

Experienta UPU – Spitalul Municipal Timisoara in tratamentul infarctului miocardic acut

Delia Albulescu*

833

Infarctul miocardic acut reprezinta urgenta medicala grad "0", fiind in continuare principala cauza de deces atat la barbati cat si la femei in societatea moderna (1).

Substratul morfopatologic al infarctului micardic acut il reprezinta ateroscleroza coronariana; placa de aterom cu miez lipidic bogat, in a carei evolutie se poate produce o modificare brusca si brutala, catastrofa - ruptura placii si expunerea continutului acesteia, la substantele care promoveaza activarea plachetara si generarea de trombina, astfel incat trombul rezultat determina intreruperea fluxului sanguin si deci, o disproportionalitate intre aportul si necesarul de oxigen, iar daca aceasta disproportionalitate este severa si persistenta induce necroza miocardica (2).

La progresia procesului de ateroscleroza concura o serie de factori de risc care pot accelera evolutia placilor de aterom cu sediul la nivelul arterelor coronare: dislipidemia, diabetul zaharat, hipertensiunea arteriala, obezitatea, paternul comportamental si nu in ultimul rand ereditatea (3).

Fiecare dintre acesti factori de risc contribuie individual la dezvoltarea leziunilor ateromatoase, dar asociati între ei își potențează acțiunea exercitând un efect suplimentar în progresia leziunilor.

Fiind privit ca cea mai importanta urgenta medicala, infarctul miocardic acut, ca entitate patologica, a beneficiat de-a lungul anilor, de numeroase studii orientate atat in directia fiziopatologiei, a morfopatologiei dar cel mai important in directia tratamentului fazei acute.

In ceea ce priveste tratamentul fazei acute avem de a face cu trei posibilitati terapeutice, si anume: terapia fibrinolitica, angioplastia transluminala

* UPU - spitalul clinic municipal de urgenta timisoara

percutana cu implant de stent (PTCA) și bypassul aortocoronarian (4).

Marile trialuri randomizate desfășurate în ultimii ani au demonstrat cu certitudine faptul că angioplastia transluminală percutană cu implant de stent (PTCA per primam) la nivelul arterei țintă implicate în infarct este cea mai bună metodă de ravascolarizare coronariană (5).

Deși angioplastia transluminală percutană cu implant de stent reprezintă idealul terapeutic în faza acută a infarctului de miocard, acesta prezintă din păcate și o serie de limite, și anume existența unor centre specializate de cardiologie dotate cu laboratoare de cardiologie intervențională, medici cardiologi intervenționiști cu experiență per procedură și care să asigure linie de gardă 24 de ore din 24, iar timpul scurs de la debutul simptomatologiei până la admiterea în laboratorul de cateterism cardiac să fie sub 90 minute (5).

Având în vedere că la nivel național există numai zece institute de cardiologie dotate cu laboratoare de cateterism cardiac iar numărul pacienților care prezintă evenimente cardiovasculare este în continuă creștere, o alternativă eficientă în tratamentul fazei acute a infarctului miocardic cu supra-denivelare de segment ST o reprezintă terapia fibrinolitica (6).

Atât studiile naționale de tip registru cât și marile trialuri randomizate au demonstrat faptul că în tratamentul infarctului miocardic acut STEMI factorul de timp este critic, astfel încât în țările dezvoltate s-a implementat un nou concept, și anume, tratamentul farmacologic al infarctului miocardic acut, care era strict apanajul medicului cardiolog în unitățile coronariene, să fie efectuat cel mai frecvent în unitățile primiri urgente, acolo unde există personal antrenat în resuscitare, unde pacientul beneficiază de cea mai bună monitorizare, concept implementat și în țara noastră în ultimii patru ani.

Mai mult decât atât pentru a scurta semnificativ intervalul de timp door-to-drog, s-a recurs la fibrinoliza infarctului STEMI în faza de prespital, aceasta fiind posibilă datorită revoluționării întregului sistem de ambulanță, a evoluției personalului medical care își desfășoară activitatea pe ambulanță, și a existenței pe piața medicală a produselor trombolitice de ultimă generație care permit administrarea comodă și rapidă, cu mult mai puține efecte adverse și eficacitate superioară raportate la fibrinoliticele de referință – streptokinază (7).

Terapia fibrinolitica este deosebit de complexă care se desfășoară într-un ritm alert, fiecare manevră medicală desfășurându-se într-o ordine perfect logică (8).

Ce presupune tromboliza? – administrarea în cascada a unor droguri ale caror efecte sumate au ca scop major **recanalizarea vasului țintă**, și deci conservarea funcției contractile a miocardului afectat (8).

Fibrinoliza a fost folosită pentru prima dată ca metodă terapeutică în in-

fartul miocardic acut in 1958 de catre Flether, insa o problema majora in startul marilor studii a fost lipsa de incredere in ceea ce priveste eficacitatea si totodata siguranta administrarii acestor droguri (9).

Dupa un interval de aproximativ zece ani, timp in care tromboliza in faza acuta a infarctului a fost privita cu discretie si cu teama, Chazov in Uniunea Sovietica, administra pentru prima data streptokinaza intracoronarian, procedura care avea sa revolutioneze radical gandirea medicala in ceea ce priveste terapia farmacologica, astfel incat tromboliza ca atitudine terapeutica per primam in infarctul miocardic acut STEMI reprezinta un pas deosebit de important spre dezobstrucia arterei infarctate (9).

Avand ca punct de plecare tromboliticul de referinta - streptokinaza, prin metode moderne de recombinare genetica s-au obtinut o serie de substante fibrinolitice superioare, lipsite de antigenitate, cu eficacitate net superioara si siguranta sporita (10).

Odata cu aparitia pe piata farmaceutica a noilor substante fibrinolitice Societatea Europeana de Cardiologie (ESC), respectiv Societatea Americana de Cardiologie (AHA) au implementat de-a lungul timpului o serie de ghiduri terapeutice cu privire la fibrinoliza si medicatia asociata acesteia, in tratamentul infarctului miocardic acut.

In anul 2009 a aparut in Romania editia revizuita a Ghidului de Diagnostic si Tratament in Infarctul Miocardic Acut cu Supradenivelare de Segment ST, care reprezinta efortul mai multor ramuri medicale care sunt implicate in tratamentul infarctului STEMI, si anume Grupul de Lucru de Cardiologie de Urgenta, Grupul Lucru de Cardiopatie Ischemica, Grupul Lucru de Cardiologie Interventionala, Societatea Romana de Medicina de Urgenta si Catastrofa, Consiliul National de Resuscitare, Asociatia Serviciilor Medicale de Urgenta Prespitalicesti din Romania, Asociatia Serviciilor de Ambulanta din Romania, Asociatia de Medicina de Urgenta si Dezastre (7).

Ce aduce nou acest ghid de tratament, fata de recomandarile ghidurilor anterioare?

In primul rand, recomandari revizuite in ceea ce priveste drogurile adjuvante terapiei fibrinolitice, si anume, regimul antiagregant plachetar, anti-coagulant, si noi date cu privire la administrarea in faza acuta a infarctului miocardic a inhibitorilor de 3-hidroxi-3 metil-CoA-reductaza.

Conform noului ghid, dubla antiagregare plachetara presupune administrarea de Aspirina in doza de 75-325 mg PO, in asociere cu Clopidogrel in doza de 300 mg PO la pacientii cu varsta sub 75 de ani si doar 75 de mg PO la pacienti cu varsta peste 75 de ani (7).

Terapia anticoagulanta fara de care fibrinoliza nu se poate efectua, a fost totalmente revolutionata, astfel incat noul ghid propune administrarea he-

parinelor cu greutate moleculara mica ca alternativa sigura si eficienta, la heparina cu greutate moleculara mare, cele doua forme de heparina fiind insa unanim acceptate.

Astfel se recomanda administrarea de Enoxaparina in urmatorul regim terapeutic: la pacientii sub 75 de ani, cu clearance de creatinina $< 2.5 \text{ mg/ml}$ se administreaza Enoxaparina 30 mg IV bolus, iar dupa 15 minute se incepe administrarea subcutana cate 1 mg/Kgcorp la fiecare 12 ore pentru o perioada de maxim 8 zile, cu mentiunea ca primele 2 doze nu trebuie sa depaseasca 100 mg , la pacientii cu varsta peste 75 de ani regimul de administrare a Enoxaparinei este putin diferit, si anume: este contraindicata administrarea bolus IV, recomandandu-se administrarea a 0.75 mg/Kgcorp la 12 ore, pe o perioada de maxim 8 zile, primele doua doze netrebuind sa depaseasca 75 mg .⁷

Fondaparinux, cea de-a doua varianta de heparina cu greutate moleculara mica propusa ca administrare in faza acuta a infarctului miocardic STEMI, se administreaza in urmatoarea maniera: la pacientii cu clearance de creatinina $< 3 \text{ mg/ml}$ - 2.5 mg IV bolus urmat de 2.5 mg subcutan pentru o perioada de maxim 8 zile (7).

Heparina cu greutate moleculara mare se administreaza IV 80 UI/Kgcorp , urmat de 18 UI/Kgcorp pefuzie cu ritm continuu pe o perioada de 12-24 de ore (7).

Au existat totusi numeroase controverse cu privire la utilitatea administrarii in faza acuta a infarctului miocardic a inhibitorilor de 3-hidroxiil-3 metil-CoA-reductaza (11).

De ce administrarea lor in punctul critic al terapiei?

Pentru ca numeroase studii multicentrice au demonstrat faptul ca administrarea de statina in doza maxima are efectul benefic de a stabili placa de aterom implicata in evenimentul acut.

In al doilea rand, noul ghid terapeutic aduce in fata medicilor recomandari revizuite in ceea ce priveste contraindicatiile absolute si cele relative ale administrarii de trombolitice (7).

Astfel, contraindicatiile absolute ale terapiei fibrinolitice sunt urmatoarele: orice hemoragie cerebrala sau accident vascular cerebral de cauza necunoscuta in antecedentele pacientului, AVC ischemic in ultimele 6 luni, boli vasculare cerebrale cunoscute de catre pacient (malformatii arteriovenoase), suspiciune disectie de aorta, diateze hemoragice sau hemoragii active (cu exceptia menstrelor), hemoragii gastrointestinale in ultima luna, traumatism cranian in ultimele trei luni, interventii chirurgicale in ultimele trei luni, punctii efectuate in zone noncompresibile (ex. punctie hepatica), timp ce contraindicatiile relative vizeaza: hipertensiune arteriala forma severa (va-

lori peste 180/110 la admisia in unitatea primiri urgente), accident ischemic tranzitor in ultimele sase luni, dementa senila sau orice alta patologie intracraniana cunoscuta de catre pacient si care nu intra sub incidenta contraindicatiilor absolute, resuscitare cardiorespiratorie traumatica sau prelungita peste zece minute, hemoragii interne recente (in ultimele 2-4 saptamani), sarcina si prima saptamana postpartum, ulcerul peptic activ, endocardita infectioasa (7).

Tinand cont de noutatile aduse de acest ghid de tratament a infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST, au aparut in toamna anului 2009 si datele nationale cu privire la rezultatele terapiei fibrinolitice toate cumulate intr-un studiu intitulat Registrul National Roman pentru Infarctul Miocardic Acut cu Supradenivelare de Segment ST (RO-STEMI), care a debutat in 1999, si la care au participat 39 spitale judetene si municipale, printre care se numara si Spitalul Clinic Municipal de Urgenta Timisoara, initial cu date care proveneau de la nivelul sectiei de medicina interna, pentru ca ulterior datele sa fie livrate de Unitatea Primiri Urgente.

La nivelul Unitatii Primiri Urgente a Spitalului Clinic Municipal Timisoara tromboliza infarctului miocardic acut a inceput in anul 2007, moment in care a luat nastere Studiul intitulat „Tromboliza Infarctului Miocardic Acut STEMI in UPU, Eficacitate si Siguranta” (7).

Studiul de fata a fost conceput ca un studiu prospectiv de tip registru, in cadrul caruia am fixat ca obiective primare a demonstra siguranta si eficacitatea fibrinolizei ca terapie de prima intentie in infarctul miocardic acut, iar ca obiective secundare aparitia oricaror evenimente majore cerebrovasculare periprocedurale sau a decesului periprocedural.

In perioada ianuarie 2007- octombrie 2009 au fost referiti Unitatii Primiri Urgente din cadrul Spitalului Municipal un numar de 74 de pacienti cu infarct miocardic acut STEMI, in vederea efectuarii tratamentului farmacologic de reperfuzie coronariana a vasului tinta.

Pentru ca pacientii sa fie considerati eligibili studiului a fost eminentamente necesar a intruni cel putin doua din urmatoarele criterii de selectie:

1. Timpul scurs de la debutul simptomelor (durerea precordiala) pana la admisia in UPU sa nu depaseasca 12 ore,
2. Durere intensa, prelungita, (cu durata peste 15-20 minute), localizata retrosternal cu sau fara iradiere care nu cedeaza la administrarea de Nitroglicerina sublingual,
3. Criteriul electrocardiografic reprezentat de urmatoarele modificari: supradenivelare de segment ST mai mare de 0.1 mV in cel putin doua derivatii corespondente, sau bloc major de ramura stanga de novo aparut in contextul infarctului (documentat anamnestic si pe baza actelor

medicale), sau aspect sugestiv pentru infarct miocardic posterior: unda R ampla in derivatia V1 si subdenivelare de segment ST in derivatiile V1-V4 si eventual supradenivelare de segment ST in derivatiile V7-V9,

4. Criteriul enzimatic: am considerat ca referinta enzima CK-MB.

Tinand cont de datele expuse in ghidurile europene si nationale de diagnostic si tratament in infarctul miocardic acut, publicate de-a lungul timpului si revizuite in 2009, prezentate in paragrafele anterioare, am acordat o importanta deosebita contraindicatiilor terapiei fibrinolitice, pe care le-am formulat ca si criterii de excludere, individualizandu-le in functie de particularitatile fiecarui caz, astfel incat am exclus din studiu un numar de 15 (20,2%) pacienti (clasa III, nivel de evidenta A) datorita urmatoarelor afectiuni asociate: 3 pacienti au fost exclusi datorita stopului cardiorespirator survenit imediat dupa admisia in UPU (toate cele 3 cazuri beneficiind de manevrele de resuscitare adecvate – advanced life support, dar cu o durata a timpului de resuscitare peste 15 minute), 1 pacient cu trombocitopenie severa, 2 pacienti cu hemoragii gastrointestinale in ultimele 2- 3 saptamani, 2 pacienti cu infarct miocardic acut inferior asociat cu bloc atrioventricular de grad III care au beneficiat de pacing extern si transferati in Institutul de Boli Cardiovasculare Timisoara, 2 pacienti a caror patologie asociata a fost reprezentata de diferite neoplazii aflate in stadiul IV de evolutie, 1 pacient cu infarct miocardic inferior dar care a prezentat accident vascular cerebral hemoragic in ultimele 6 luni, si 2 pacienti fiind exclusi datorita faptului ca intervalul de timp scurs de la debutul simptomelor pana la admisia in Unitatea Primiri Urgente a fost peste 20 ore.

Tinand cont de datele expuse mai sus din totalul de 74 de pacienti referiti UPU in vederea efectuarii fibrinolizei, au fost considerati eligibili studiului de fata un numar de 59 (79,4%) de pacienti (clasa I, nivel de evidenta A), 15 (20.2%) pacienti fiind exclusi (clasa III, nivel de evidenta A).

In ceea ce priveste caracteristicile clinice si demografice ale pacientilor am pus accent pe urmatorii parametrii: varsta, sex, fumat, diabet zaharat, hipertensiune arteriala, obezitate, hipercolesterolemie, infarct miocardic in antecedente, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor in antecedente.

Astfel, am inclus in studiu pacienti cu varste cuprinse intre 26 si 87 de ani, din care am obtinut doua subdiviziuni de studiu, si anume pacienti cu varsta sub 75 de ani in numar de 49 (83%) si pacienti cu varsta peste 75 de ani in numar de 10 (16.9%); din cei 59 de pacienti considerati eligibili, 49 (83%) sunt barbati si 10 (16.9%) femei.

Din totalul de 59 de pacienti, 19 (32.%) sunt fumatori, 7 (11.8%) prezinta diabet zaharat, 35 (59.3%) sunt hipertensivi, 14 (23.7%) prezinta asociat un

grad de obezitate, toti pacientii sunt dislipidemici, 7 (11.8%) pacienti prezinta antecedente de infarct miocardic (decelat anamnestic si electrocardiografic), 3 (5.08%) cu antecedente de accident vascular cerebral si 3 (5.08%) cu antecedente de atac ischemic tranzitor.

Toti pacientii considerati eligibili au beneficiat de terapia in „cascada”, si anume dubla antiagregare plachetara (Aspirina si Clopidogrel), anticoagulare in urmatoarea maniera: fie heparina cu greutate moleculara mare in doza de 5000 UI IV bolus administrata unui numar de 26 (44%) de pacienti, fie heparina cu greutate moleculara mica (Enoxaparina) administrata conform ghidului unui numar de 33 (55.9%) pacienti.

Dintre drogurile fibrinolitice folosite in studiul de fata am ales Alteplasa (Activatorul Tisular al Plasminogenului – t-PA) al carui efect fibrinolitic se realizeaza prin actiunea directa asupra plasminogenului pe care il transforma in plasmina, drog care se poate administra pana la 12 ore de la debutul simptomatologiei si Tenecteplaza (TNK-tPA), substanta fibrinolitica obtinuta prin modificari genetice in trei puncte ale secventei de aminoacizi ale activatorului tisular de plasminogen, astfel incat s-a obtinut un agent trombolitic cu timp de injumatatire 15-20 minute care are avantajul administrarii unice in bolus cu specificitate si capacitate de legare la fibrina mai mare, care este deosebit de util la pacientii care au fost admisi in UPU in primele 6 ore de la debutul simptomatologiei (12).

Tinand cont de cele prezentate in paragraful anterior reiese faptul ca lotul de pacienti pe care am lucrat a fost impartit iarasi in doua subunitati de studiu, si anume pacienti trombolizati in primele 6 ore de la debutul simptomelor cu TNK-tPA in numar de 37 (62.7%) si restul de pacienti trombolizati in intervalul 6-12 ore de la debut cu t-PA in numar de 22 (37.2%).

Pe langa dubla antiagregare, anticoagulare, cascada terapeutica mai cuprinde in functie de caz administrarea urmatoarelor droguri: nitroglicerina varianta intravenoasa pentru un numar de 44 (74.5%) de pacienti, analgezice reprezentate de metamizol – 17 (28.8%) pacienti, morfina – 6 (10%) pacienti si mialgin – 13 (22%) pacienti, si mai nou respectand indicatiile ghidului mai sus prezentat inhibitori de 3-hidroxiil-3 metil-CoA-reductaza pentru un numar de 20 (33.8%) pacienti.

Punand pe tapet toti acesti parametrii pe care i-am analizat, in continuare nu mai ramane decat a releva rezultatele obtinute in urma terapiei fibrinolitice efectate de catre echipa de medici urgentisti din Spitalul Clinic Municipal de Urgenta Timisoara, in infarctul miocardic acut STEMI.

Astfel ca, succesul procedural la nivel de unitate primiri urgente, unde pacientul ramane supravegheat 2-3 ore post fibrinoliza, este definit din prisma a trei criterii (7):

1. Clinic: reducerea intensitatii dureri sau disparitia ei; disparitia durerii toracice in timpul trombolizei este nu numai un indicator de reperfuzie coronariana ci si un predictor al reducerii ariei de necroza.
2. Electrocardiografic:
 - a. Reducerea supradenivelarii de segment ST cu peste 50% din valoarea inregistrata la startul fibrinolizei
 - b. Aritmiile de reperfuzie reprezentate cel mai frecvent de ritmul idio-ventricular accelerat, extrasistole spraventriculare si ventriculare, bradicardia sinusala.
3. Biologic: cresterea rapida a valorilor izoenzimei CK-MB, cu un varf la 12 ore de la startul fibrinolizei.

Succesul procedural a fost obtinut la 54 (91.5%) intre pacienti.

Insuccesul procedural a fost inregistrat la 5 (8.4%) pacienti, 2 dintre ei apartinand grupului cu varsta sub 75 ani si 1 apartinand gupului de pacienti cu varsta peste 75 de ani, manifestat prin absenta reducerii durerii toracice si absenta remisiunii supradenivelarii de segment ST si aparitia supradenivelarii in alte teritorii decat cele initiale, si 2 (3.3%) decese posprocedurale ambele inregistrate in lotul de pacienti cu varsta peste 75 de ani.

Ceea ce am prezentat in lucrarea de fata nu sunt decat date preliminare dintr-un studiu de tip registru care se doreste a fi amplu si care a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea si siguranta fibrinolizei ca metoda non-invaziva de dezobstructie a vasului tinta implicat in evenimentul coronarian acut, tratament efectuat in Unitatea Primiri Urgente a Spitalului Municipal Timisoara, cu efortul intregului staff de medici si asistenti UPU si care va continua in aceeasi maniera cu o deosebita promptitudine si seriozitate dupa deviza „ time saved – muscle saved”.

BIBLIOGRAFIE

1. Ross R. Patogeneza Aterosclerozei, In: Heart disease, Eugene Braunwald, editia a V-a, volumul II.
2. Stary HC, Dismore RE, Fuster V. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis, 2005.
3. Rubin E, Farby J. Blood vessel pathology.
4. Weissberg PL, Roud JHF. Atherosclerotic bilogy and epidemiology of disease, In: Textbook of Cardiovascular Medecine, Second Edition, Toppol EJ.
5. Gerson V. Door-to-balloon times of less than 90 minutes possible, American College of Emergency Physicians (ACEP) 2008 Scientific Assembly: Abstract 298.
6. American College of Emergency Physicians (ACEP) 2008 Scientific Assembly: Abstract 298. Presented October 28, 2008.
7. Ghid de diagnostic si tratament in faza prespital al infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST 2009
8. The ESC Textbook Cardiovascular Medecine 2009
9. Acute Coronary Syndromes. BMJ 2008.
10. Singh M, White J, Hasdai D, et al. Long-term outcome and its predictors among patients with st-segment elevation myocardial infarction complicated by shock - insights from the GUSTO-I Trial.

11. The Open-Artery Theory Is Alive and Well – Again – The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial: phase I findings. *N Engl J Med*
12. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)