjentów – EGYPT (ang. *Early Glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in Primary angioplasty*), która podsumuje dotychczasowe doświadczenia z tego zakresu (150). Istotnym jest fakt, iż dotychczas w żadnym z badań nie stwierdzono wyższej częstości powikłań wynikających z wczesnego podania tej grupy leków. Jak wspomniano przy obecnym zaawansowaniu leczenia zawału serca wykazanie korzyści z terapii na poziomie klinicznych punktów końcowych wymaga rekrutacji znacznej ilości pacjentów, co utrudnia prowadzenie badań i opóźnia uzyskiwanie wyników. Ogłoszenie wyników badania FINESSE, rejestru EUROTRANSFER oraz najnowszej metaanalizy EGYPT dostarczy cennych informacji na temat aktualnego stanu wiedzy oraz aktualnej praktyki klinicznej. Dane te zostaną z pewnością uwzględnione w kolejnych edycjach wytycznych Towarzystw Kardiologicznych, które ocenią wskazania i poziom zaleceń dla omawianej terapii. Na chwilę obecną, na podstawie opublikowanych badań naukowych można określić omawianą terapię jako bezpieczną i obiecującą.

## **7 Wnioski**

- 1 Wczesne podanie abciximabu przed transportem do pracowni hemodynamiki u pacjentów z pierwszym STEMI ściany przedniej w porównaniu do podania tego leku podczas zabiegu PPCI pozwala na uzyskanie wyższej częstości rekanalizacji tętnicy dozawałowej przed PPCI, lepszej reperfuzji mikrokrażenia wieńcowego po PPCI pomimo podobnej nasierdziowej skuteczności zabiegu.
- 2 Poprawa reperfuzji mikrokrażenia wieńcowego po zastosowanym postępowaniu skutkuje zmniejszeniem wielkości obszaru zawału, zmniejszeniem stopnia remodelingu lewej komory serca w obserwacji 30-to dniowej oraz zmniejszeniem stopnia remodelingu lewej komory i poprawą powrotu czynności skurczowej lewej komory w obserwacji rocznej.
- 3 Wczesne podanie abciximabu przed transportem do pracowni hemodynamiki u pacjentów z pierwszym STEMI ściany przedniej jest bezpieczne i nie wiąże się z podwyższonym ryzykiem powikłań w porównaniu do podania tego leku podczas zabiegu PPCI.

## 8 Streszczenie

### Wersja polska.

Wstęp: Pomimo znacznego postępu, jaki dokonał się w ostatnich latach w diagnostyce i leczeniu ostrych zespołów wieńcowych, strategia leczenia zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) jest wciąż przedmiotem licznych dyskusji. Wykazano, iż zabiegi pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (PPCI) pozwalają na uzyskanie korzystniejszych od fibrynolizy wyników klinicznych leczenia STEMI. Wprowadzenie dożylnego inhibitora receptora GP IIb/IIIa abciximabu pozwoliło na uzyskanie dodatkowych korzyści w interwencyjnym leczeniu STEMI. Istnieją przesłanki, iż wczesne podanie abciximabu przed zabiegiem PPCI w STEMI poprawia wyniki leczenia, aczkolwiek rezultaty dotychczasowych badań nie są jednoznaczne.

Cel badania: Celem badania było porównanie bezpieczeństwa i efektywności dwóch schematów leczenia za pomocą abciximabu i zabiegów PPCI: wczesnego podania abciximabu (przed transportem do pracowni kardiologii interwencyjnej), który stanowi przedmiot badania względem podania abciximabu podczas zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej w pracowni hemodynamicznej (schemat klasyczny stanowiący grupę kontrolną). Oceniano wpływ wczesnego podania abciximabu na drożność tętnicy dozawałowej ocenianej w badaniu angiograficznym, rezolucję odcinka ST w EKG 60 minut po zabiegu PPCI oraz funkcję lewej komory serca w badaniu echokardiograficznym wyjściowo i po 30 dniach oraz w badaniu rezonansu magnetycznego po roku u pacjentów ze STEMI leczonych zabiegami PPCI. Analizowano również wpływ wczesnego podania abciximabu na częstość powikłań w trakcie transportu, częstość powikłań krwotocznych oraz dużych incydentów sercowo-naczyniowych w obserwacji 30-to dniowej.

Metodyka: Do badania włączono 59 pacjentów z pierwszym STEMI<12h ściany przedniej, z wykluczeniem wstrząsu kardiogenego, spełniających kryteria włączenia i wyłączenia przyjętych do szpitali rejonowych ze spodziewanym opóźnieniem do PPCI <90 minut. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do dwóch badanych grup. Wszyscy pacjenci otrzymali w szpitalu rejonowym aspirynę oraz heparynę (70U/kg). 27 pacjentów otrzymało abciximab przed transportem do pracowni hemodynamiki (Grupa Wczesnego podania Abciximabu = WA) a 32 pacjentów otrzymało abciximab w pracowni hemodynamiki przed zabiegiem PPCI (Grupa Późnego podania Abciximabu = PA).

Wyniki: Charakterystyka wyjściowa pacjentów była zbliżona w obu grupach. W angiografii stwierdzono istotnie wyższą częstość drożnej tętnicy dozawałowej w grupie WA (TIMI 2+3: 48 vs 20% p=0.04; cTFC: 71.8±33 vs 90.8±22.3 p=0.02). Ponadto

stwierdzono istotną zależność pomiędzy czasem od podania abciximabu do angiografii a stopniem drożności tętnicy dozawałowej ocenianej wg skali cTFC (czas <15minut: cTFC 90.8±22; 15-60 minut: cTFC 79.7±30; >60 minut: cTFC 64±36; p=0.036). W grupie WA istotnie częściej stwierdzano lepszą rezolucję odcinka ST w EKG w 60min po PPCI (STR>50%: 84 vs 56.7% p=0.04, STR>70%: 52 vs 23.3% p=0.04). W badaniu echokardiograficznym stwierdzono istotną różnicę w indeksie końcowoskurczowej objętości lewej komory –ESVI (p=0.02) oraz różnicę w indeksie końcoworozkurczowej objętości lewej komory -EDVI (p=0.05) pomiędzy badanymi grupami na korzyść grupy WA. Obserwowano również trend w kierunku lepszej frakcji wyrzutowej lewej komory - EF (p=0.09) po 30 dniach w grupie WA. W analizie wieloczynnikowej wczesne podanie abciximabu było niezależnym czynnikiem wpływającym na drożność tętnicy dozawałowej w wyjściowej angiografii (TIMI 2+3), rezolucję odcinka ST w EKG > 50% 60 minut po PPCI oraz indeks końcowoskurczowej objętości lewej komory serca po 30 dniach. W podbadaniu rezonansu magnetycznego serca (po 14 pacjentów z każdej z grup) stwierdzono mniejszy ESVI (p=0.003), EDVI (p=0.009) oraz większą EF (p<0.05) w grupie WA po roku. Obserwowano również trend w kierunku mniejszej wielkości strefy zawału w grupie WA (p=0.2). Badane grupy nie różniły się pod względem częstości występowania powikłań w czasie transportu, powikłań krwotocznych oraz częstości dużych incydentów wieńcowych w obserwacji klinicznej.

Wnioski: Wczesne podanie abciximabu przed transportem do pracowni hemodynamiki u pacjentów z pierwszym STEMI ściany przedniej w porównaniu do podania tego leku podczas zabiegu PPCI pozwala na uzyskanie dodatkowych korzyści w postaci wyższej częstości rekanalizacji tętnicy dozawałowej przed PPCI, lepszej reperfuzji mikrokrażenia wieńcowego po PPCI pomimo podobnej nasierdziowej skuteczności zabiegu, mniejszej wielkości obszaru zawału, zmniejszenia stopnia remodelingu lewej komory serca w obserwacji 30-to dniowej, zmniejszenia stopnia remodelingu lewej komory oraz poprawy powrotu czynności skurczowej lewej komory w obserwacji rocznej. Wczesne podanie abciximabu przed transportem do pracowni hemodynamiki u pacjentów z pierwszym STEMI ściany przedniej jest bezpieczne i nie wiąże się z podwyższonym ryzykiem powikłań (w tym powikłań krwotocznych) w porównaniu do podania tego leku podczas zabiegu PPCI.

## **Wersja angielska.**

Background: Despite of fast progress in diagnostics and treatment of acute coronary syndromes, the optimal strategy of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) treatment is still matter of debate. Clinical trials showed that primary percutaneous coronary interventions (PPCI) are more effective than thrombolytic therapy for the treatment of STEMI. Introduction of abciximab further improved the PPCI results. Early abciximab administration may improve the outcome but the available randomized studies investigating early administration of abciximab provide conflicting results.

Aim: The aim of the study was to assess safety and efficacy of early abciximab administration before transfer to cath lab comparing to abciximab administration in the cath lab during PPCI. We analyzed the effect of early abciximab administration on early infarct related artery patency in angiography, ECG ST-segment resolution 60 minutes after PPCI and left ventricular function in baseline and 30-day echocardiography and 1-year cardiac magnetic resonance in patients with first anterior wall STEMI. Impact of early abciximab administration on complications during transfer, bleeding complications and major adverse cardiovascular events in 30-day follow up was also assessed.

Methods: A total of 59 non-shock patients with first anterior wall STEMI <12h admitted to remote hospitals with anticipated delay to PPCI < 90 min were randomly assigned to two study groups. All patients received aspirin and heparin (70U/kg) before transfer to cath lab. 27 patients received abciximab before transfer to cath lab (early=group EA) and 32 patients in cath lab immediately before PPCI (late=group LA).

Results: Baseline characteristics were similar in both groups. Angiography revealed more frequent infarct-related artery patency in EA group (TIMI2+3: 48 vs 20%  $p=0.04$ ; cTFC:  $71.8\pm33$  vs  $90.8\pm22.3$   $p=0.02$ ). The significant correlation between time from abciximab administration to angiography and cTFC at baseline angiography was found (time <15minutes: cTFC  $90.8\pm22$ ; 15-60minutes: cTFC  $79.7\pm30$ ; >60 minutes: cTFC  $64\pm36$ ;  $p=0.036$ ). Better ST-segment resolution 60 minutes after PPCI was found in EA group (STR>50%: 84 vs 56.7%  $p=0.04$ , STR>70%: 52 vs 23.3%  $p=0.04$ ). There was a significant difference in 30-day left ventricular end-systolic volume index-ESVI ( $p=0.02$ ) and difference in end-diastolic volume index-EDVI ( $p=0.05$ ) and a trend in ejection fraction-EF ( $p=0.09$ ) in echocardiography favoring EA group. In multivariate analysis early abciximab administration was an independent predictor of infarct related artery patency in baseline angiography (TIMI 2+3), ECG ST-segment resolution > 50% 60 minutes after PPCI and left ventricular end-systolic volume index at 30-day. In cardiac magnetic

resonance sub-study (14 patients from each group) lower ESVI ( $p=0.003$ ), EDVI ( $p=0.009$ ) and higher EF ( $p<0.05$ ) was found in EA group after 1 year. A trend towards lower delayed enhancement infarct size ( $p=0.2$ ) was also observed in EA group. Study groups were similar in terms of the rate of complications during transportation, bleeding complications and major adverse events in follow up.

Conclusions: Early abciximab administration before transfer for PPCI in patients with first anterior wall STEMI results in more frequent infarct-related artery patency before PPCI, better myocardial tissue perfusion after PPCI despite similar epicardial procedure result, lower infarct size, lower degree of left ventricular remodeling in 30-day follow up and lower degree of left ventricular remodeling and better left ventricular function recovery in 1-year follow up. Early abciximab administration before transfer for PPCI in patients with first anterior wall STEMI is safe and do not result in higher bleeding and clinical complications rate comparing to abciximab administration during PPCI.

## 9 Piśmiennictwo

1. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr, Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Ornato JP. 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 (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004, 110, 588-636.
2. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111:3481-8.
3. Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
4. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the unstable plaque. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2002;44:349-56.
5. Libby P. Inflammation and atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
6. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
7. Beręsewicz A, Kurzelewski M. Patofizjologia ostrych zespołów wieńcowych. *Medipress Kardiologia* 2001;8:3-11.
8. Libby P, Lee RT. Matrix matters. *Circulation* 2000;102:1876-6.
9. Filipiak KJ, Opolski G. Patofizjologia ostrych zespołów wieńcowych. Opolski G, Filipiak KJ, Poloński L. *Ostre Zespoły Wieńcowe. Wydanie I.* Wrocław: Urban&Partner 2002; 13-33.
10. Brenner SJ. Insights into the pathophysiology of ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;151:S4-S10.

11. Gawaz MP. Blood platelets: physiology, patophysiology, membrane receptors, antiplatelet principles and therapy for atherothrombotic disease. Stuttgart; New York: Thieme, 2001.
12. Vaghan DE. Plasminogen activator inhibitor-1 and the calculus of mortality after myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:376-377.
13. Beręsewicz A, Kurzelewski M. Przewlekłe odwracalne zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego u osób z chorobą wieńcową; hibernacja czy ogłuszenie. *Kardiologia Polska* 1999;51:180-189.
14. Antoniucci D, Valenti R, Moschi G, Migliorini A, Trapani M, Santoro GM, Bolognese L, Cerisano G, Buonamici P, Dovellini EV. Relation between preintervention angiographic evidence of coronary collateral circulation and clinical and angiographic outcomes after primary angioplasty or stenting for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002;89:121-5.
15. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1. *Circulation.* 2001;104:2981-9. part 2. *Circulation.* 2001;104:3158-67.
16. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. 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.
17. 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.
18. Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Seidl K, Bossaller C, Buttner HJ, Gottwik M, Altmann E, Rosahl W, Senges J. 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. Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in

- Acute Myocardial Infarction (MITRA) Registry and the Myocardial Infarction Registry (MIR). *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:2064-71.
19. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, Tiefenbrunn AJ, Kinkaid B, Shoultz DA, Frederick PD, Every N. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:2056-63.
  20. Zijlstra F, Patel A, Jones M, Grines CL, Ellis S, Garcia E, Grinfeld L, Gibbons RJ, Ribeiro EE, Ribichini F, Granger C, Akhras F, Weaver WD, Simes RJ. Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2 h), intermediate (2-4 h) and late (>4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;23:550-7.
  21. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, Shoultz DA, Levy D, French WJ, Gore JM, Weaver WD, Rogers WJ, Tiefenbrunn AJ. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000;283:2941-7.
  22. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, Moschi G, Trapani M, Buonamici P, Cerisano G, Bolognese L, Santoro GM. Relation of time to treatment and mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2002;89:1248-52.
  23. Brodie BR, Stuckey TD, Muncy DB, Hansen CJ, Wall TC, Pulsipher M, Gupta N. Importance of time-to-reperfusion in patients with acute myocardial infarction with and without cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;145:708-15.
  24. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004;109:1223-5.
  25. Liem AL, van 't Hof AW, Hoorntje JC, de Boer MJ, Suryapranata H, Zijlstra F. Influence of treatment delay on infarct size and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:629-33.

26. Brodie BR, Hansen C, Stuckey TD, Richter S, Versteeg DS, Gupta N, Downey WE, Pulsipher M. 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;47:289-95.
27. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, St'asek J, Formanek P; '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.
28. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Krusell LR, Haghfelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergard HK, Mortensen LS; DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-42.
29. Kent DM, Lau J, Selker HP. Balancing the benefits of primary angioplasty against the benefits of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the importance of timing. *Eff Clin Pract* 2001;4:214-20.
30. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003;92:824-6.
31. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, Cutlip DE, Bates ER, Frederick PD, Miller DP, Carrozza JP Jr, Antman EM, Cannon CP, Gibson CM. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114:2019-25.
32. Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2006;296:1749-56.

33. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779-88.
34. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM; NRMI Investigators. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRMI)-3/4 analysis. *Circulation* 2005;111:761-7.
35. Magid DJ, Wang Y, Herrin J, McNamara RL, Bradley EH, Curtis JP, Pollack CV Jr, French WJ, Blaney ME, Krumholz HM. Relationship between time of day, day of week, timeliness of reperfusion, and in-hospital mortality for patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2005;294:803-12.
36. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, Barton BA, Webster TR, Mattera JA, Roumanis SA, Curtis JP, Nallamothu BK, Magid DJ, McNamara RL, Parkosewich J, Loeb JM, Krumholz HM. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2308-20.
37. McGrath PD, Wennberg DE, Dickens JD Jr, Siewers AE, Lucas FL, Malenka DJ, Kellett MA Jr, Ryan TJ Jr. Relation between operator and hospital volume and outcomes following percutaneous coronary interventions in the era of the coronary stent. *JAMA*. 2000;284:3139-44.
38. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W; Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:804-47.
39. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, Leizorovicz A, Touboul P; 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;108:2851-6.

40. Zahn R, Schiele R, Gitt AK, Schneider S, Seidl K, Voigtlander T, Gottwik M, Altmann E, Gieseler U, Rosahl W, Wagner S, Senges J; Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Study Group; Myocardial Infarction Registry Study Group. Impact of prehospital delay on mortality in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty and intravenous thrombolysis. *Am Heart J*. 2001;142:105-11.
41. Di Mario C, Bolognese L, Maillard L, Dudek D, Gambarati G, Manari A, Guiducci V, Patrizi G, Rusconi LC, Piovaccari G, Hibon AR, Belpomme V, Indolfi C, Olivari Z, Steffenino G, Zmudka K, Airolidi F, Panzarasa R, Flather M, Steg PG. Combined Abciximab REteplase Stent Study in acute myocardial infarction (CARESS in AMI). *Am Heart J* 2004;148:378-85.
42. Dudek D, Dziewierz A, Siudak Z, Zalewski J, Rakowski T, Mielecki W, Zmudka K, Dubiel JS. Percutaneous Coronary Interventions after 150 Minutes Transfer Delay in Patients with ST-Elevation Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2005;112(17 Supplement II):II-621 (2933).
43. 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;367:579-88.
44. ASSENT-4 PCI Investigators: Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction ASSENT-4 PCI): randomized trial. *Lancet* 2006;367:569–78.
45. Ellis SG, Armstrong P, Betriu A, Brodie B, Herrmann H, Montalescot G, Neumann FJ, Smith JJ, Topol E; Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events Investigators. Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. *Am Heart J*. 2004;147:E16.
46. Centocor. Informacja o leku ReoPro. 2005 Nov 16.  
<http://www.centocor.com/biomedicines/pdf/ReoPRopi.pdf#zoom=100>

47. Ibbotson T, McGavin JK, Goa KL. Abciximab: an updated review of its therapeutic use in patients with ischaemic heart disease undergoing percutaneous coronary revascularisation. *Drugs*. 2003;63:1121-63.
48. Bihour C, Durrieu-Jais C, Macchi L, Poujol C, Coste P, Besse P, Nurden P, Nurden AT. Expression of markers of platelet activation and the interpatient variation in response to abciximab. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:212-9.
49. Holmes MB, Kabbani SS, Terrien CM, Watkins MW, Sobel BE, Schneider DJ. Quantification by flow cytometry of the efficacy of and interindividual variation of platelet inhibition induced by treatment with tirofiban and abciximab. *Coron Artery Dis*. 2001;12:245-53.
50. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, Cohen ED, Gainey PC, White HJ, Cheek HB, Moses JW, Moliterno DJ, Effron MB, Topol EJ. A randomized, placebo-controlled trial of abciximab with primary angioplasty for acute myocardial infarction. The RAPPORT Trial. *Circulation* 1998;98:734.
51. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, Morice MC, Maillard L, Pansieri M, Choussat R, Pinton P; ADMIRAL Investigators. Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;344:1895-903.
52. Admiral Investigators. Three-year duration of benefit from abciximab in patients receiving stents for acute myocardial infarction in the randomized double-blind ADMIRAL study. *Eur Heart J*. 2005;26:2520-3.
53. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ; Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957-966.

54. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, Blasini R, Hadamitzky M, Mehilli J, Gawaz M, Schleef M, Seyfarth M, Dirschinger J, Schomig A. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:915-21.
55. Ndrepepa G, Kastrati A, Neumann FJ, Schmitt C, Mehilli J, Schomig A. Five-year outcome of patients with acute myocardial infarction enrolled in a randomised trial assessing the value of abciximab during coronary artery stenting. *Eur Heart J.* 2004;25:1635-40.
56. Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, Schricke U, Pache J, Martinoff S, Neumann FJ, Schwaiger M. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 343: 385-91.
57. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Schricke U, Neverve J, Pache J, Martinoff S, Neumann FJ, Nekolla S, Blasini R, Seyfarth M, Schwaiger M, Schomig A; Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients With Acute Myocardial Infarction (STOPAMI-2) Study. Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359:920-5.
58. Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, Valenti R, Migliorini A, Vigo F, Parodi G, Fernandez-Pereira C, Moschi G, Bartorelli A, Santoro GM, Bolognese L, Colombo A. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1879-85.
59. Kandzari DE, Hasselblad V, Tcheng JE, Stone GW, Califf RM, Kastrati A, Neumann FJ, Brener SJ, Montalescot G, Kong DF, Harrington RA. Improved clinical outcomes with abciximab therapy in acute myocardial infarction: a systematic overview of randomized clinical trials. *Am Heart J.* 2004;147:457-62.

60. de Queiroz Fernandes Araujo JO, Veloso HH, Braga De Paiva JM, Filho MW, Vincenzo De Paola AA. Efficacy and safety of abciximab on acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am Heart J*. 2004;148:937-43.
61. Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, Neumann FJ, Borentain M, Migliorini A, Boutron C, Collet JP, Vicaute E. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up. *Eur Heart J*. 2007;28:443-9.
62. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, Van de Werf F, Antman EM, Topol EJ. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293:1759-65.
63. van den Merkhof LF, Zijlstra F, Olsson H, Grip L, Veen G, Bar FW, van den Brand MJ, Simoons ML, Verheugt FW. Abciximab in the treatment of acute myocardial infarction eligible for primary percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of the glycoprotein receptor antagonist patency evaluation (GRAPE) pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1528-32.
64. Makkar R, Goff B, Eigler N, Sebastian M, Fischell T, Barr L, D'Haem C, Shah PK, Effron MB, Litvack F. Effect of glycoprotein IIb/IIIa inhibition without thrombolytic therapy on reperfusion in acute myocardial infarction: results of ReoMI pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;48:430-4.
65. Zorman S, Zorman D, Noc M. Effect of Abciximab Pretreatment in Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Angioplasty. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 533-536.
66. Gyongyosi M, Domanovits H, Benzer W, Haugk M, Heinisch B, Sodeck G, Hodl R, Gaul G, Bonner G, Wojta J, Laggner A, Glogar D, Huber K. Use of abciximab prior to primary angioplasty in STEMI results in early recanalization of the infarct-related artery and improved myocardial tissue reperfusion – results of the Austrian multi-centre randomized RoePro- BRIDGING Study. *Eur Heart J* 2004;25:2125-2133.

67. Gabriel HM, Oliveira JA, da Silva PC, da Costa JM, da Cunha JA. Early administration of abciximab bolus in the emergency department improves angiographic outcome after primary PCI as assessed by TIMI frame count: results of the early ReoPro administration in myocardial infarction (ERAMI) trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;68:218-24.
68. Arntz H, Schroder J, Pels K, Schwimmbeck P, Witzenbichler B, Schultheiss HP. Prehospital versus periprocedural administration of abciximab in STEMI: early and late results from randomised REOMOBILE-study. *Eur Heart J* 2003;23:1502 (Abstrakt).
69. Bellandi F, Maioli M, Leoncini M, Toso A, Dabizzi RP. Early abciximab administration in acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2006;108:36-42
70. Zeymer U, Zahn R, Schiele R, Jansen W, Girth E, Gitt A, Seidl K, Schroder R, Schneider S, Senges J. Early eptifibatide improves TIMI 3 patency before primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction: results of the randomized integrilin in acute myocardial infarction (INTAMI) pilot trial. *Eur Heart J.* 2005;26:1971-7.
71. Gibson CM, Kirtane AJ, Murphy SA, Rohrbeck S, Menon V, Lins J, Kazziha S, Rokos I, Shammas NW, Palabrica TM, Fish P, McCabe CH, Braunwald E; TIMI Study Group. Early initiation of eptifibatide in the emergency department before primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results of the Time to Integrilin Therapy in Acute Myocardial Infarction (TITAN)-TIMI 34 trial. *Am Heart J.* 2006;152:668-75.
72. Lee DP, Herity NA, Hiatt BL, Fearon WF, Rezaee M, Carter AJ, Huston M, Schreiber D, DiBattiste PM, Yeung AC; Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty. Adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty (TIGER-PA) pilot trial. *Circulation.* 2003;107:1497-501.

73. Cutlip DE, Ricciardi MJ, Ling FS, Carrozza JP Jr, Dua V, Garringer J, Giri S, Caputo RP. Effect of tirofiban before primary angioplasty on initial coronary flow and early ST-segment resolution in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003;92:977-80.
74. van't Hof AW, Ernst N, de Boer MJ, de Winter R, Boersma E, Bunt T, Petronio S, Marcel Gosselink AT, Jap W, Hollak F, Hoorntje JC, Suryapranata H, Dambrink JH, Zijlstra F; On-TIME study group. Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) trial. *Eur Heart J.* 2004;25:837-46.
75. Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;292:362-6.
76. Godicke J, Flather M, Noc M, Gyongyosi M, Arntz HR, Grip L, Gabriel HM, Huber K, Nugara F, Schroder J, Svensson L, Wang D, Zorman S, Montalescot G. Early versus periprocedural administration of abciximab for primary angioplasty: a pooled analysis of 6 studies. *Am Heart J.* 2005; 150:1015.e11 – 1015.e17.
77. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial: phase I findings. *N Engl J Med.* 1985;312:932-936.
78. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, McCabe CH, Raymond L, Fortin T, Poole WK, Braunwald E. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93: 879-88.
79. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, McCabe CH, Van De Werf F, Braunwald E. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation.* 2000;101:125-30.
80. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:587–92.

81. Schröder R, Dissmann R, Brüggemann T, Wegscheider K, Linderer T, Tebbe U, Neuhaus KL. Extent of early ST-segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:384–391.
82. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-67.
83. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916;17:863–71.
84. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105:539-42.
85. Adams GL, Campbell PT, Adams JM, Strauss DG, Wall K, Patterson J, Shuping KB, Maynard C, Young D, Corey C, Thompson A, Lee BA, Wagner GS. Effectiveness of prehospital wireless transmission of electrocardiograms to a cardiologist via hand-held device for patients with acute myocardial infarction (from the Timely Intervention in Myocardial Emergency, NorthEast Experience [TIME-NE]). *Am J Cardiol*. 2006;98:1160-4.
86. Bassand JP, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hamm C, Silber S, Tubaro M, Weidinger F. Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:2733-41.
87. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR Jr, White HD, Rutsch WR, Vahanian A, Simoons ML, Morris D, Betriu A, Califf RM, et al. Link between the angiographic substudy

- and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation*. 1995;91:1923-8.
88. Dalen JE, Gore JM, Braunwald E, Borer J, Goldberg RJ, Passamani ER, Forman S, Knatterud G. Six- and twelve-month follow-up of the phase I Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. *Am J Cardiol*. 1988;62:179-85.
  89. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:1615-1622.
  90. Van de Werf F. Discrepancies between the effects of coronary reperfusion on survival and left ventricular function. *Lancet*. 1989;1:1367-1369.
  91. Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, Sorensen SG, Menlove RL, for the TEAM-3 Investigators. TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction: ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 study. *Circulation*. 1993;87:1829-1839.
  92. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Muncy D. Benefit of Coronary Reperfusion Before Intervention on Outcome After Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2000;85:13-8.
  93. Stone GW, Cox D, Garcia E, Brodie BR, Morice MC, Griffin J, Mattos L, Lansky AJ, O'Neill WW, Grines CL. Normal Flow (TIMI 3) Before Mechanical Reperfusion Therapy Is an Independent Determinant of Survival in Acute Myocardial Infarction. Analysis From the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Trials. *Circulation*. 2001;104:636-41.
  94. De Luca G, Ernst N, Zijlstra F, van't Hof AW, Hoorntje JC, Dambrink JH, Gosslink AT, de Boer MJ, Suryapranata H. Preprocedural TIMI Flow and Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated by Primary Angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1363-7.

95. Hamada S, Nishiue T, Nakamura S, Sugiura T, Kamihata H, Miyoshi H, Imuro Y, Iwasaka T. TIMI frame count immediately after primary coronary angioplasty as a predictor of functional recovery in patients with TIMI 3 reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:666-71.
96. Gibson CM, Murphy S, Menown IB, Sequeira RF, Greene R, Van de Werf F, Schweiger MJ, Ghali M, Frey MJ, Ryan KA, Marble SJ, Giugliano RP, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E. Determinants of coronary blood flow after thrombolytic administration. TIMI Study Group. *Thrombolysis in Myocardial Infarction.* *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1403-12.
97. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, Ryan KA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, Van de Werf F, Braunwald E. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. *Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group.* *Circulation.* 1999;99:1945-50.
98. Ohara Y, Hiasa Y, Takahashi T, Yamaguchi K, Ogura R, Ogata T, Yuba K, Kusunoki K, Hosokawa S, Kishi K, Ohtani R. Relation between the TIMI frame count and the degree of microvascular injury after primary coronary angioplasty in patients with acute anterior myocardial infarction. *Heart.* 2005;91:64-7.
99. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. Trial of Abciximab With and Without Low-Dose Reteplase for Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2000;101:2788.
100. Dudek D, Rakowski T, El Massri N, Sorysz D, Zalewski J, Legutko J, Dziewierz A, Rzeszutko L, Zmuda K, Piwowarska W, De Luca G, Kaluza GL, Dubiel JS. Patency of infarct related artery after pharmacological reperfusion during transfer to primary percutaneous coronary intervention influences left ventricular function and one-year clinical outcome. *Int J Cardiol* 2007; Apr 11; [Epub ahead of print]
101. Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K, Dotzer F, Dirschinger J, Schmitt C, Nekolla SG, Seyfarth M, Martinoff S, Markwardt C, Clermont G, Gerbig HW, Leiss J, Schwaiger M, Schomig A; Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation (BRAVE) Study Investigators. Early administration of reteplase plus abciximab vs

- abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:947-54.
102. Schröder R, Wegscheider K, Schröder K, Dissmann R, Meyer-Sabellek W. Extent of early ST-segment elevation resolution: a strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimen: a substudy of the INJECT trial. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1657–1664.
  103. de Lemos JA, Antman EM, Giugliano RP, McCabe CH, Murphy SA, Van de Werf F, Gibson CM, Braunwald E, (TIMI) 14 Investigators. ST-segment resolution and infarct related artery patency and flow after thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 2000;85:299 –304.
  104. Fu Y, Goodman S, Chang WC, Van de Werf F, Granger CB, Armstrong PW. Time to treatment influences the impact of ST-segment resolution on one year prognosis: insights from the ASSENT-II trial. *Circulation* 2001;104:2653–2659.
  105. Anderson RD, White HD, Ohman EM, Wagner GS, Krucoff MW, Armstrong PW, Weaver WD, Gibler WB, Stebbins AL, Califf RM, Topol EJ. Predicting outcome after thrombolysis in acute myocardial infarction according to STsegment resolution at 90 minutes: a substudy of the GUSTO-III trial. *Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries*. *Am Heart J* 2002;144:81–88.
  106. van't Hof AWJ, Liem A, de Boer MJ, Zijlstra F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Zwolle Myocardial Infarction Study Group*. *Lancet* 1997;350:615–619.
  107. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, VerSteeg DS, Muncy DB, Moore S, Gupta N, Downey WE. Relation between electrocardiographic ST-segment resolution and early and late outcomes after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2005;95:343-8.
  108. McLaughlin MG, Stone GW, Aymong E, Gardner G, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL, Teheng JE, Cox DA, Stuckey T, Garcia E, Guagliumi G, Turco M, Josephson ME, Zimetbaum P; Controlled Abciximab and Device Investigation to

- Lower Late Angioplasty Complications trial. Prognostic utility of comparative methods for assessment of ST-segment resolution after primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1215-23.
109. Cura FA, Roffi M, Pasca N, Wolski KE, Lincoff AM, Topol EJ, Lauer MS; Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries V investigators. ST-segment resolution 60 minutes after combination treatment of abciximab with reteplase or reteplase alone for acute myocardial infarction (30-day mortality results from the resolution of ST-segment after reperfusion therapy substudy). *Am J Cardiol.* 2004;94:859-63.
  110. Schroder R. Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2004;110:e506-10
  111. Hackel DB, Reimer KA, Ideker RE, Mikat EM, Hartwell TD, Parker CB, Braunwald EB, Buja M, Gold HK, Jaffe AS. Comparison of enzymatic and anatomic estimates of myocardial infarct size in man. *Circulation* 1984;70:824–35.
  112. Angeja BG, Gunda M, Murphy SA, Sobel BE, Rundle AC, Syed M, Asfour A, Borzak S, Gurlay SG, Barron HV, Gibbons RJ, Gibson CM. TIMI myocardial perfusion grade and ST segment resolution: association with infarct size as assessed by single photon emission computed tomography imaging. *Circulation.* 2002;105:282-5.
  113. Dibra A, Mehilli J, Dirschinger J, Pache J, Neverve J, Schwaiger M, Schomig A, Kastrati A. Thrombolysis in myocardial infarction myocardial perfusion grade in angiography correlates with myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with stenting or thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:925-9.
  114. van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation.* 1998;97:2302-6.

115. Lepper W, Sieswerda GT, Vanoverschelde JL, Franke A, de Cock CC, Kamp O, Kuhl HP, Pasquet A, Voci P, Visser CA, Hanrath P, Hoffmann R. Predictive value of markers of myocardial reperfusion in acute myocardial infarction for follow-up left ventricular function. *Am J Cardiol.* 2001;88:1358-63.
116. Hoffmann R, Haager P, Arning J, Christott P, Radke P, Blindt R, Ortlepp J, Lepper W, Hanrath P. Usefulness of myocardial blush grade early and late after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction in predicting left ventricular function. *Am J Cardiol.* 2003;92:1015-9.
117. Henriques JP, Zijlstra F, van 't Hof AW, de Boer MJ, Dambrink JH, Gosselink M, Hoorntje JC, Suryapranata H. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. *Circulation.* 2003;107:2115-9.
118. Roberts R, Henry PD, Sobel BE. An improved basis for enzymatic estimation of infarct size. *Circulation* 1975;52:743–54.
119. Smith JL, Ambos HD, Gold HK, Muller JE, Poole WK, Raabe DS Jr, Rude RE, Passamani E, Braunwald E, Sobel BE, Roberts R. Enzymatic estimation of myocardial infarct size when early creatine kinase values are not available. *Am J Cardiol* 1983;51:1294–300.
120. de Zwaan C, Willems GM, Vermeer F, Res J, Verheugt FW, van der Laarse A, Simoons ML, Lubsen J, Hermens WT. Enzyme tests in the evaluation of thrombolysis in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1988;59:175–83.
121. Dissman R, Linderer T, Schroder R. Estimation of enzymatic infarct size: direct comparison of the marker enzymes creatine kinase and  $\alpha$ -hydroxybutyrate dehydrogenase. *Am Heart J* 1998;135:1–9.
122. Remppis A, Ehlermann P, Giannitsis E, Greten T, Most P, Muller-Bardorff M, Katus HA. Cardiac troponin T levels at 96 hours reflect myocardial infarct size: a pathoanatomical study. *Cardiology* 2000;93:249–53.

123. Licka M, Zimmermann R, Zehelein J, Dengler TJ, Katus HA, Kubler W. Troponin T concentrations 72 hours after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size. *Heart* 2002;87:520–4.
124. Steen H, Giannitsis E, Futterer S, Merten C, Juenger C, Katus HA. Cardiac troponin T at 96 hours after acute myocardial infarction correlates with infarct size and cardiac function. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2192-4.
125. Bucciarelli-Ducci C, Wu E, Lee DC, Holly TA, Klocke FJ, Bonow RO. Contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in the evaluation of myocardial infarction and myocardial viability in patients with ischemic heart disease. *Curr Probl Cardiol*. 2006;31:128-68.
126. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, Blumenthal RS, Lima JAC. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:765–772.
127. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile dysfunction. *Circulation* 1999;100:1992-2002.
128. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003;361:374-9.
129. Thiele H, Engelmann L, Elsner K, Kappl MJ, Storch WH, Rahimi K, Hartmann A, Pfeiffer D, Kneissl GD, Schneider D, Moller T, Heberling HJ, Weise I, Schuler G; Leipzig Prehospital Fibrinolysis Group. Comparison of pre-hospital combination-fibrinolysis plus conventional care with pre-hospital combination-fibrinolysis plus facilitated percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2005;26:1956-63.

130. Zaret BL, Wackers FJ, Terrin ML, Forman SA, Williams DO, Knatterud GL, Braunwald E. Value of radionuclide rest and exercise left ventricular ejection fraction in assessing survival of patients after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) phase II study. The TIMI Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:73-9.
131. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD, Schaer GL, Anderson JL, Yusuf S; CORE Study Investigators. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:30-6.
132. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, Grines CL, Tcheng JE, Garcia E, Cox DA, Turco M, Stuckey TD, Na Y, Lansky AJ, Gersh BJ, O'Neill WW, Mehran R, Stone GW. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1397-405.
133. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation.* 1990;81:1161–1172.
134. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, Rouleau JL, Moya LA, Dagenais GR, Lamas GA, Klein M, Sussex B, Goldman S for the SAVE Investigators. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. *Circulation.* 1994;89:68–75.
135. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM, Antoniucci D. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation.* 2002;106:2351-7.
136. Anand IS, Florea VG, Fisher L. Surrogate end points in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1414-21.

137. Migrino RQ, Young JB, Ellis SG, White HD, Lundergan CF, Miller DP, Granger CB, Ross AM, Califf RM, Topol EJ. End-systolic volume index at 90 to 180 minutes into reperfusion therapy for acute myocardial infarction is a strong predictor of early and late mortality. The Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO)-I Angiographic Investigators. *Circulation* 1997;96:116.
138. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987;76:44-51.
139. Van Reet RE, Quinones MA, Poliner LR, Nelson JG, Waggoner AD, Kanon D, Lubetkin SJ, Pratt CM, Winters WL Jr. Comparison of two-dimensional echocardiography with gated radionuclide ventriculography in the evaluation of global and regional left ventricular function in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1984;3:243-52.
140. Bellenger NG, Marcus NJ, Rajappan K, Yacoub M, Banner NR, Pennell DJ. Comparison of techniques for the measurement of left ventricular function following cardiac transplantation. *J Cardiovasc Magn Reson* 2002;4:255-63.
141. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, Pennell DJ. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J* 2000;21:1387-96.
142. Cranney GB, Lotan CS, Dean L, Baxley W, Bouchard A, Pohost GM. Left ventricular volume measurement using cardiac axis nuclear magnetic resonance imaging: validation by calibrated ventricular angiography. *Circulation* 1990;82:154-63.
143. Sakuma H, Fujita N, Foo TK, Caputo GR, Nelson SJ, Hartiala J, Shimakawa A, Higgins CB. Evaluation of left ventricular volume and mass with breath-hold cine MR imaging. *Radiology* 1993;188:377-80.

144. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJ, Pennell DJ. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2000;2:271-8.
145. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, Smith GS, Klein HU, Pennell DJ. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J*. 2004;147:218-23.
146. Granger CB, Skene A. Acute ischemic heart disease. *Am Heart J*. 2000;139:S189-92.
147. Psaty BM, Weiss NS, Furberg CD, Koepsell TD, Siscovick DS, Rosendaal FR, Smith NL, Heckbert SR, Kaplan RC, Lin D, Fleming TR, Wagner EH. Surrogate end points, health outcomes, and the drug-approval process for the treatment of risk factors for cardiovascular disease. *JAMA*. 1999;282:786-90.
148. Tardif JC, Heinonen T, Orloff D, Libby P. Vascular biomarkers and surrogates in cardiovascular disease. *Circulation*. 2006;113:2936-42.
149. European Registry on STEMI Patients Transferred for PCI With Upstream Use of Abciximab - EuroTransfer Registry. Według: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). ID badania: H4S-PL-O067.
150. Giuseppe de Luca. Early Glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in Primary angioplasty (EGYPT) cooperation. An individual patients' data meta-analysis. Informacje na podstawie korespondencji własnej.

## **10 Spis tabel i rycin**

### **Tabele:**

**Tabela I.** Charakterystyka demograficzna i kliniczna.

**Tabela II.** Przedziały czasowe.

**Tabela III.** Analiza angiograficzna.

**Tabela IV.** Badanie echokardiograficzne.

**Tabela V.** Analiza wieloczynnikowa dla drożności tętnicy dozawałowej w wyjściowej angiografii.

**Tabela VI.** Analiza wieloczynnikowa dla rezolucji odcinka ST>50% w EKG 60 minut po PPCI.

**Tabela VII.** Analiza wieloczynnikowa dla pola pod krzywą CK MB.  
Enzymatyczna ocena wielkości strefy zawału.

**Tabela VIII.** Analiza wieloczynnikowa indeksu końcowoskurczowej objętości lewej komory serca w badaniu po 30 dniach.

**Ryciny:**

**Rycina 1.** Schemat badania.

**Rycina 2.** Podział segmentarny lewej komory serca stosowany w ocenie regionalnej kurczliwości lewej komory w badaniu echokardiograficznym. Według 143 pozycji piśmiennictwa.

**Rycina 3.** Wynik rekrutacji pacjentów.

**Rycina 4.** Drożność tętnicy dozawałowej w wyjściowym badaniu angiograficznym. Ocena według klasyfikacji TIMI. Grupa WA – słupki białe, Grupa PA – słupki czarne.

**Rycina 5.** Zależność czasu od podania abciximabu do angiografii a drożności tętnicy dozawałowej ocenianej według skali cTFC.

**Rycina 6.** Rezolucja odcinka ST w EKG oceniana w 60 minut po zabiegu PCI. Grupa WA – słupki białe, Grupa PA – słupki czarne.

**Rycina 7. Panel A.** Badanie echokardiograficzne. Indeks końcowoskurczowej objętości lewej komory serca wyjściowo i po 30 dniach. Grupa WA – linia przerywana. Grupa PA – linia ciągła.

**Rycina 7. Panel B.** Badanie echokardiograficzne. Indeks końcoworozkurczowej objętości lewej komory serca wyjściowo i po 30 dniach. Grupa WA – linia przerywana. Grupa PA – linia ciągła.

**Rycina 7. Panel C.** Badanie echokardiograficzne. Frakcja lewej komory serca wyjściowo i po 30 dniach. Grupa WA – linia przerywana. Grupa PA – linia ciągła.

**Rycina 8.** Wielkość pola pod krzywą CK MB w ciągu pierwszych 48 godzin po PCI. Grupa WA – pole białe, Grupa PA – pole czarne.

**Rycina 9. Panel A.** Badanie rezonansu magnetycznego. Wielkość strefy zawału w badaniu późnego kontrastowania po 12 miesiącach. Grupa WA – słupki białe, Grupa PA – słupki czarne.

**Rycina 9. Panel B.** Badanie rezonansu magnetycznego. Frakcja wyrzutowa lewej komory po 12 miesiącach. Grupa WA – słupki białe, Grupa PA – słupki czarne.

**Rycina 9. Panel C.** Badanie rezonansu magnetycznego. Indeks objętości końcowoskurczowej lewej komory po 12 miesiącach. Grupa WA – słupki białe, Grupa PA – słupki czarne.

**Rycina 9. Panel D.** Badanie rezonansu magnetycznego. Indeks objętości końcoworozkurczowej lewej komory po 12 miesiącach. Grupa WA – słupki białe, Grupa PA – słupki czarne.

## 11 Wykaz używanych skrótów

ACE	ang. <i>Abciximab and Carbostent Evaluation</i> .
ADMIRAL	ang. <i>Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up</i> .
ASSENT 4 PCI	ang. <i>Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention</i> .
AUC	ang. <i>Area Under Curve</i> , pole pod krzywą
BRAVE	ang. <i>Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation</i> .
CABG	ang. <i>Coronary Artery Bypass Grafting</i> . Pomostowanie aortalno-wieńcowe
CADILLAC	ang. <i>Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications</i> .
CARESS in AMI	ang. <i>Combined Abciximab REteplase Stent Study in acute myocardial infarction</i> .
ChNS	Choroba Niedokrwienności Serca.
CI	ang. <i>confidence interval</i> , przedział ufności
CK-MB	izoenzym kinazy fosfokreatynowej pochodzenia sercowego
CPK	ang. <i>creatine phosphokinase</i> , kinaza fosfokreatynowa.
cTFC	ang. <i>Corrected TIMI Frame Count</i> .
CTK	Ciśnienie tętnicze krwi.
DANAMI-2	ang. <i>DANish trial in Acute Myocardial Infarction-2</i> .
EGYPT	ang. <i>Early GLYcoprotein IIb-IIIa inhibitors in Primary angioplasty</i> .
EKG	Elektrokardiogram.
ERAMI	ang. <i>Early ReoPro Administration in Myocardial Infarction</i> .
FINESSE	ang. <i>Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events</i> .
GP	Glikoproteina
GRAPE	ang. <i>Glycoprotein Receptor Antagonist Patency Evaluation</i> .
Grupa PA	Grupa Późnego podania Abciximabu
Grupa WA	Grupa Wczesnego podania Abciximabu.
INTAMI	ang. <i>Integrilin in Acute Myocardial Infarction</i> .
IRA	ang. <i>Infarct Related Artery</i> . Tętnica dozawałowa.
ISAR-2	ang. <i>Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-2</i> .
LAD	ang. <i>Left Anterior Descending</i> . Gałąź międzykomorowa przednia
LVEDVI	ang. <i>Left Ventricular End-Diastolic Volume Index</i> . Indeks końcoworozkurczowej objętości lewej komory
LVEF	ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i> . Frakcja wyrzutowa lewej komory

LVESVI	ang. <i>Left Ventricular End-Systolic Volume Index</i> . Indeks końcowoskurczowej objętości lewej komory
MBG	ang. <i>Myocardial Blush Grade</i> .
MIR	ang. <i>Myocardial Infarction Registry</i> .
MITRA	ang. <i>Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction</i> .
NRMI	ang. <i>National Registry of Myocardial Infarction</i> .
On TIME	ang. <i>Ongoing Tirofiban in Myocardial Infarction Evaluation</i> .
OR	ang. <i>odds ratio</i> , iloraz szans
OZW	Ostry Zespół Wieńcowy.
PCI	ang. <i>Percutaneous Coronary Intervention</i> . Zabieg przezskórnej interwencji wieńcowej.
PPCI	ang. <i>Primary Percutaneous Coronary Intervention</i> . Zabieg pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej.
PRAGUE-2	ang. <i>Primary Angioplasty in patients transferred from General community hospitals to specialized PTCA Units with or without Emergency thrombolysis-2</i> .
RAPPORT	ang. <i>ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial</i> .
RIKS-HIA	ang. <i>Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions</i> .
SPEED	ang. <i>Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department</i> .
STEMI	ang. <i>ST-segment Elevation Myocardial Infarction</i> . Zawał serca z uniesieniem odcinka ST.
STOPAMI	ang. <i>Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients With Acute Myocardial Infarction</i> .
TIGER PA	ang. <i>Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty</i> .
TIMI	ang. <i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i> .
TITAN TIMI 34	ang. <i>Time to Integrilin Therapy in Acute Myocardial Infarction</i> .
TMPG	ang. <i>TIMI Myocardial Perfusion Grade</i> .
WMSI	ang. <i>Wall Motion Score Index</i> .. Indeks regionalnej kurczliwości lewej komory